

ÜRÖNKOLOJİ

bülteni

BULLETIN OF UROONCOLOGY

galenos
yayınevi

ÜRÖNKOLOJİ
DERNEĞİ - 1999



Aralık / December

2015

Cilt/Volume

14(4)

Yayın Kurulu / Editorial Board

Sahibi / Owner

Üroonkoloji Derneği adına / Behalf of Society Urooncology

Dr. Sümer BALTACI

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Dr. Murat KOŞAN

Editör / Editor

Dr. Murat KOŞAN

Editör Yardımcıları / Associate Editor

Dr. Ender ÖZDEN

Dr. Barış KUZGUNBAY

Bölüm Editörü/ Section Editor

Dr. Can ÖBEK,

Dr. Şeyda ERDOĞAN

Dr. Kamil ÇAM

Yayın Kurulu / Editorial Board

Dr. Per-Anders ABRAHAMSSON

Dr. Turgut ALKİBAY

Dr. Muammer ALTOK

Dr. Haluk AKPINAR

Dr. Gerald L. ANDRIOLE

Dr. Süleyman ATAUS

Dr. Sümer BALTACI

Dr. Yıldırım BAYAZIT

Dr. Dilek Ertoy BAYDAR

Dr. Yaşar BEDÜK

Dr. Cenk Yücel BİLEN

Dr. Kamil ÇAM

Dr. Emin DARENDELİLER

Dr. Sinan EKİCİ

Dr. Saadettin ESKİÇORAPÇI

Dr. Aziz KARAOĞLU

Dr. Eric KLEIN

Dr. Ömer KÜÇÜK

Dr. Viraj MASTER

Dr. Nil MOLİNAS MANDEL

Dr. Uğur MUNGAN

Dr. Necmettin Aydın MUNGAN

Dr. Talha MÜEZZİNOĞLU

Dr. Can ÖBEK

Dr. Haluk ÖZEN

Dr. Hakan ÖZKARDEŞ

Dr. Tevfik Sinan SÖZEN

Dr. Feridun ŞENGÖR

Dr. Yılören TANIDIR

Dr. Zühtü TANSUĞ

Dr. Ali TEKİN

Dr. Mahmut Gökhan TOKTAŞ

Dr. Levent TÜRKERİ

Dr. Robert UZZO

Dr. Cemil UYGUR

Dr. Deniz YALMAN

Dr. Özgür YAYCIOĞLU

Dr. Kutsal YÖRÜKOĞLU

Dr. Ferruh ZORLU

Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706: 1994 standardına uygundur. (Requirements for Permanence) National Library of Medicine biyomedikal yayınlarda asitsiz kağıt (acid-free paper/alkalin kağıt) kullanılmasını önermektedir.

The paper used to print this journal conforms to ISO 9706: 1994 standard (Requirements for Permanence). The National Library of Medicine suggests that biomedical publications be printed on acid-free paper (alkaline paper).

Dergide yayınlanan makalelerin, dergi standartlarına uygunluğunun kontrolü, dizimi, İngilizce makale ve özetlerin, kaynakların kontrolü, düzeltilmesi ve kaynaklara link verilmesi derginin yayına hazır hale getirilmesi ve baskısı GALENOS Yayınevi Tic. Ltd. Şti. tarafından gerçekleştirilmiştir.

Reviewing the articles' conformity to the publishing standards of the Journal, typesetting, reviewing and editing the manuscripts and abstracts in English, creating links to source data, and publishing process are realized by Galenos.

Her hakkı saklıdır. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları Üroonkoloji Bülteni'ne aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlkeleri'ne uymaktadır.

All rights are reserved. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to the The Medical Bulletin of Urooncology. Reproduction without prior written permission of part or all of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of the Press.

Yayınevi / Publishing House

Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25 Faks: +90 212 621 99 27 E-posta: info@galenos.com.tr

Baskı: Senk Ajans Reklam Matbaacılık San. ve Tic.Ltd.Şti.

Sanayi Mah. Sultan Selim Cad. Aybike Sk.No:22/-3, Kağıthane, İstanbul, Türkiye Tel: +90 212 264 38 77

Baskı Tarihi: Aralık 2015 Yayın Türü: Yerel Süreli Yayın ISSN 2147-2270



Bülten Hakkında

Üroonkoloji Derneğinin resmi dergisi olan Üroonkoloji Bülteni üroonkoloji alanında temel ve klinik araştırma makalelerinin yanı sıra güncel konulara yönelik derlemeleri, sıra dışı olgu sunumlarını yayınlamak üzere kabul etmektedir.

Derginin temel amacı, üroonkoloji alanındaki araştırma sonuçlarının etkin bir şekilde Türkiye ve bölgesinde çalışmalarını sürdüren başta ürologlar olmak üzere tüm hekimlere hızla, etkin bir şekilde ulaşmasını sağlamaktır. Ayrıca belirli sayıda derleme yazılar ve olgu sunumları ile hekimlerin meslek içi eğitimlerinin devamlılığını sağlamak da hedeflenmektedir.

Dergi dijital ortamda makaleleri kabul etmektedir ve eserlerin tam metinleri dernek internet sayfasına üye olan hekimlerin erişimine bu sayfa ya da derneğin mobil uygulamaları aracılığı ile her hangi bir bedel talep edilmeden sunulmaktadır.

Online makale gönderiminin ardından makaleler alanlarında fikir önderi hakemler tarafından kısa sürede değerlendirilerek yazarlara bütün görüşler iletilecektir.

Üroonkoloji Bülteni, EBSCO, TürkMedline, Türkiye-Ulusal Atıf Dizini ve CINAHL tarafından indekslenmektedir.

Üroonkoloji Bülteni yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.

Yazıların bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir.

Abone İşlemleri

Dergiye abone olmak için Üroonkoloji Derneği ile iletişime geçilmelidir.

Reklam

Reklam için başvurular Üroonkoloji Bülteni Editörlüğü'ne yapılmalıdır. Reklam içeriklerinden reklam veren kişi veya kurum sorumludur.

Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi bölümüne, dergiye www.uroonkolojibulteni.org veya www.uroonkoloji.org/ebulten adresinden ulaşılabilir.

Adres:

Üroonkoloji Bülteni Editörlüğü

Şerif Ali Mevkii, Pakdil Sokak, No: 5, 34775, Yukarı Dudullu, Ümraniye, İstanbul, Türkiye

E-posta: bulten@uroonkoloji.org

Telefon: +90 216 594 52 85

Faks: +90 216 594 57 99

Sahibi

Üroonkoloji Derneği adına Dr. Sümer BALTACI

Yayıncı: Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No:21 34093 Fındıkzade, İstanbul, Türkiye

E-posta: info@galenos.com.tr

Telefon: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

About us Bulletin

Urooncology Bulletin is the official journal of Urooncology Association and accepts research articles in basic and clinical sciences, reviews regarding current issues, and extraordinary case reports to be published.

The main aim of the journal is to enable all doctors -especially urologists- in Turkey to reach the research findings from urooncology field rapidly and effectively. Also it is aimed to contribute the vocational training of the doctors with specific numbers of reviews and case reports.

The journal accepts online submission of the manuscripts. The fulltexts can be reached through the website of the association and via mobile applications of the association for free by the members.

After online manuscript submission, the key opinion leader reviewers from the related fields will evaluate the papers and send the comments to the authors in a short time.

Urooncology Bulletin is indexed in EBSCO, TurkMedline, Turkiye Citation Index and CINAHL.

Manuscripts in Urooncology Bulletin are published both in Turkish and in English.

The scientific responsibility of the manuscripts belongs to the authors.

Subscription

You should contact Urooncology Association in order to subscribe to the journal.

Advertising

The application for advertising should be made to the Editorial of Urooncology Bulletin. The advertisers (person or institution) are responsible for the advertisements' content.

Instructions to Authors

Instructions to authors section can be reached from www.uroonkolojibulteni.org or www.uroonkoloji.org/ebulten.

Address:

Üroonkoloji Bülteni Editörlüğü

Şerif Ali Mevkii, Pakdil Sokak, No: 5, 34775, Yukarı Dudullu, Ümraniye, İstanbul, Turkey

E-mail: bulten@uroonkoloji.org

Tel: +90 (216) 594 52 85

Fax: +90 (216) 594 57 99

Owner

Dr. Sümer BALTACI on behalf of Urooncology Association

Publisher: Galenos Yayınevi

Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No:21 34093 Fındıkzade, İstanbul, Turkey

E-mail: info@galenos.com.tr

Phone: +90 212 621 99 25

Fax: +90 212 621 99 27

Yazarlara Bilgi

1. Genel Bilgiler

Üroonkoloji Bülteni, Üroonkoloji Derneği'nin bilimsel içerikli resmi yayın organıdır. Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 4 sayı yayınlanır. Yıl içinde gerektiğinde özel sayılar da yayımlanabilir.

Üroonkoloji bülteni mesane kanseri, prostat kanseri, böbrek-testis ve üst üriner sistem ürotelyal kanserleri ile iyi huylu prostat büyümesi (BPH) ve diğer üroonkolojik konularda klinik ve temel bilim orjinal araştırma makaleleri, derlemeler, editör görüşleri ve olgu sunumları yazılarının yayınlandığı "çift-kör" danışmanlık (peer-review) ilkelerine dayanan uluslararası bir dergidir.

Derginin dili Türkçe ve İngilizce'dir. Dergiye gönderilen yazıların başka bir Türkçe ve İngilizce yayınlanan dergide yayınlanmamış, yayına kabul edilmemiş ya da yayın için değerlendirme aşamasında olmaması gerekir. Bu gereklilik bilimsel toplantılarda bildiri olarak sunulmuş ve özeti yayınlanmış yazıları kapsamaz; ancak bu durumda bildirinin sunulduğu toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilmelidir. Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır.

Makalelerin formatı "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" kurallarına göre düzenlenmelidir.

Yazıların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara, telif hakkı ise Üroonkoloji Derneği'ne aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yazarlık, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu) uygun biçimde doldurarak bülten editörlüğüne gönderilmelidir. Bu forma dergi web adresinden (www.uroonkolojibulteni.com) ulaşılabilir. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Bu aşamadan sonra makaleye yeni yazar eklenemez veya yazar isim sıralamasında değişiklik yapılamaz. Dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Üroonkoloji Bülteninde yayınlanmak amacıyla gönderilen ve Etik Kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve 2008'de gözden geçirilmiş Helsinki Bildirisi'ne uygun Etik Kurul Onay Raporu gereklidir (<http://www.wma.net/en/10home/index.html>).

Deneysel hayvan çalışmalarında ise yazarlar, "Guide for the care and use of laboratory animals" (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>) doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurumlarından Etik Kurul Onay Raporu almalıdır. Etik Kurul onayı ve "Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu" alındığı araştırmanın "Gereç ve Yöntem" bölümünde belirtilmelidir. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Gerek görülürse editör tarafından Etik Kurul onayının bir örneği yazarlardan istenebilir. Olgu sunumlarında hastalardan "Bilgilendirilmiş olur" (informed consent) alınmalıdır.

Yazılar değerlendirme sürecinde aşırma ve kopya yayın açısından denetlenecek ve etik dışı durumların tespit edilmesi halinde Committee on Publication Ethics (COPE) kurallarına çerçevesinde yaptırımlar uygulanacaktır.

Yazarlar makale gönderimlerini derginin online makale kabul sistemi üzerinden yaparlar (<http://www.uroonkolojibulteni.com>). Yazarlar onay formunu doldurarak, makalelerinin telif hakkını Üroonkoloji Bülteni'ne bıraktıklarını, bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışmasına yol açabilecek mali ya da diğer ilişkilerini açıklamalıdır. Tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-gereç firmalarınca yapıldığı dip not olarak bildirilmelidir. Yayına kabul edilmeyen yazılar, sanatsal resimler hariç yazarlara geriye yollanmaz.

Editör yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör ve editör yardımcıları ile en az iki danışman (hakem) incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır. Hakem belirleme yetkisi tamamen editör ve editörler kuruluna aittir. Hakemler belirlenirken derginin ulusal veya uluslararası yayın danışma kurulundan isimler seçilebileceği gibi yazının konusuna göre ihtiyaç duyulduğunda yurt içinden veya yurt dışından bağımsız hakemler de belirlenebilir. Makaleler yayınlanmadan önce intihal programı olan iThenticate ile taranmaktadır.

2. Yazım Kuralları

Yazar Sorumluluğu

Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Tüm yazarların gönderilen makalede akademik veya bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar(lar) olarak belirlenen isim aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır:

- Makaledeki çalışmanın, planlama, fikir, metod aşamalarında veya çalışmanın yürütülmesinde görev almalı.
- Makalenin yazım aşamasında herhangi bir düzeyde katkısı olmalıdır.
- Makalenin son halini kabul etmelidir.

Yazarlık, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu uygun biçimde yazarlar tarafından imzalanarak bülten editörlüğüne yollanmalıdır.

Kısaltmalar

Makalede kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş şekilleriyle kullanılmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Örneğin, ilk geçtiği yerde, Kasa İnvazif Olmayan Mesane Kanseri (KİOMK); biçiminde verilmelidir. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Ölçüm birimleri metrik sisteme uygun olarak verilmeli; örneğin, "mg" olarak yazılmalıdır. Nokta kullanılmamalı; ek alırsa (') ile ayrılmalıdır. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; Système International: SI) birimleri ile bildirilmelidir.

İstatistik Değerlendirme

Makalelerin biyoistatistiksel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri biyoistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir. Makalelerde p değerleri açık olarak verilmelidir (p=0,033 gibi).

Yazarlara Bilgi

Yazım Dili

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce olup Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.gov.tr adresi esas alınmalıdır.

İngilizce makalelerin ve özetlerin, dergiye gönderilmeden önce gerek duyulduğunda, gramer kuralları yönünden profesyonelce gözden geçirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

Makalelerin yazım ve dil bilgisi kurallarına uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

3. Dergiye Gönderilecek Yazı Türleri ve Özellikleri

Üroonkoloji Bülteni (International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE) hazırlanan ve yeniden düzenlenmiş 5. Baskısı 1997 yılında (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315); kısaca "Vancouver stili" diye anılan kurallara göre düzenlenmiş yazıları yayınlamaktadır.

Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word programı ile yazılmalıdır. Makaleler sayfanın her bir kenarından 2 cm kenar boşluğu bırakılarak ve çift satır aralıklı "arial veya times new roman" yazı formatlarından biri ile yazılmalıdır. Makalelerde aşağıdaki sıra takip edilmeli ve her bölüm yeni bir sayfa ile başlamalıdır:

- 1) Başlık sayfası,
- 2) Özet,
- 3) Metin,
- 4) Kaynaklar,
- 5) Tablo ve/veya Şekiller.

Aksi belirtilmedikçe gönderilen yazılarla ilgili tüm yazışmalar birinci isim yazarla yapılacaktır. Gönderilen yazılarda, yazının yayınlanmak üzere gönderildiği ve derginin hangi bölümü (araştırma ya da olgu sunumu gibi) için başvurulduğu belirtilmeli ve "Yazarlık ve Yayın Hakkı İzin Formu" (www.uroonkolojibulteni.com) eklenerek gönderilmelidir. Yazıların bültene ulaşmasının ardından yazarlara makalenin alındığı, bir makale numarası ile bildirilecektir.

A. Araştırma Makaleleri

Bu yazılar daha önce yayınlanmamış, özgün araştırma verilerinin değerlendirildiği ve aşağıda tanımlanan yazı düzenine tümüyle uygun hazırlanmış yazılardır.

Araştırma yazıları;

- Türkçe ve İngilizce başlık,
- Türkçe ve İngilizce bölümlendirilmiş özet (en fazla 300 kelime olacak şekilde Türkçe; Amaç, Gereç ve Yöntem/Hastalar ve Yöntem, Bulgular, Sonuç ve İngilizce; Objective, Materials and Methods/Patients and Methods, Results, Conclusion başlıkları altında yazılmalıdır).
- Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler,
- Giriş,
- Gereç ve Yöntem/Hastalar ve Yöntem,

- Bulgular,
- Tartışma,
- Teşekkür (varsa) ve
- Kaynaklar kısımlarından oluşmalıdır.

Araştırma yazılarının ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 3000 kelimeyi, kaynak sayısı 30'u geçmemelidir.

B. Olgu Sunumları

Klinik değerlendirme, tedavi, izlem ya da bir başka açıdan özellik ve bilimsel önem taşıyan, bir ya da birden çok olgunun özelliklerini sunan ve tartışan yazılardır.

Olgu sunumları;

- Türkçe ve İngilizce başlık,
- Türkçe ve İngilizce özetler,
- Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler
- Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümlerini içermelidir.)
- Kaynaklar,
- Tablo/şekil/resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Olgu sunumlarının ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 1500 kelimeyi kaynak sayısı 15'i geçmemelidir.

C. Derleme

Üroonkoloji Bülteni'nde doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanan bilimsel yazılar yayınlanmaktadır. Doğrudan gönderilecek derlemelerin değerlendirme için kabulü editörün takdirinde olup yurtdışındaki yazarlara öncelik verilmektedir. Üroonkoloji Bülteni'nde davet usulü ile yer alacak derleme yazıların konu ve yazar seçimi "Bölüm Editörlüğü" ve "Konuk Editörlük" sistemi esasına göre yapılmaktadır. Bölüm editörleri, Üroonkoloji Derneği Çalışma Grubu Koordinatörleri'nden oluşur. Aynı çalışma gruplarının üyeleri Bülten Danışmanlar Kurulu'nu oluşturmaktadır. Bülten Editörlüğü her sayı için Bölüm Editörleri ile birlikte çalışır. Ayrıca üroonkoloji alanında deneyimli, ulusal veya uluslararası bilim insanları da "Konuk Editör" olarak davet edilebilir. Bölüm ve Konuk Editörleri için yönergeler bülten internet sayfasında mevcuttur (www.uroonkolojibulteni.com).

Derlemeler en fazla üç yazar tarafından yazılmış olmalıdır. Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler içermelidir. Derleme türü makalelerde özet tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı ve 250 kelime ile sınırlı olmalıdır. Şu alt başlıklar bulunacak şekilde bulunmalıdır;

Derlemenin amacı; neden uygun ve iyi seçilmiş bir konu olduğu açıklanmalıdır. Yeni bulgular; literatürdeki makalelerin kapsadığı temel konular belirtilmelidir. Sonuç; klinik çalışmalar ve araştırmalara ait çıkarımlar vurgulanmalıdır.

Tam metin dosyası en fazla 3000 kelime olmalı, kaynak sayısı ise 40 adedi geçmemelidir.

Yazarlara Bilgi

Giriş: Derlemenin anahatlarını içermeli ve konuyla ilgili daha önceki çalışmalardan bahsedilmelidir.

Derleme metni: Metin başlıklar ve konularla ilgili paragraflar içerir. Her bir başlık en az bir hüküme ulaşmalıdır.

Sonuç: Derlemenin konusuyla ilgili çıkarımları içeren kısa bir paragraf hazırlanmalıdır. Uygunsa, sonraki araştırmalarla ilgili önerilerde bulunulur.

Soru: Derleme yazılarında yazar(lar) metnin sonunda içerikle ilgili en az 3, en fazla 5 adet soru hazırlamalıdır. Metnin içeriğinde cevapların yer aldığı ve okuyucuya konuya ait önemli alanları hatırlatmayı sağlayacak bu soru kısmına verilecek yanıtlar Editörler Kurulu ve Dernek Yönetimi'nce değerlendirilecektir.

D. Makale-Yorum Yazıları

Bülten editörlüğünün belirleyeceği bir araştırma makalesinin özet şekilde çevrilmesi ve yazarın/yazarların araştırma ile ilgili yorumunun eklendiği bilimsel bir yazıdır. Derleme için belirlenen yazım kuralları geçerlidir. Makale-yorum yazılarında, orijinal makalenin değil, yazarın yorumuna ait önemli noktaları içeren bir özet olmalıdır. Bu yazılar 1500 kelime ve 10 kaynak sayısı ile sınırlıdır.

E. Editöryel Yorum/Tartışma

Yayımlanan orijinal araştırma makalelerinin, araştırmanın yazarları dışındaki, o konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesidir. İlgili makalenin sonunda yayımlanır. 500 kelime ve 5 kaynak ile sınırlıdır.

F. Editöre Mektup

Son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimelik yazılar olup kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır. Başlık ve özet bölümleri yoktur. Hangi makaleye (sayı, tarih verilerek) ithaf olunduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap verildiği takdirde, editör veya makalenin yazar(lar) ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

4. Yazı Düzeni

Dergiye gönderilecek yazılar türlerine göre, başlık sayfası, özetler, ana metin, teşekkür (acknowledgment) kaynaklar, tablo/şekil/resim bölümlerini içerir.

A. Başlık Sayfası

Türkçe ve İngilizce başlık yer almalıdır. Yazının başlığı, yazarların adı, ünvanları, çalıştıkları kurum ve yazışmalardan sorumlu yazarın yazışma adresi, telefonu varsa faksı ve e-posta adresi yazılır. Bütün yazarlar ve kurumlar numaralar ile belirtilmelidir. Makale daha önce tebliğ olarak sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir. Potansiyel çıkar ilişkisi varsa bu sayfada belirtilmelidir. Kişisel teşekkür ifadeleri de bu sayfada yer almalıdır.

B. Özet ve Anahtar Kelimeler

Türkçe ve İngilizce olmak üzere iki dilde yazılır ve yazının başlığını da içerir. Özet gönderilecek yazı biçimine göre yapılandırılmış (Amaç, Gereç ve Yöntem/Hastalar ve Yöntem, Bulgular, Sonuç) veya kısa özet olarak her yazı tipine göre ilgili bölümünde belirtilen şekilde hazırlanır. Özetlerin sonunda her iki dilden en az 3, en çok 5 anahtar kelime (key words) yer alır. Anahtar

kelimeler uygun nitelikte ve standart terminolojide yazılmalıdır. Türkçe anahtar kelimeler "Türkiye Bilim Terimleri" arasından seçilmelidir. Yazarlar bilgilendirme için <http://www.bilimterimleri.com> adresini kullanabilir. "Türkiye Bilim Terimleri" MeSH (Medical Subject Headings) terimlerinin, karşılıklarının bulunduğu bir anahtar kelimeler dizinidir (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

C. Ana Metin

Yazının ana metni Giriş, Gereç ve Yöntem/Hastalar ve Yöntem, Bulgular, Tartışma alt başlıkları içinde düzenlenir. Giriş bölümünde yazının dayandığı temel bilgilere ve gerekçelere kısaca değinildikten sonra, son paragrafında amaç açık bir anlatımla yer alır. Gereç ve Yöntem/Hastalar ve Yöntem bölümü gerekirse araştırma/hasta/denek grubu, araçlar, uygulama ve istatistik değerlendirme gibi alt başlıklara göre düzenlenebilir. Bu bölüm çalışmaya katılmayan birisinin de rahatlıkla anlayabileceği açıklıkta yazılmalıdır. Bulgular çalışmanın bulgularını özetler ve temel bulgular gerekirse tablo ve şekillerle desteklenir. Tartışma bölümünde çalışmanın bulguları ilgili yurtiçi ve yurtdışı çalışmaların sonuçları bağlamında tartışılır; genel bir gözden geçirmeyi değil, özgün bulguların tartışılmasını içerir. Tartışma bölümü son paragrafta çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

D. Teşekkür

Yazar(lar) gerekli gördüklerinde yazıya katkıları yazarlık düzeyinde olmayan, ancak belirtmeyi hakettiğini düşündükleri kişilere birkaç cümlelik kısa teşekkür yazabilirler. Burada, teşekkür edilen kişilerin katkıları (örneğin; parasal ya da araç gereç desteği, teknik yardım, bölüm başkanının genel desteği gibi) açıklıkla belirtilerek (örneğin; "bilimsel danışmanlık", "taslakta düzeltme", "veri toplama", "klinik araştırmaya katılma" gibi) yazılır.

E. Kaynaklar

Kaynaklar ana metindeki geçiş sırasına göre numaralanır ve metinde, tablolarda, tablo ya da şekil dipnotlarında parantez içinde gösterilir. Her kaynak, ilk üç yazar adı ve sonrasında "et al" eklenerek sıralanabilir. Eğer dört ya da daha az sayıda yazar adı varsa tüm yazarlar belirtilmelidir. Kaynak sayfa numaraları açık olarak yazılmalıdır. Kaynakların yazımında, aşağıdaki örnekler dikkate alınır. Burada örneği verilmemiş kaynakların yazım kuralları için "Ortak kurallar"a başvurulur. Dergi adları Index Medicus'taki biçime göre kısaltılır; burada bulunamayan bir dergi ise, kısaltılmadan yazılır. Dergi listesi A.B.D. Ulusal Tıp Kütüphanesi (USA-NLM; National Library of Medicine) web sitesinden (<http://www.nlm.nih.gov>) elde edilebilir.

Kaynakların ağırlıklı olarak son yıllarda yayımlanmış olanlardan seçilmesi önerilir. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur.

Dergi: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması 2011;4:25-27.

Kitap: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Editörler Editör A, Editör B, Editör C. Yayınlanma yeri: Yayınevi; 2011. sayfa. 25-27.

Yazarlara Bilgi

Kaynak yazımı için örnekler:

Dergi Yazıları

Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Yazar kurum ise: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Ek sayı: Goodman WK, McDougale JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Kitaplar

Kitap yazar(lar)ı kişi ise: Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Kitap yazarı kurum ise: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Kitap bölümü: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editörler. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Çeviri kitap

Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

F. Şekil, Tablo ve Grafikler

Şekil ve tablo seçiminde dikkatli karar verilmelidir. Derleme ve orijinal araştırmalar için en fazla 4 adet, olgu sunumları için 2 adet şekil/tablo kabul edilecektir. Tüm resimler "Şekil" olarak adlandırılmalı ve metin içinde numaralandırılmış olarak belirtilmelidir. Şekiller tanımlayıcı bir başlık ve açıklama içermelidir. Ana metinde bulunmayan ve şekillerde kullanılan tüm kısaltmalar, şekil açıklamalarında tanımlanmalıdır. Özellikle olan bir yazıda dörtten daha fazla şekil/tablo olması

gerekirse bu durumda yazar, bülten editörlüğüne bunu bildirmelidir. Bütün tablo ve şekillere metin içinde atıf yapılmalıdır.

Her bir tablo ayrı sayfaya basılarak, metin içinde geçtiği sıraya göre numaralandırılır. Her tablonun bir başlığı bulunur ve gerektiğinde (örneğin, tabloda geçen kısaltmalar) tablo altına açıklamaları yazılır. Her bir tablo ana metne başvurma gereği doğurmayacak biçimde anlaşılır olmalıdır.

Daha önce yayımlanmış bir şekil veya tablo kullanılmak istenirse, yazarlardan çizimlerin temin edilmesi ve kaynağın tüm detaylarının bildirilmesi gereklidir. Şekil üretimi için yayinevi izni araştırması yapılacaktır. Şekil ve çizimlerin ilgili izinlerinin alınmasından yazarlar sorumludur.

Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır. İnternet üzerinden çevrimiçi olarak gönderilecek olan şekil, grafik ve tabloların çözünürlükleri en az 300 dpi olmalıdır.

- Şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (pixel boyutu yaklaşık 500x400, 8 cm eninde ve 300 dpi çözünürlükte taranarak) sisteme eklenmelidir. Kullanılan kısaltmalar şekil, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.

5. Yazının Yayına Gönderilmesi

Dergiye gönderilecek tüm yazıların gönderilmeden önce yazım kurallarına uygunluğu mutlaka son bir kez kontrol edilmelidir. Yazılar, www.uroonkolojibulteni.com web sayfasından temin edilebilecek olan "yazar kontrol listesi" tamamlanarak gönderilmelidir. Yazılar, Üroonkoloji Bülteni web sayfası; www.uroonkolojibulteni.org üzerinden çevrimiçi olarak gönderilmelidir. Çevrimiçi sistemin dışında e-posta, normal posta veya faks ile gönderilen yazılar değerlendirme için kabul edilmeyecektir.

Instructions to Author

1. General Information

Urooncology Bulletin is the official scientific publication of the Turkish Society of Urooncology. It is published quarterly (March, June, September, and December). Supplements are also published during the year if necessary.

Journal publishes basic and clinical research original articles, reviews, editorials, case reports, and letters to the editor relevant to urooncology i.e prostate cancer, urothelial cancers, testis and kidney cancer, benign prostatic hyperplasia and any aspect of urologic oncology. Urooncology Bulletin is indexed by several international databases and the journal commits to rigorous peer review.

Manuscripts must be written in Turkish or English and must meet the requirements of the journal. Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. This requirement does not apply to papers presented in scientific meetings and whose summaries, not exceeding 250 words, are published. In this case, however, the name, date and place of the meeting in which the paper was presented should be stated. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors.

All manuscripts should comply with "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" produced and updated by the International Committee of Medical Journals Editors (www.icmje.org).

It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias and ethical issues. Turkish Society of Urooncology owns the copyright of all published articles. Manuscript writers are not paid by any means for their manuscripts.

All manuscripts submitted must be accompanied by the Authorship Statement, Copyright Transfer, Financial Disclosure, and Acknowledgment Permission form that is available in (www.uroonkolojibulteni.com)

The Journal adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration October 2008 (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) and holds that all reported research involving "Human beings" conducted in accordance with such principles.

Reports describing data obtained from research conducted in human participants must contain a statement in the Materials and Methods section indicating approval by the ethical review board and affirmation that Informed Consent was obtained from each participant.

All manuscripts dealing with animal subjects must contain a statement indicating that the study was performed according to "The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" with the approval of the Institutional Review Board, in the "Materials and Methods" section.

Case reports should be accompanied by informed consent and the identity of the patient should be hidden. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets ethical criteria. During the evaluation of the manuscript, the research data and/or ethics committee approval form can be requested from the authors if it's required by the editorial board.

We disapproval upon such unethical practices as plagiarism, fabrication, duplication, and salamisation, as well as inappropriate acknowledgements, and references. We use iThenticate to screen all submissions for plagiarism before publication.

2. Submission Procedures

Manuscript submission should be done online (www.uroonkolojibulteni.com).

All submissions must include: Authorship Statement, Copyright Transfer, Financial Disclosure, and Acknowledgment Permission forms. The author and the co-authors should sign this form declaring acception of full responsibility for the accuracy of all contents in accordance with the order of authors. They should also whether there is a conflict of interest regarding manuscript. All authors should complete Copyright Assignment & Affirmation of Originality form accordingly and upload and submit. If you are unable to successfully upload the files please contact the editorial office by e-mail or through online submission system. The corresponding author must acquire all of the authors' completed disclosure form and fax them to the editorial office at +90 212 000 00 00.

All articles are subject to review by the editors and peer reviewers. All manuscripts are reviewed by the editor, concerned associate editors and at least two expert referees. The scientific board guiding the selection of the papers to be published in the Journal consists of elected experts of the Journal and if necessary, selected from national and international authorities . Editorial Committee has the right of not publishing a manuscript that is not in compliance with the authors' instructions, request revisions from the authors and reediting. The review process will be managed and decisions made by editor-in-chief who will act independently.

The editor and editorial board is the complete authority regarding reviewer selection. The reviewers are mainly selected from an national and international advisory board. The editorial board may decide to send the manuscript to independent national or international reviewers according to the subject.

The authors of the accepted manuscripts should be in consent that the editor and associate editors can make corrections without changing the main text of the paper.

3. Editorial Policies

Scientific Responsibility

It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias.

All persons designated as authors should have made substantial contributions to the followings: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Abbrevations

Use only standard abbreviations. Avoid abbreviations in the title and abstract. The full term for an abbreviation should precede its first use in the text, unless

Intructions to Author

it is a standard abbreviation. Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned.

Units of Measurement

Measurements should be reported using the metric system, according to the International System of Units (SI).

Statistical Evaluation

All retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated in terms of biostatistics and it must be stated together with appropriate plan, analysis and report. p values must be given clearly in the manuscripts (e.g. $p=0.033$). It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets biostatistical rules.

Language

The official languages of the Journals are Turkish or English. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules. Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English are encouraged to ask for an expert. All spelling and grammar mistakes in the submitted articles, are corrected by our redaction committee without changing the data presented.

4. Categories of Articles

Urooncology bulletin is in compliance with the uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals published by the International Committee of Medical Journal Editors (NEJM 1997; 336:309-315, updated 2001). Manuscripts that do not meet these requirements will be returned to the author for necessary revision before the review.

The Journal requires that all submissions be submitted according to these guidelines:

Manuscripts should be prepared as a word document (*.doc) or rich text format (*.rtf).

Text should be double spaced with 2.5 cm margins on both sides using 12-point type in Times Roman or Arial font.

Each section of the article should be started in a new page and abide to the below sequence: Title, abstract and key words (Turkish and English), main text, acknowledgements (optional), references, tables/figures (each table should be written with the titles and footnotes in a separate page), legends of the figures.

All manuscripts submitted must be accompanied by the "Copyright Transfer and Author Declaration Statement form" (www.uroonkolojibulteni.com).

The corresponding author must give the full corresponding address (including telephone, fax number and e-mail address). Contact information for corresponding author is published in the journal.

A. Original Research Articles

Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations in areas relevant to urologic oncology.

Content:

- Title

Abstract (limited to 300 words; the structured abstract contain the following sections:

Objective, materials and methods, results, conclusion)

- Key words (List 3-5 key words using Medical Subjects Headings (MeSH))

Introduction

- Materials and Methods/Patients and Methods

- Results

- Discussion

Acknowledgements

References

Tables/Figures

Figure Legends

A word count for the original articles (excluding title page, acknowledgments, figure and table legends, and references) should be provided not exceed 3000 words. Number of references should not exceed 30.

B. Case Reports

Case reports should include cases which are rarely seen and different in diagnosis and treatment. Brief descriptions of a previously undocumented disease process, a unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens, and should contribute to our present knowledge.

Content:

- Title

Abstract (limited to 150 words; without structural divisions

- Key words (List 3-5 key words using Medical Subjects Headings (MeSH))

Introduction

Case Presentation

Discussion

References

Tables/Figures

Figure Legends

A word count for the original articles (excluding title page, acknowledgments, figure and table legends, and references) should be provided not exceed 1500 words. Number of references should not exceed 15.

C. Review Article

These are manuscripts which are prepared on current subjects by experts who have extensive experience and knowledge of a certain subject and who have achieved a high number of publications and citations. The reviews are usually accepted for the journal with invitation of editorial board. Submitted reviews within the scope of the journal will be taken into consideration by the editors. The content of the manuscript should include the latest achievements of a

Intructions to Author

subject and information and comments that would lead to future studies in that area. Number of authors should be limited to 3.

Content:

- Title

Abstract (maximum 250 words; without structural divisions;

- Key words (List 3-5 key words using Medical Subjects Headings (MeSH))

Introduction

Main Text

Conclusions

Tables/Figures

Figure Legends

Short Quiz (list 3-5 questions about the context of article as for CME credit.

Editorial board and Turkish Society of Urooncology executive committee will evaluate the answers and members submitting correct answers may be granted for educational purposes)

D. Literature Review

These are solicited by the Editor, will go through the peer review process, and will cover recently published selected articles in the field of Urologic oncology. It is a mini-review article that highlights the importance of a particular topic and provides recently published supporting data. The content is same with review article. Word count should not exceed 1500 and references are limited to 10.

E. Editorial Commentary

They are solicited by the Editor and should not be submitted without prior invitation. Evaluation of the original research article is done by the specialists of the field (except the authors of the research article) and it is published at the end of the related article. Word count should not exceed 500 words and number of references limited to 5.

F. Letters to the Editor

These are the letters that include different views, experiments and questions of the readers about the manuscripts that were published in this journal in the recent year and should be no more than 500 words with maximum 5 references. There's no title and abstract. Submitted letters should include a note indicating the attribution to an article (with the number and date) and the name, affiliation and address of the author(s) at the end. When the answer to the letter is given by the editor or the author(s) of the manuscript it is published in the journal.

5. Manuscript Preparation

Each section of the article should be started in a new page and abide to the below sequence according to manuscript categories: Title page, abstract, main text, acknowledgements, references, tables/figures and legends of the figures.

Title Page

The title page should include the following:

Full title (in English and in Turkish) Turkish title will be provided by the editorial office for the authors who are not Turkish speakers.

Authors' names and institutions.

Corresponding author's e-mail and address, telephone and fax numbers.

Any grants, or financial supports for the paper

Abstract and Key words:

The abstracts should be prepared in accordance with the instructions in the categories of articles. A structured abstract should be provided for the original articles using the following headings: objective, materials and methods, results and conclusions.

Provide 3-5 key words. English key words should be provided from Medical Subject Headings (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

Main Text

Introduction: Brief explanation about the topic should be done, the objective of the study should be indicated and these should be supported by the literature information.

Materials and Methods: The study plan should be given, it should be indicated whether it is randomized or not whether it is retrospective or prospective, the number of trials, the characteristics, the used statistical methods should be indicated. If any, it should be indicated that the results should be scrutinized.

Results: The results should be given, the tables and the pictures should be given in numerical order and, the results should be indicated in accordance with statistical analysis methods.

Discussion: The obtained values should be discussed with its favorable and unfavorable aspects and, they should be compared with literature. The conclusion of the study should be highlighted.

Acknowledgement

An acknowledgment is given for contributors who may not be listed as authors, or for grant support of the research. Any technical or financial support, or editorial contribution (statistical analysis, English/Turkish evaluation) contributions towards the study should appear at the end of the article.

References

The author is responsible for the accuracy of references. Cite references in the text with numbers in parentheses. Number references consecutively according to the order in which they first appear in the text. Journal titles should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (consult List of Journals Indexed in Index Medicus). All authors should be listed if four or fewer, otherwise list the first three authors and add the et al.

Examples for writing references;

Format for journal articles; initials of author's names and surnames, titles of article, journal name date; volume: inclusive pages.

Instructions to Author

Example:

Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. *Urol Int* 2014;92:150-156.

Format for books; initials of author's names and surnames. chapter title. In editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example:

Book Chapters: Lang TF, Duryea J. Peripheral Bone Mineral Assessment of the Axial Skeleton: Technical Aspects. In: Orwoll ES, Bliziotes M (eds). *Osteoporosis: Pathophysiology and Clinical Management*. New Jersey, Humana Pres Inc, 2003;83-104.

Books: Greenspan A. *Orthopaedic Radiology a Pratical Approach*. 3th ed. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins 2000, 295-330.

Figures, Pictures, Tables and Graphics

For figures, pictures, tables and graphics; if you use data from another published or unpublished source, obtain permission and acknowledge that source fully. Number of figure/tables are restricted to four for original article and reviews and two those for case reports. Any manuscript need more figure/table above limitations author should contact with editor and get permission.

Tables: Supply each table on a separate file. Number tables according to the order in which they appear in the text, and supply a brief caption for each. Give each column a short or abbreviated heading. Write explanatory statistical measures of variation, such as standard deviation or standard error of mean. Be sure that each table is cited in the text.

Figures: Authors should number figures according to the order in which they appear in the text. Figures include graphs, charts, photographs, and illustrations. Each figure should be accompanied by a legend. Figures should be submitted as separate files, not in the text file. Image files must be cropped as close to the actual image as possible. Pictures/photographs must be in color, clear and with appropriate contrast to separate details. Figures, pictures/photographs must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and scanned at 300 resolution).

5. Manuscript Submission

As part of the submission process, authors are required to check off their submission's compliance with authors instructions, and submissions may be returned to authors that do not adhere to these guidelines. Bulletin of Urooncology only accepts electronic manuscript submission at the web site www.uroonkolojibulteni.org

İçindekiler/Contents

Orijinal Makaleler / Original Articles

245 Prostatik Asiner Adenokarsinomda ve Normal Prostat Dokusunda Androjen Reseptörü c-erbB2 ve CD117'nin Ekspresyon Sıklığı ve Klinik Önemi

The Expression Frequency of Androgen Receptor, c-erbB2 and CD117 in Acinar Adenocarcinoma of Prostate and Normal Prostate Tissue and It's Clinical Importance

Dr. Hülya Savaş Mutlu, Dr. Oğuz Aydın, Dr. Sancar Barış, Dr. Sevgi Canbaz, Dr. Filiz Karagöz

251 Alt Üriner Sistem Semptomları Nedeniyle Tamsulosin ya da Doksazosin Kullanan Hastaların İntraoperatif Gevşek İris Sendromu Gelişimi Açısından Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients Using Tamsulosin or Doxazosin for Lower Urinary Tract Symptoms for Development of Intraoperative Floppy Iris Syndrome

Dr. Sabite Emine Gökçe, Dr. Mehmet İlker Gökçe

Derlemeler / Reviews

254 Mesanenin Tümör Benzeri Lezyonları

Tumor Like Lesions of the Bladder

Dr. Şeyda Erdoğan, Dr. Emine Kılıç Bağır

258 Mesane Ürotelyal Kanserlerinin Tanısal Prognostik Moleküler Özellikleri ve Yeni Tedavi Yaklaşımları

Diagnostic and Prognostic Molecular Features of Urothelial Bladder Cancer and New Treatment Approaches

Dr. Zafer Küçükodacı, Dr. Kutsal Yörükoğlu

271 Paratestiküler Tümörler ve Klinikopatolojik Yaklaşım

Paratesticular Tumors and Clinicopathologic Approach

Dr. Kemal Behzatoğlu, Dr. Ceren Boyacı, Dr. Buket Bambul Sığircı

278 Böbrek Tümörlerinin Morfolojik ve Moleküler Özellikleri

Morphologic and Molecular Characteristics of Renal Tumors

Dr. Sait Şen

285 Renal Tümörlerde Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği 2012 Vancouver Konsensus Toplantısı Önerileri

Recommendations from the 2012 International Society of Urological Pathology Vancouver Consensus Conference on Renal Tumors

Dr. Ayşe Aysım Özağarı

290 Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Yüksek Risk Varlığında Cerrahi Yöntemler

Surgical Treatment Options for High Risk Patients with Benign Prostatic Hyperplasia

Dr. Eray Hasırcı, Dr. Ayhan Dirim, Dr. Hakan Özkardeş

296 Transüretral Prostat Rezeksiyonunda Monopolar ve Bipolar Yöntemler

Monopolar and Bipolar Modalities of Transurethral Prostate Resection

Dr. Hikmet Köseoğlu, Dr. Ramazan Yavuz Akman

299 Benign Prostat Hiperplazisinin Genetik Etiyolojik Temelleri

Genetic Basis of Benign Prostatic Hyperplasia Etiology

Dr. Cüneyt Özden, Dr. Cevdet Serkan Gökçaya

303 Enflamasyonun Etiyopatogenez ve Tedavi Hedefi Olarak Benign Prostat Hiperplazisindeki Rolü

The Role of Enflammation as an Etiopathogenetic Mechanism and Treatment Target in Benign Prostatic Hyperplasia

Dr. Ali Tekin, Dr. Alpaslan Yüksel

308 Benign Prostat Hiperplazisinde Kullanılan Medikal Tedavilerin Ejakülasyon Üzerine Etkileri

The Effects of Medical Treatments Used for Benign Prostatic Hyperplasia on Ejaculation

Dr. Ali Kayıkçı, Dr. Coşkun Kaçağan, Dr. Ali Tekin

İçindekiler/Contents

312 Alfa Blokör Tedavisi ve Gevşek İris Sendromu

Alpha Blocker Treatment and Intra-operative Floppy Iris Syndrome

Dr. Mehmet Emin Özyalvaçlı, Dr. Ümit Doğan, Dr. Adnan Gücük

317 Prostat Kanserinde Hormonal Tedaviye Yaşam Kalitesi Açısından Bir Bakış

The Effects of Hormonal Therapy on Quality of Life in Prostate Cancer

Dr. Yusuf Şenoğlu, Dr. Kamil Çam

321 İleri Evre Renal Hücreli Karsinomda Hedefe Yönelik Tedavi Çağında Yaşam Kalitesi Tartışmaları

Quality of Life of Patients with Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma During the Treatment Period with Targeted Drugs

Dr. Sinharib Çitgez

324 Ürolojik Radikal Cerrahi Sonrası Erken Mobilizasyonun Etkinliği

The Efficacy of Early Mobilization after Urologic Radical Surgery

Dr. Sevgi Vermişli, Dr. Kamil Çam

Olgu Sunumları / Case Report

327 Should Testis Elastography be Performed in All Patients with Scrotal Swelling? A Case Report

Skrotal Şişlikle Gelen Her Hastaya Testis Elastografi Yapılmalı mı? Olgu Sunumu

Nurullah Hamidi MD, Namık Kemal Altınbaş MD, Evren Süer MD, Sümer Baltacı MD

330 Böbreğin Epitelioid Anjiyomiyolipomu: İki Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

Renal Epithelioid Angiomyolipoma: Two Case Reports and Review of the Literature

Dr. Serdar Çelik, Dr. Kaan Çömez, Dr. Ozan Bozkurt, Dr. Ömer Demir, Dr. Burçin Tuna, Dr. Mustafa Seçil, Dr. Kutsal Yörükoğlu, Dr. İlhan Çelebi

2015 İndeks/2015 Index

2015 Hakem Dizini/2015 Referee Index

2015 Konu Dizini/2015 Subject Index

2015 Yazar Dizini/2015 Author Index



Prostatik Asiner Adenokarsinomda ve Normal Prostat Dokusunda Androjen Reseptörü c-erbB2 ve CD117'nin Ekspresyon Sıklığı ve Klinik Önemi

The Expression Frequency of Androgen Receptor, c-erbB2 and CD117 in Acinar Adenocarcinoma of Prostate and Normal Prostate Tissue and It's Clinical Importance

Dr. Hülya Savaş Mutlu², Dr. Oğuz Aydın¹, Dr. Sancar Barış¹, Dr. Sevgi Canbaz³, Dr. Filiz Karagöz¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

²Konya Numune Hastanesi, Patoloji Kliniği, Konya, Türkiye

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Öz

Amaç: Kanser tedavisinde c-erbB2 (c-erbB2) ve c-kit (CD117) gibi belirteçleri hedef alan protein kinaz inhibitörleri günümüzde başarı sağlanmış yaklaşımlardır. Bu çalışmada, benign prostat dokusu ile preoperatif androjen baskılayıcı tedavi almamış, düşük, orta ve yüksek riskli prostatik asiner adenokarsinomlarda ve metastatik prostatik adenokarsinomda terapötik hedefi olan bu belirteçlerin ifade sıklığı araştırılmış ve farklı tümör kategorilerinde androjen reseptör (AR) ekspresyon sıklığı c-erbB2 ve CD117'nin ekspresyon sıklığı ile karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2005-2013 yılları arasında benign prostat dokusu tanılı 20 olgu ve prostatik asiner adenokarsinom tanılı 80 olgu çalışmaya alındı. Prostatik adenokarsinom olguları 20'şerli gruplar halinde düşük riskli, orta riskli, yüksek riskli (D'Amico risk sınıflamasına göre) ve metastatik olarak gruplandırıldı. Tüm gruplarda AR, c-erbB2 ve CD117 ile immünohistokimyasal çalışma yapıldı.

Bulgular: Benign prostat dokusu olgularında c-erbB2 ve CD117 ile boyanma gözlenmedi. Prostatik adenokarsinom olgularında c-erbB2 ile 15/80 (%18,75), CD117 ile 32/80 (%40) olguda pozitif boyanma mevcuttu. Her iki belirleyici ile de en fazla boyanma metastatik grupta olup c-erbB2 ile %35 (n=7/20, p=0,010 (tüm çalışma gruplarında)) ve CD117 ile %65 (n=13/20, p=0,00004 (tüm çalışma gruplarında)) boyanma vardı. Gruplar arasındaki AR boyanma sıklığı c-erbB2 ve CD117 ile benzerdi, en fazla boyanma metastatik grupta idi (n=17/20, p=0,010).

Sonuç: Preoperatif androjen baskılayıcı tedavi almamış prostatik adenokarsinom olgularında c-erbB2, CD117 ve AR ekspresyonu metastatik gruptaki hastalarda anlamlı düzeyde artmaktadır. Bu da göstermektedir ki artmış c-erbB2, CD117 ve AR ekspresyonu daha yüksek bir malignensi derecesi ilişkilidir ve tedavi planlamasında c-erbB2 ve CD117'yi hedef alan terapötik ajanlar anti-androjenik tedaviye kombine edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Prostatik asiner adenokarsinom, CD117, c-erbB2, androjen reseptörü, immünohistokimya

Summary

Objective: In the cancer treatment, protein kinase inhibitors targeted at markers such as Her-2/neu (c-erbB2) and c-kit (CD117) are successful approaches. In this study, the expression of c-erbB2 and CD117 in normal prostate tissue as well as with low, moderate and high risk acinar adenocarcinoma of prostate with no androgen-suppression therapy, and, metastatic adenocarcinoma of prostate was investigated and the expression of androgen receptor (AR) was compared with c-erbB2 and CD117.

Materials and Methods: Hematoxyline-eosine sections of 80 patients diagnosed with acinar adenocarcinoma of prostate and 20 patients diagnosed as benign prostate tissue between 2005-2013 years were re-evaluated. Prostatic adenocarcinoma cases were re-classified as low, moderate and high risk (according to D'Amico risk classification) and metastatic ones into groups with 20 specimens. Immuno-histochemistry studies with AR, c-erbB2 and CD117 were performed in all groups.

Results: There was no staining with c-erbB2 and CD117 in benign prostate tissues. 15/80 (18.75%) and 32/80 (40%) of the prostatic adenocarcinomas stained positively with c-erbB2 and CD117 respectively. For both markers, the highest proportion (35%) of positive staining was found in the metastatic carcinoma groups with c-erbB2 (n=7/20, p=0.010 for all study groups) and 65% staining with CD117 (n=13/20, p=0.00004 for all study groups). All groups showed AR staining; prostatic adenocarcinoma. AR positivity was highest in the metastatic group (85%, 17/20, p=0.010). Prevalence of AR positivity between groups was similar to that of c-erbB2 and CD117.

Conclusion: The expressions of c-erbB2, CD117 and AR increase at significant level in cases of metastatic prostatic adenocarcinoma that hasn't receive preoperative androgen suppression therapy. This result indicates that the increased expression levels of c-erbB2, CD117 and AR is related with a higher degree of malignancy and therapeutic agents against to c-erbB2 and CD117 could be combined with anti-androgenic agents in planning of treatment.

Keywords: Acinar adenocarcinoma of prostate, CD117, c-erbB2, androgen receptor, immuno-histochemistry

Giriş

Prostat kanseri yaşlı erkeklerin en önemli sağlık sorunlarından biridir. ABD’de 2013 yılında bildirilen prostat kanseri olgu sayısı 238.590 olup 29.720 olguda prostat kanserine bağlı ölüm saptanmıştır (1). Prostatik adenokarsinomda tek etkin sistemik tedavi seçeneği androjenlerin baskılanmasıdır. Bu tedavi ile tümörün aktivitesi azaltılsa da çoğu hastada tümör androjen baskılanmasına yanıtız hale gelmekte ve zamanla hormona dirençli prostat kanserine (HDPK) dönüşmektedir (2,3). HDPK tanısı alan hastaların tedavisinde kullanılabilecek etkin ve kalıcı tedavi yönteminin bulunması bir anlamda bu evredeki hastalıkta ortaya çıkan moleküler değişimlerin tanımlanması ile mümkün olabilecektir. Kanser hücrelerinin hormonal tedavilerle sağlanan androjensiz ortama uyum sağlayarak yaşamlarını sürdürürebilme yeteneklerinde hücrelerde androjen reseptörü (AR) ileti sistemi dışındaki alternatif yollardan sinyal üretiminin sürdürülmesi olası moleküler mekanizmalardandır (4).

Her-2/neu (c-erbB2) onkogeni, epidermal growth factor receptor (epidermal büyüme faktörü reseptörü) (EGFR) ile yüksek düzeyde homoloji gösteren bir transmembran tirozin kinaz reseptördür. AR gibi prostat kanserinde önemli rol oynayan moleküler sinyal yollarını (Mitojen aktive eden protein kinaz ve fosfatidylinositol 3’ kinaz) (MAPK ve PI3K) kullanmakta ve kanser hücrelerinin büyümesi, farklılaşması ve motilitesinde önemli rol oynamaktadır (5,6,7). c-erbB2 meme ve over kanserinde kötü prognozla ilişkilidir (8). Prostat kanseri ile ilgili çeşitli çalışmalarda, benign prostat dokusunda (9,10), klinik olarak lokalize prostat kanserinde (11,12), neoadjuvan androjen ablasyonunu takiben (13,14,15,16) ve HDPK’da (9,12,13,14,15,17,18) değişik oranlarda c-erbB2 ekspresyonu olduğu rapor edilmiştir.

c-erbB2 gibi C-kit (CD117) de terapötik hedefi olan bir belirleyicidir. Sinyal transdüksiyonunda yer alan, onkojenik yeteneğe sahip diğer reseptör tirozin kinazların yapısına benzer yapıda bir proto-onkogendir. Kanser olgularında CD117 ekspresyonunun prognostik önemi uzun süre değerlendirilmiştir ancak sonuçlar halen tartışmalıdır (19). Günümüzde prostat kanserinde CD117’nin sentezi ile ilgili bilgiler net değildir. CD117’nin tanımlanması, bir anlamda, prostat kanserinde tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanıldığı terapötik seçenekler sağlayabilir (20).

Gereç ve Yöntem

Olgu Seçimi ve Çalışma Grupları

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden 2005-2013 yılları arasında prostatic acinar adenocarcinoma (prostatik asiner adenokarsinom) (PCa) ve normal prostat dokusu tanısı almış, klinik bilgilerine ulaşılabilen 100 olguya ait parafin bloklar çalışmaya alındı.

Olguların 20’si benign prostat dokusu, 20’si düşük riskli PCa, 20’si orta riskli PCa, 20’si yüksek riskli PCa ve 20’si metastatik PCa olarak beş gruba ayrıldı. Benign prostat dokusu sistoprostatektomi yapılmış hastaların prostat dokularından elde edildi. Klinik incelemede metastatik olarak değerlendirilen PCa olgularının dokuları transrektal iğne biyopsilerinden, düşük, orta ve yüksek risk grubunda PCa olgularına ait dokular ise radikal prostatektomi (RP) materyallerinden elde edildi.

Risk grupları ayırımında, prostat spesifik antijen (PSA), Gleason skoru ve klinik evreye göre yapılan D’Amico risk sınıflaması (PSA \leq 10 ng/ml, Gleason skoru \leq 6 ve klinik evresi T1c-T2a olan olgular düşük riskli, PSA >10 ng/ml - \leq 20 ng/ml veya Gleason skoru 7 veya klinik evre T2b olan olgular orta riskli, PSA >20 ng/ml veya Gleason skoru \geq 8 veya klinik evre T2c-T3a olan olgular yüksek riskli PCa) kullanıldı (21).

PCa olgularının hiçbir preoperatif androjen ablasyon tedavisi almamıştı.

İmmünohistokimya

Toplam 100 olguya ait dokuların tümü %10’luk tamponlanmış nötral formalin solüsyonunda tespit edilmiş olup parafinde bloklanmıştı. Her bir olgudan histomorfolojiyi en iyi temsil eden, kanama ve nekroz içermeyen birer tane blok seçildi. Bu bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler alınarak c-erbB2 (Her2Ab-17, e2-4001+3B5, ref: MS.730-R7, 7,0 ml, kullanıma hazır, Thermo-Scientific/Labvision, USA), CD117 (Rabbit Pab, ref: RB.9038-R7, 7,0 ml, kullanıma hazır, Thermo-Scientific/Labvision, USA) ve AR (Rabbit Pab, ref: RB.9030-R7, 7,0 ml, kullanıma hazır, Thermo-Scientific/Labvision, USA) primer antikorları ile, laboratuvarımızda bulunan otomatik immünohistokimya cihazında (Roche, Ventana, Benchmark, XT, USA) boyama yapıldı. Sonuçlar Olympus BX51 (Olympus, USA, 1999) ışık mikroskobu ile değerlendirildi. İmmünohistokimya uygulanan tüm kesitler tek gözlemci tarafından incelendi.

c-erbB2 için invaziv duktal adenokarsinom içeren meme dokusu, AR için prostat dokusu, CD117 için gastrointestinal stromal tümör (GİST) içeren mide dokusu pozitif kontrol olarak kullanıldı.

Androjen Reseptör Ekspresyonunun İmmünohistokimyasal Analizi

AR immünohistokimyasal değerlendirmesi boyanma yoğunluğu ve boyanma yaygınlığı dikkate alınarak semikantitatif olarak yapıldı. Epitel hücrelerinde nükleer boyanma pozitif kabul edildi. Boyanma yoğunluğu, Mori ve ark.’nın (22) uyguladığı gibi subjektif olarak 0=yok, 1=zayıf, 2=orta ve 3=kuvvetli şeklinde değerlendirildi. Boyanma yaygınlığı ise Cindolo ve ark.’nın (23) uyguladığı gibi <%10, %11-50 ve >%50 olarak değerlendirildi. İmmünohistokimyasal değerlendirme sonucu bulunan skorlar toplanarak elde edilen bileşik immünohistokimya skoru ile boyanma negatif, zayıf pozitif, orta şiddette pozitif ve diffüz-kuvvetli pozitif olarak yorumlandı.

c-erbB2 Ekspresyonunun İmmünohistokimyasal Analizi

c-erbB2, ASCO CAP 2013 HER2 değerlendirme kılavuzu esas alınarak meme kanserinde c-erbB2 sentezi için kullanılan ölçeklendirme metoduna göre değerlendirildi (24). Buna göre %10’dan fazla tümör hücresinde komplet, güçlü membranöz boyanma 3+, %10’un üzerinde tümör hücresinde, tam olmayan ve/veya zayıf, orta şiddette membranöz boyanma veya %10 veya daha az tümör hücresinde, yoğun tam membranöz boyanma 2+, %10’dan fazla tümör hücresinde, tam olmayan, zayıf, güçlkle seçilen membranöz boyanma 1+, boyanma yok veya membranda %10’dan az zayıf, güçlkle seçilen tam olmayan boyanma 0 olarak skorlandı. Sonuç olarak c-erbB2 ekspresyonu negatif (skor 0 ve 1+) ve pozitif (2+ veya 3+) olarak iki kategoride sınıflandırıldı.

CD117 Ekspresyonunun İmmünohistokimyasal Analizi

CD117 için sitoplazmik ve/veya membranöz boyanma dikkate alındı. CD117 immünohistokimyasal boyamasının yoğunluğu Micce ve ark.'nın (25) uyguladığı gibi dereceli bir sistem kullanılarak değerlendirildi. Boyanma yoğunluğuna göre 0-2+ arasında skorlar verildi. Buna göre tümör hücreleri kontrol grubu ile GIST benzer boyanma yoğunluğu gösteriyorsa; 2+, boyanma yoğunluğu azalmışsa; 1+, boyanma yoksa; 0 olarak yorumlandı. Boyanma G. Di Lorenzo ve ark.'nın (20) uyguladıkları sisteme göre de ölçeklendirildi. Buna göre tümörü oluşturan hücrelerin %10'dan fazlasının kontrol grubu ile benzer immünreaktivite gösterdiği her tümör CD117 için pozitif olarak kabul edildi. Sonuç olarak, %10'dan fazla, sadece 2+ olan grup pozitif olarak kabul edildi.

İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel değerlendirmeler bilgisayar ortamında "SPSS 21,0 for Windows" programı ile yapıldı. Yaş verileri Shapiro-wilk testi ile normal dağılıma uygunluk açısından araştırıldı ve normal dağılıma uyduğu bulundu. Verilerin değerlendirilmesinde PCa gruplarının AR immünohistokimyasal boyaması açısından karşılaştırılmasında ve PCa gruplarında c-erbB2 ve CD117 immünohistokimyasal boyamasının AR immünohistokimyasal boyaması ile karşılaştırılmasında eğitimde Ki-kare testi, PCa gruplarının c-erbB2 ve CD117 immünohistokimyasal boyaması açısından karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 100 hasta 53-85 yaşları arasında olup yaş ortalaması $69,3 \pm 8,3$ idi. PCa grupları arasında AR ile negatif boyanan olgu yoktu ve AR boyanması açısından PCa grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\chi^2=6,576$, $p=0,010$). Metastatik PCa grubunda kuvvetli AR pozitifliği diğer gruplardan daha fazlaydı (%85) (Şekil 1), (Tablo 1). c-erbB2 ile benign prostat dokusu olgularının hiçbirinde glandüler hücrelerde boyanma gözlenmedi. PCa olgularında tüm pozitif boyanmalar 2+ idi. 3+ boyanma mevcut değildi (Şekil 2). Gruplar arasında c-erbB2 pozitifliği ve negatifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\chi^2=13,333$, $p=0,010$). En fazla pozitiflik metastatik PCa grubunda (%35) idi (Tablo 2). Yüksek riskli PCa ve metastatik PCa grubunda

c-erbB2 pozitif olgu sayısının toplamı toplam c-erbB2 pozitif olgu sayısının %80'ini oluşturmaktaydı (12/15, %80).

CD117 ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada, benign prostat dokusu olgularında glandüler hücrelerde boyanma gözlenmedi. Gruplar arasında CD117 pozitifliği ve negatifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\chi^2=20,496$, $p=0,00004$). Metastatik PCa grubu CD117 ile daha fazla boyanmaktaydı (%65) (Şekil 3), (Tablo 2).

PCa gruplarında c-erbB2 pozitif boyanan 15 olgunun 13 tanesinde (%86,7) AR ile kuvvetli pozitif, 2 tanesinde (%13,3) AR ile zayıf pozitif boyanma mevcuttu. c-erbB2 ile pozitif boyanan AR kuvvetli pozitif olgular, düşük riskli PCa grubunun %10'unu ($n=2/20$), orta riskli PCa grubunun %5'ini ($n=1/20$), yüksek riskli PCa grubunun %25'ini ($n=5/20$), metastatik PCa grubunun %25'ini ($n=5/20$) oluşturmaktaydı. PCa grupları arasında c-erbB2 ile AR immünohistokimyasal boyaması benzer özellikte idi ($p > 0,05$).

PCa gruplarında CD117 pozitif boyanan 32 olgunun 24 tanesinde (%75,0) AR ile kuvvetli pozitif, 2 tanesinde (%6,25) AR orta şiddette pozitif ve 6 tanesinde (%18,75) AR zayıf pozitif boyandı. CD117 ile pozitif boyanan AR kuvvetli pozitif olgular, düşük riskli PCa grubunun %25'ini ($n=5/20$), orta riskli PCa grubunun %15'ini ($n=3/20$), yüksek riskli PCa grubunun %20'sini ($n=4/20$), metastatik PCa grubunun %60'ını ($n=12/20$) oluşturmaktaydı. PCa grupları arasında CD117 ve AR immünohistokimyasal boyaması benzer özellikte idi ($p > 0,05$).

Tartışma

Prostatik karsinogenezde androjenlerin rolü halen belirsizlik içermesine rağmen ileri evre prostat kanseri tedavisinde tek etkin sistemik tedavi seçeneği androjenlerin baskılanmasıdır. Androjen baskılama tedavisi, dolaşımdaki androjen konsantrasyonunun

Tablo 1. Prostatik asiner adenokarsinom gruplarının androjen reseptör immünohistokimyasal boyaması açısından karşılaştırılması

Androjen reseptör				
Gruplar	n	Zayıf pozitif	Orta pozitif	Kuvvetli pozitif
Düşük riskli PCa	20	9 (%45)	1 (%5)	10 (%50)
Orta riskli PCa	20	7 (%35)	4 (%20)	9 (%45)
Yüksek riskli PCa	20	4 (%20)	3 (%15)	13 (%65)
Metastatik PCa	20	3 (%15)	0 (%0)	17 (%85)
Toplam	80	23 (%28,7)	8 (%10,0)	49 (%61,3)

PCa: Prostatik asiner adenokarsinom

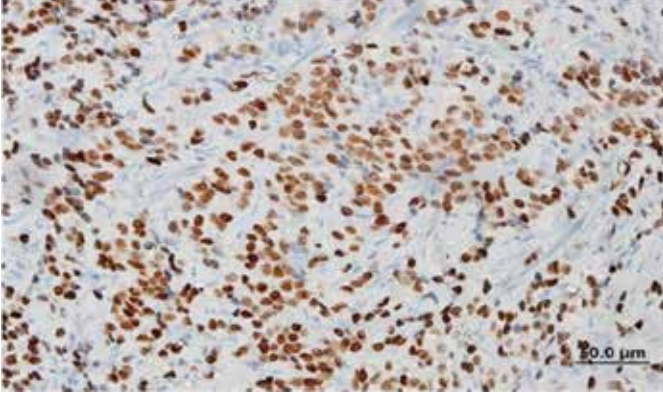
Tablo 2. Prostatik asiner adenokarsinom gruplarının c-erbB2 ve CD117 immünohistokimyasal boyaması açısından karşılaştırılması

Gruplar	n	c-erbB2		CD117	
		Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Benign prostat dokusu	20	0 (%0)	20 (%100)	0 (%0)	20 (%100)
Düşük riskli PCa	20	2 (%10)	18 (%90)	8 (%40)	12 (%60)
Orta riskli PCa	20	1 (%5)	19 (%95)	5 (%25)	15 (%75)
Yüksek riskli PCa	20	5 (%25)	15 (%75)	6 (%30)	14 (%70)
Metastatik PCa	20	7 (%35)	13 (%65)	13 (%65)	7 (%35)
Toplam	100	15 (%15)	85 (%85)	32 (%32)	68 (%68)

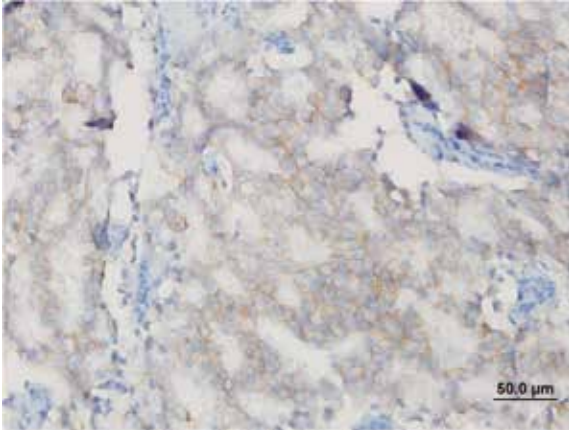
PCa: Prostatik asiner adenokarsinom

azaltılması veya AR'nin aktivasyonunun önlenmesi amacı ile uygulanmaktadır (2,3).

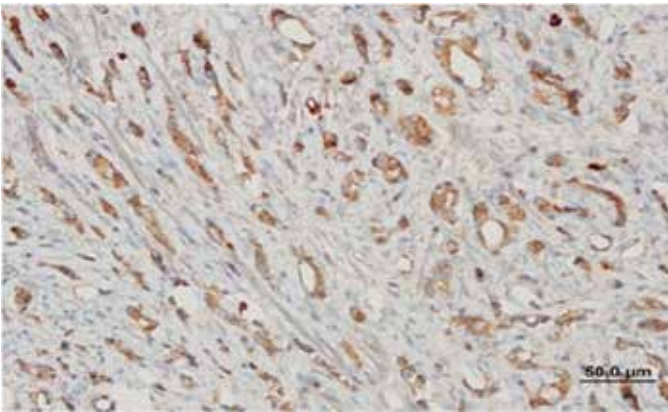
Çalışmalar, ligandla stabilize edilen AR'nin nükleer olduğu, AR boyamasının benign epitel ve stromadakiyle benzer olduğu ve AR protein sentezinin prostat kanserinde benign prostatik hiperplazidekinden daha yüksek olduğu konusunda ortak fikirler ortaya çıkarmışlardır (26,27).



Şekil 1. Prostatik asiner adenokarsinomda androjen reseptörü ile kuvvetli pozitiflik (DAB, x400)



Şekil 2. Prostatik asiner adenokarsinomda c-erbB2 ile 2+ boyanma (DAB, x400)



Şekil 3. Prostatik asiner adenokarsinomda CD117 ile pozitif boyanma (DAB, x400)

İmmünohistokimyasal olarak AR ekspresyonu ilerlemiş PCa'da (28,29) ve hormona dirençli PCa olgularında (30,31) belirgin artmaktadır. Çalışmalar tümör hücrelerinde nükleer AR boyanmasındaki bu artışın, PSA rekürrensinden bağımsız bir prediktör olarak, tek başına, tümör büyümesi ve metastazını yönlendirebileceğini göstermektedir (32).

Li ve ark. (32) RP yapılmış 640 hastada AR ekspresyonunu araştırmışlar ve artmış AR immünopozitifliğini daha yüksek bir malignite derecesi ve daha kötü biyokimyasal rekürrensiz sağkalım ile ilişkili bulmuşlardır.

Çalışmamızda, özellikle preoperatif tedavi almamış, düşük riskli, orta riskli, yüksek riskli ve metastatik PCa gruplarında AR ekspresyonunu değerlendirdik. Bütün risk gruplarında farklı şiddetlerde AR ekspresyonu mevcuttu ancak en fazla kuvvetli pozitifliği metastatik PCa olgularında gözlemedik (n=17/20, %85). Çalışmamızdaki kuvvetli AR pozitifliğinin metastatik PCa'da anlamlı bir şekilde artmış olması, diğer çalışmalarla uyumlu olarak, AR'nin daha yüksek bir malignite derecesi ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

Metastatik PCa tanısı olan hastalarda androjen deprivasyon tedavisi (ADT) ile hastalık hızlı bir şekilde kontrol altına alınmakta (33,34) ancak hastaların tamamı ortalama 2-5 yılda ADT'ye yanıtız hale gelmektedir (35). ADT ile androjen seviyelerinin etkili bir şekilde düşürülmesine rağmen, hastalıkta progresyon gelişmesi durumunda ise HDPK'den söz edilmektedir (36). HDPK olgularında ise serum PSA düzeyindeki artışın belirlenmesinden sonraki ortalama yaşam süresi 12-18 aydır (4). HDPK hastaları için uygulanacak tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır ve yeni ilaçlara ihtiyaç vardır (37). Bu hastalarda kullanılabilecek etkin ve kalıcı bir tedavi yönteminin bulunması bir anlamda bu evredeki hastalıkta ortaya çıkan moleküler değişimlerin tanımlanması ile mümkün olabilecektir. Genel olarak bu değişimler içerisinde; kanser hücrelerinin hormonal tedaviler ile sağlanan androjensiz ortama uyum sağlayarak yaşamlarını sürdürebilme yetenekleri, androjen reseptörlerindeki farklılaşma ve tümör hücrelerinde AR ileti sisteminin dışındaki alternatif yollardan sinyal iletiminin sürdürülmesi olası moleküler mekanizmalardır (4). Prostat karsinogenezinde önemli olan sinyal iletim yollarının daha iyi anlaşılması ile potansiyel olarak etkili, hedefe yönelik birçok yeni ilaç, sinyal iletiminde görev alan birçok molekülün spesifik inhibitörleri araştırılmaktadır (37).

Reseptör protein kinaz sinyalinin inhibisyonu, kanser olgularında, hedefe yönelik tedavide en sık başarının sağlandığı alandır (6). c-erbB2, EGFR ile yüksek düzeyde homoloji gösteren bir transmembran tirozin kinaz reseptörüdür. Yapılan araştırmalar c-erbB2 ile AR arasında spesifik etkileşimler olduğunu ve aşırı c-erbB2 ekspresyonunun ligandan bağımsız olarak AR sinyal oluşumuna aracılık ederek AR'lerini aktive edebileceğini göstermiştir (38,39).

Prostat kanseri ile ilgili çeşitli çalışmalarda, benign prostat dokusunda (9,10), klinik olarak lokalize olan prostat kanserinde (11,12), neoadjuvan androjen ablasyonunu takiben (12,13,14,15), ve HDPK'de (9,12,13,14,15,17,18) değişik oranlarda c-erbB2 ekspresyonu olduğu rapor edilmiştir. Benign ve malign prostat dokularındaki bu çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bu farklılık doku fiksasyon protokollerinin değişkenliği, farklı antikor kaynaklarının kullanımı ve prostat kanserlerinin heterojenliğini kapsayan biyolojik farklılıklarla ilgili olabilir (40,41). Çalışmaların çoğunda olgu sayısının sınırlı olması ve kısa süreli takip nedeniyle prostat kanserinde c-erbB2'nin prognostik önemi tartışmalıdır (8). Isharwald ve ark. (8) çalışmalarında c-erbB2'nin prognostik önemini araştırmışlar ve klinik olarak lokalize PCa hastalarında RP

sonrası uzun dönem takipte c-erbB2 ve DNA indeksi yüksekliğinin hastalık progresyonu, metastaz ve prostat kanserine bağlı ölüm açısından yüksek risk olduğunu göstermişlerdir. Bu parametrelerin klinikopatolojik parametrelerle birlikte prediktif ve uzun dönem prognostik açıdan kullanılabilirliğini düşünmüşlerdir.

Çalışmalarda c-erbB2 ekspresyonunun PCa'nın ileri evrelerine doğru belirgin olarak arttığı gözlemlenmiştir. Hasta popülasyonu ve kullanılan immünohistokimyasal teknikler açısından benzer olan birkaç çalışmada, hastalar, lokalize hastalığı olan ve RP ile tedavi edilen grup (grup 1), RP'den önce hormon tedavisi (neoadjuvan tedavi) alan grup (grup 2) ve hormona dirençli metastatik prostat kanseri olan grup (grup 3) olarak üç gruba ayrılmış ve her grupta c-erbB2 ekspresyonu değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların sonunda benzer sonuçlar alınmış ve grup 1'den grup 3'e doğru c-erbB2 ekspresyonunda belirgin artış olduğu gözlenmiştir (13,14,16).

Bizim çalışmamız preoperatif androjen ablasyon tedavisi almamış hasta gruplarını içermektedir ve düşük risk grubundan metastatik PCa grubuna doğru c-erbB2'nin anlamlı olarak artması ve en fazla artışın da yüksek riskli ve metastatik PCa gruplarında olması bu belirleyicinin daha yüksek bir malignite derecesi ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Preoperatif tedavi henüz almamış metastatik PCa'lı olgularda c-erbB2'nin yüksek oranlarda saptanıyor olması bu hastalar için yeni bir tedavi seçeneğini de gündeme getirebilir. c-erbB2'yi hedef alan anti-EGFR ajanlar antiandrojenik tedaviye kombine edilebilir ve hastalar bu tedaviden daha uzun sağkalım açısından fayda görebilir.

Çalışmamızda c-erbB2 ekspresyonu olan veya olmayan her olguda AR pozitifliği de mevcuttu. PCa grupları arasında c-erbB2 ile AR immünohistokimyasal boyamasını karşılaştırdığımızda her iki belirleyici ile de boyanma sıklığı benzer bulundu ($p>0,05$). c-erbB2 gibi CD117 de terapötik hedefi olan bir belirleyicidir. Sinyal transdüksiyonunda yer alan, onkogenik yeteneğe sahip diğer reseptör tirozin kinazların yapısına benzer yapıda bir proto-onkogendir. CD117'nin de tanımlanması, bir anlamda, prostat kanserinde tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanıldığı terapötik seçenekler sağlayabilir (20).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar rapor edilmesi ve hasta sayısının az olması nedeniyle farklı tümör tiplerinde CD117 ekspresyonunun prognostik önemi çelişkilidir (19).

Zhao ve ark. (19) çeşitli kanser tiplerinde CD117 ekspresyonunun prognostik önemini geniş bir hasta popülasyonu kullanarak araştırmışlar ve CD117 ekspresyonunun renal karsinom gibi bazı tümörlerde kötü sağkalım için bağımsız prognostik faktör olabileceğini vurgulamışlardır.

Van der Aa ve ark. (42) prostatik duktusların bazal tabakası altında ve düz kas hücreleri arasında çok sayıda CD117 pozitif hücre olduğunu rapor etmişler ve interstisyel hücrelerin normal prostat fizyolojisinde rol oynama olasılıklarının olduğunu düşünmüşlerdir. Imura ve ark. (43) benign prostat dokusu içeren 10 olgu ve BPH içeren 10 olguyu çalışmalarına almışlar ve BPH'li dokularda kit pozitif interstisyel hücrelerin normal prostat dokusuna göre belirgin derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Böylece CD117 aracılı mekanizmaların BPH hastalarında prostatik hücre proliferasyonunu indüklediği yönünde sonuca varmışlardır.

Simak ve ark. (44) çalışmalarında normal prostat, BPH ve adenokarsinom örneklerinin yer aldığı bir seride CD117 ve kit ligandının sentezini rapor etmişlerdir. Dağılımı immünohistokimya ile belirlemişler ama transkript seviyelerini benign ve malign dokuların yer aldığı bir alt seri üzerinde, spesifik RNA problemlerinin

yer aldığı in situ hibridizasyon ile saptamışlardır. Buna göre normal prostat dokusunda CD117 pozitifliğini sadece mast hücrelerinde gözlemlenmişler, 53 BPH olgusunun 9 tanesinde (%17) ve 46 adet adenokarsinom olgusunun da yalnızca 1 tanesinde (%2) epitelyal CD117 immünoreaktivitesi saptamışlardır.

Di Lorenzo ve ark. (20) çalışmalarında RP ile tedavi edilmiş ve preoperatif tedavi almamış yüksek riskli 94 prostatik adenokarsinom olgusunda CD117 ile immünohistokimyasal çalışma yapmışlar ve tüm kanser örneklerinde stromal CD117 sentezi ve olguların 26'sında da beraberinde epitel pozitif CD117 sentezi saptamışlardır.

Çalışmamızda benign prostat dokularında epitelyal CD117 boyanması gözlenmemiştir. PCa gruplarında ise CD117 ekspresyonunun en fazla metastatik PCa grubunda olması bu belirleyicinin yüksek bir malignite derecesi, dolayısı ile kötü prognoz ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda PCa grupları arasında CD117 ile AR immünohistokimyasal boyaması açısından da benzer boyanma sıklığı mevcuttur ($p>0,05$).

Anti CD117 ajanı olan imatinib mesilat GİST ve kronik myeloid lösemi hastalarında belirgin klinik aktiviteye sahiptir (45). İmatinib mesilat ile tedavi genelde iyi tolere edilmektedir ve yan etki insidansı düşüktür (46). Prostat kanserinde CD117 pozitifliğinin belirlenmesi, RP'den sonra anti-androjenik tedaviye kombine olarak CD117 hedefli ilaçlar içeren tedaviden yarar görebilecek hastaların belirlenmesine olanak sağlayabilir (20).

Çalışmamızda, preoperatif androjen ablasyon tedavisi almamış yüksek riskli ve metastatik prostat kanseri olgularında c-erbB2 ve CD117 ekspresyonunun arttığını gözlemledik. Ayrıca düşük riskli ve orta riskli gruplarda da daha az sayıda olguda c-erbB2 ve CD117 ekspresyonu mevcuttu. c-erbB2 ve CD117 pozitif düşük risk grubu hastaların seyri hastalısız sağkalım ya da total sağkalım açısından araştırılabilir. Bu belirteçler kötü prognozlu hastaların tanımlanmasında kullanılabilir ve c-erbB2 ve CD117 hedefli tedaviler androjen baskılayıcı tedaviye alternatif adjuvan olabilirler.

Yazarlık Katkıları

Etik Kurul Onayı: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 30.11.2012 tarih 191 sayılı onayı ile etik kurul onayı alınmıştır. Hasta Onayı: Arşiv materyalinde çalışıldığı için yoktur. Konsept: Hülya Savaş Mutlu, Oğuz Aydın, Dizayn: Hülya Savaş Mutlu, Oğuz Aydın, Veri Toplama veya İşleme: Hülya Savaş Mutlu, Filiz Karagöz, Literatür Arama: Hülya Savaş Mutlu, Oğuz Aydın, Yazan: Hülya Savaş Mutlu, Oğuz Aydın, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (OMÜ BAP) desteği alınmıştır.

Kaynaklar

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2013. CA Cancer J Clin 2013;63:11-30.
2. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Engl J Med 1989;321:419-424.
3. Eisenberger MA, Crawford ED, Wolf M, et al. Prognostic factors in stage D2 prostate cancer; important implications for future trials: results of a cooperative intergroup study (INT 0036). Semin Oncol 1994;21:613-619.

4. Çal Ç, Şimşir A. Prostat kanseri hücrelerinde androjen baskılama tedavisine direnç gelişiminin mekanizmaları. *Türk Üroloji Dergisi* 2005;31:21-30.
5. Aguilar Z, Akita RW, Finn RS, et al. Biologic effects of heregulin/neu differentiation factor on normal and malignant human breast and ovarian epithelial cells. *Oncogene* 1999;18:6050-6062.
6. Ramsay AK, Leung HY. Signalling pathways in prostate carcinogenesis: potentials for molecular targeted therapy. *Clin Sci* 2009;117:209-228.
7. Di Lorenzo G, Tortora G, D'Armiento F, et al. Expression of epidermal growth factor receptor correlates with disease relapse and progression to androgen independence in human prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:3438-3444.
8. Isharwal S, Miller MC, Epstein JI, et al. Prognostic value of Her-2/neu and DNA index for progression, metastasis and prostate cancer-specific death in men with long-term follow-up after radical prostatectomy. *Int J Cancer* 2008;123:2636-2643.
9. Giri DK, Wadhwa SN, Upadhya SN, et al. Expression of NEU/HER-2 oncoprotein (p185neu) in prostate tumors: an immunohistochemical study. *Prostate* 1993;23:329-336.
10. Mellon K, Thompson S, Charlton RC, et al. P53, cerbB2 and the epidermal growth factor receptor in the benign and malignant prostate. *J Urol* 1992;147:496-499.
11. Myers RB, Srivastava S, Oelschlager DK, et al. Expression of p160erbB-3 and p185erbB-2 in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1140-1145.
12. Montironi R, Mazzucchelli R, Barbisan F, et al. HER2 expression and gene amplification in pT2a Gleason score 6 prostate cancer incidentally detected in cystoprostatectomies: Comparison with clinically detected androgen-dependent and androgen-independent cancer. *Hum Pathol* 2006;37:1137-1144.
13. Signoretti S, Montironi R, Manola J, et al. Her-2-neu expression and progression toward androgen independence in human prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1918-1925.
14. Shi Y, Brands FH, Chatterjee S, et al. Her-2/NEU expression in prostate cancer: high level of expression associated with exposure to hormone therapy and androgen independent disease. *J Urol* 2001;166:1514-1519.
15. Reese DM, Small EJ, Magrane G, et al. HER2 protein expression and gene amplification in androgen-independent prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 2001;116:234-239.
16. Osman I, Sher HI, Drobnjak M, et al. Her-2/neu (p185neu) protein expression in the natural or treated history of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:2643-2647.
17. Calvo BF, Levine AM, Marcos M, et al. Human epidermal receptor-2 expression in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:1087-1097.
18. Scher HI, Heller G. Clinical states in prostate cancer: toward a dynamic model of disease progression. *Urology* 2000;55:323-327.
19. Zhao F, Chen Y, Wu Q, et al. Prognostic value of CD117 in cancer: meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:1012-1021.
20. Di Lorenzo G, Autorino R, D'Armiento F, et al. Expression of proto-oncogene c-kit in high risk prostate cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:987-992.
21. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* 1998;280:969-974.
22. Mori R, Wang Q, Quek ML, et al. Prognostic value of the androgen receptor and its coactivators in patients with D1 prostate cancer. *Anticancer Research* 2008;28:425-430.
23. Cindolo L, Cantile M, Franco R, et al. Parallel determination of NeuroD1, chromogranin-A, Ki67 and androgen receptor expression in surgically treated prostate cancers. *International Braz J Urol* 2011;37:57-66.
24. Wolff CA, Hammond HE, Hicks DG, et al. Recommendation for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:241-256.
25. Micke P, Basrai M, Faldum A, et al. Characterization of c-kit expression in small cell lung cancer: prognostic and therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2003;9:188-194.
26. Mohler JL. A role for the androgen receptor in clinically localized and advanced prostate cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:357-372.
27. Qiu YQ, Leuschner I, Braun PM. Androgen receptor expression in clinically localized prostate cancer: immunohistochemistry study and literature review. *Asian J Androl* 2008;10:855-863.
28. van der Kwast TH, Schalken J, Ruizeveld de Winter JA, et al. Androgen receptors in endocrine-therapy-resistant human prostate cancer. *Int J Cancer* 1991;48:189-193.
29. Ruizeveld de Winter JA, Janssen PJ, Sleddens HM, et al. Androgen receptor status in localized and locally progressive hormone refractory human prostate cancer. *Am J Pathol* 1994;144:735-746.
30. Gil-Diez de Medina S, Salomon L, Colombel M, et al. Modulation of cytokeratin subtype, EGF receptor, and androgen receptor expression during progression of prostate cancer. *Hum Pathol* 1998;29:1005-1012.
31. Linja MJ, Savinainen KJ, Saramaki OR, et al. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2001;61:3550-3555.
32. Li R, Wheeler T, Dai H, et al. High level of androgen receptor is associated with aggressive clinicopathologic features and decreased biochemical recurrence free survival in prostate: Cancer patients treated with radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 2004;28:928-934.
33. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-297.
34. Small EJ, Reese DM, Vogelzang NJ. Hormone refractory prostate cancer: an evolving standard of care. *Semin Oncol* 1999;26(5 Suppl 17):61-67.
35. Hellerstedt BA, Pienta KJ. The current state of hormonal therapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52:154-179.
36. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-1512.
37. Demirkazık A, Özal G. Prostat kanserinde hedefe yönelik tedavinin yeri. *Üroonkoloji Bülteni* 2010;2:64-68.
38. Craft N, Shostak Y, Carey M, Sawyers CL. A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase. *Nat Med* 1999;5:280-285.
39. Mydlo JH, Kral JG, Volpe M, et al. An analysis of microvessel density, androgen receptor, p53 and HER-2/neu expression and Gleason score in prostate cancer. Preliminary results and therapeutic implications. *Eur Urol* 1998;34:426-432.
40. Visakorpi T, Kallioniemi OP, Koivula T, et al. Expression of epidermal growth factor receptor and ERBB2 (HER-2/Neu) oncoprotein in prostatic carcinomas. *Mod Pathol* 1992;5:643-648.
41. Visakorpi T. New pieces to the prostate cancer puzzle. *Nat Med* 1999;5:264-265.
42. Van der Aa F, Roskams T, Blyweert W, et al. Interstitial cells in the human prostate: a new therapeutic target? *Prostate* 2003;56:250-255.
43. Imura M, Kojima Y, Kubota Y, et al. Regulation of cell proliferation through a KIT-mediated mechanism in benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2012;72:1506-1513.
44. Simak R, Capodice P, Cohen DW, et al. Expression of c-kit and kit-ligand in benign and malignant prostatic tissues. *Histol Histopathol* 2000;15:365-374.
45. Waller CF. Imatinib mesylate. *Resent Results Cancer Res* 2010;184:3-20.
46. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387-2398.



Alt Üriner Sistem Semptomları Nedeniyle Tamsulosin ya da Doksazosin Kullanan Hastaların İntraoperatif Gevşek İris Sendromu Gelişimi Açısından Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients Using Tamsulosin or Doxazosin for Lower Urinary Tract Symptoms for Development of Intraoperative Floppy Iris Syndrome

Dr. Sabite Emine Gökçe¹, Dr. Mehmet İlker Gökçe²

¹Kudret Göz Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmada tamsulosin ve doksazosin kullanan hastalarda katarakt cerrahisi sırasında Gevşek İris sendromu (GIS) ve buna bağlı komplikasyon gelişmesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Sağlık Bakanlığı Sorgun Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde katarakt nedeniyle Kasım 2011-Mayıs 2013 arasında fakoemülsifikasyon cerrahisi uygulanan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalar tamsulosin doksazosin kullanımı ve ilaç kullanmayan kontrol grubu olmak üzere 3 grupta incelenmiştir. GIS gelişimi komplikasyon oranları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmada 167 hastanın 211 gözü ameliyat edilerek elde edilen veriler değerlendirilmiştir. Tamsulosin kullanan 23 hastanın 31 gözü, doksazosin kullanan 16 hastanın 20 gözü ameliyat edilmiştir. Kontrol grubunda ise 128 hastanın 160 gözü ameliyat edilmiştir. GIS tamsulosin grubunda 17 gözde (%54,8), doksazosin grubunda 4 gözde (%20) ve kontrol grubunda ise yalnızca 1 hastada (%0,0625) gözlenmiştir. Aradaki fark istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Uygulanan cerrahilerin tamamı ele alındığında toplam 6 olguda komplikasyon geliştiği tespit edilmiştir (%2,8). Olguların 4'ü GIS gelişen hastalar olup (4/22), GIS gelişmeyen olgularda ise 2 adet komplikasyon (2/189) tespit edilmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,0012).

Sonuç: Tamsulosin GIS gelişme riskini ve buna bağlı komplikasyon gelişmesi riskini belirgin artırmaktadır. Katarakt cerrahisi öncesinde hastalar alfa reseptör blokörü kullanımı açısından titizlikle sorgulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tamsulosin, doksazosin, alt üriner sistem semptomları, katarakt, Gevşek İris sendromu

Summary

Objective: In this study it was aimed to evaluate development of intra-operative Floppy Iris syndrome (FIS) and related complications in a patient receiving tamsulosin or doxazosin and underwent phacoemulsification surgery for cataract.

Materials and Methods: Data of patients underwent phacoemulsification surgery at Sorgun State hospital between November 2011 and May 2013 was reviewed retrospectively. Patients were investigated in 3 groups, as prescribed tamsulosin, doksazosin or control group. Rate of IFIS development and related complications were compared.

Results: Totally 211 eyes of 167 patients were operated. In the tamsulosin group 31 eyes of 23 patients, in the doxazosin group 20 eyes of 16 patients and in the control group 160 eyes of 128 patients were operated. IFIS developed in 17 eyes (54.8%) in the tamsulosin group, in 4 eyes (20%) in the doxazosin group and in one eye (0.0625%) in the control group. The difference was statistically significant. Totally, complication development was observed in 6 patients (20.8%) and 4 of these patients were in the IFIS developing group (4/22), 2 complications were observed in patients without IFIS (2/189). The difference was statistically significant (p=0.0012).

Conclusion: Use of tamsulosin significantly increases the risk of development of IFIS and related complications. Patients should be questioned about the use of alpha receptor blockers prior to cataract surgery.

Keywords: Tamsulosin, doxazosin, lower urinary tract symptoms, cataract, Floppy Iris syndrome

Giriş

Gevşek iris sendromu (GIS) katarakt cerrahisi sırasında irisin dalgalanarak sarkmasını ve ilerleyici miyozisi içeren bir durumdur. Özellikle alt üriner sistem semptomları nedeniyle alfa 1A adrenerjik reseptör blokörü kullanan hastalarda görülmektedir ve ilk olarak 2005 yılında Chang ve Campbell (1) tarafından tarif edilmiştir. Bu çalışmada alfa 1A alt tipine seçiciliği olan tamsulosin kullanan hastalar ele alınmıştır. Sonraki dönemde yapılan çalışmalarda da alfa 1 reseptör blokörlerinin bu etkisi rapor edilmiştir (2,3,4,5). GIS etiolojisinde en önemli neden alfa reseptör blokörlerinin kullanılması olsa da hipertansiyon ve diyabet de önemli etiyolojik nedenler olarak kabul edilmektedir. Alfa 1 adrenerjik reseptörler sempatik sinir sisteminde bulunur ve bu reseptörler bloke edildiklerinde düz kaslarda gevşemeye neden olurlar. Bu özellikleriyle vasküler gevşemeye neden olduklarından anti-hipertansif olarak kullanılmaktadırlar. Alfa 1A reseptör alt tipi özellikle prostat düz kaslarında bulunmaktadır ve bu alt tipin blokörleri de alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu reseptörlerin periferik damar sisteminde daha nadir bulunması da sistemik yan etkilerin az görülmesini sağlamaktadır ve bu ilaçlar üroselektif olarak adlandırılmaktadır (6). Ancak alfa 1A reseptör alt tipi irisin dilatasyonunu sağlayan düz kaslarda da bulunmaktadır ve bu ilaçların uzun süreli kullanılması iris atrofisine ve düz kasta tonus azalmasına neden olmaktadır (7). Bu değişiklikler de katarakt cerrahisi sırasında GIS'e neden olmaktadır.

Doksazosin hem alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde hem de sistemik antihipertansif olarak kullanılan bir alfa 1 reseptör blokörüdür. 1A reseptör alt tipi seçiciliği daha az olsa da doksazosin kullanan hastalarda da GIS olguları rapor edilmiştir (8,9,10).

Bu çalışmada alt üriner sistem semptomları için tamsulosin ya da doksazosin kullanan hastalarda katarakt cerrahisi sırasında GIS gelişmesi ve komplikasyon oranları açısından retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada Sağlık Bakanlığı Sorgun Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde katarakt nedeniyle Kasım 2011-Mayıs 2013 tarihleri arasında fakoemülsifikasyon cerrahisi uygulanan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ameliyat öncesi değerlendirmede tüm erkek hastalar tamsulosin ya da doksazosin kullanımı açısından sorgulanmıştır. Üç ay ve daha uzun süreli tamsulosin kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalar tamsulosin kullanan, doksazosin kullanan ve alfa reseptör blokörü almayan hastalar (kontrol grubu) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Değişik zamanlarda ya da eş zamanlı olarak tamsulosin ve doksazosin kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ameliyat öncesi değerlendirme ve tüm ameliyatlara tek bir cerrah tarafından yapılmıştır ve tamsulosin ya da doksazosin kullanan hastaların tedavileri tek bir üroloğun kontrolünde ameliyattan 1 hafta önce kesilmiştir. Ameliyat sırasında GIS gelişimi ve buna bağlı komplikasyonlar cerrahi sırasında kaydedilmiştir ve hasta dosyaları geriye dönük olarak taranmıştır. Cerrahi sırasında gelişen GIS, irisin gevşek bir hal alıp korneal insizyon hattına doğru prolabe olması ve sonrasında pupilde daralma olması olarak tanımlanmıştır.

Cerrahi Yöntem

Tüm hastalarda operasyon öncesinde topikal %2,5'lik fenilefrin ve %1'lik siklopentotan kullanılarak pupiller dilatasyon sağlanmıştır. Operasyonlar proparakain HCl %0,5 ve lidokain %2 kullanılarak topikal anestezi altında yapılmıştır. Katarakt cerrahileri standart olarak süperior korneal insizyondan viskoelastik madde (protectalon %2) enjeksiyonunu takiben kapsüloreksis, divide-and-conquer yöntemi ile yapılan fakoemülsifikasyon (Legacy fakoemülsifikasyon cihazı, Alcon) ve katlanır intraoküler lens (Acryva, VSY) implantasyonu şeklinde yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Fisher's exact test gruplar arasında GIS gelişimi oranlarını karşılaştırmak için kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05 kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmada 167 hastanın 211 gözü ameliyat edilerek elde edilen veriler değerlendirilmiştir. Hastaların 87'si kadın, 80'i erkektir. Tamsulosin kullanan 23 hastanın 31 gözü, doksazosin kullanan 16 hastanın 20 gözü ameliyat edilmiştir. Kontrol grubunda ise 128 hastanın (87 kadın ve 41 erkek) 160 gözü ameliyat edilmiştir. Tamsulosin grubunda ortalama ilaç kullanım süresi 7,5 ay doksazosin grubunda ise 7,8 ay olarak bulunmuştur (p=0,122).

GIS tamsulosin grubunda 17 gözde (%54,8), doksazosin grubunda 4 gözde (%20) ve kontrol grubunda ise yalnızca 1 hastada (%0,0625) gözlenmiştir. GIS gözlenme oranı tamsulosin grubunda doksazosin grubuna göre (p=0,019) ve kontrol grubuna göre (p=0,0001) daha yüksek oranda izlenmiştir. Doksazosin grubunda da kontrol grubuna göre daha yüksek oranda izlenmiştir (p=0,0005).

Tamsulosin grubunda GIS gelişen (7,4 ay) ve gelişmeyen hastaların (7,6 ay) ortalama ilaç kullanım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,455). Doksazosin grubunda da benzer şekilde istatistiksel anlamlı bir fark saptanmıştır (7,7 vs. 7,8 ay, p=0,887).

Uygulanan cerrahilerin tamamı ele alındığında toplam 6 olguda komplikasyon geliştiği tespit edilmiştir (%2,8). Olguların 4'ü GIS gelişen hastalar olup (4/22), GIS gelişmeyen olgularda ise 2 adet komplikasyon (2/189) tespit edilmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,0012). Hastaların 3'ünde posterior kapsül açılması, diğer 3'ünde ise cerrahi sürenin uzamasına bağlı korneal ödem gelişmiştir. Hastaların hiçbirinde sistemik komplikasyon izlenmemiştir. GIS gelişen ve komplikasyon izlenen olguların tamamının tamsulosin grubunda yer aldığı tespit edilmiştir.

Tartışma

Çalışmada alfa 1 reseptör blokörü alan hastalarda katarakt nedeniyle fakoemülsifikasyon uygulanan hastalarda GIS gelişme oranları ve buna bağlı komplikasyon gelişme oranları bildirilmiştir. GIS alfa 1 reseptör blokörü almayan olgularda da nadiren görülebilmektedir (1,2). Özellikle hipertansiyonun GIS gelişmesi için bir risk faktörü olduğu daha önce yayınlanan bir çalışmada belirtilmiştir (11). Bizim çalışmamızda da alfa blokör tedavisi almayan 1 olguda ameliyat sırasında GIS saptanmıştır ve bu hastada sistemik hipertansiyon olduğu tespit edilmiştir.

GIS gelişmesi açısından özellikle tamsulosin üzerine çok sayıda bulunmasına rağmen doksazosin üzerine yapılan çalışmalar sınırlı sayıda ve daha önce yapılan bir meta-analiz çalışmasında bu konuda bilimsel verilere ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (12). Daha önce yapılan bir çalışmada doksazosin alan grupta GIS oranı %2 olarak bulunmuştur (13). Daha sonra Haridas ve ark. (14) tarafından yapılan bir çalışmada ise %16 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da doksazosin kullanan hastalarda %20 oranında GIS geliştiği tespit edilmiştir. Sonuçlar Haridas ve ark. (14) çalışmasının sonuçları ile benzer olup, diğer çalışmada elde edilen GIS oranından yüksektir. Bizim çalışmamızda tüm olguların tek bir cerrah tarafından yapılmış olması ve GIS gelişimi açısından risk altında olduğunun ameliyat öncesinde ve sırasında farkında olunmasının daha yüksek oranda GIS tespit edilmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Komplikasyon oranları daha önce yapılan çalışmalarda oldukça değişken olarak bildirilmiştir. Haridas ve ark. (14) tarafından yapılan çalışmada komplikasyon oranı tamsulosin alan grupta %13,5 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise tamsulosin alan hastaların %12,9'unda (4/31) tamsulosin alıp GIS gelişen olguların ise %23,5'inde (4/17) komplikasyon gelişmiştir. Elde edilen oranlar daha önceki çalışmalardan daha yüksek düzeydedir. Bu durumun komplikasyonların rapor edilmesinde standart bir rapor etme yönteminin kullanılmamış olmasından ve özenle değerlendirme yapılmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Örneğin kornea ödemi değerlendirmesi oldukça öznel bir değerlendirmedir.

Sonuç olarak; alfa reseptör blokörleri yaşlanan erkelerde alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Özellikle tamsulosin GIS gelişme riskini ve buna bağlı komplikasyon gelişmesi riskini belirgin artırmaktadır. Katarakt cerrahisi öncesinde hastalar alfa reseptör blokörü kullanımı açısından titizlikle sorgulanmalı ve kullanan hastalarda cerrahi sırasında komplikasyon gelişme riski açısından dikkatli olunmalı ve hastalar bilgilendirilmelidir.

Yazarlık Katkıları

Etik Kurul Onayı: Retrospektif y açılan bu çalışma öncesinde etik kurul onayı alınmamıştır, Hasta Onayı: Hastaların tamamından aydınlatılmış onam formu alınmıştır, Konsept: Sabite Emine Gökçe, Dizayn: Sabite Emine Gökçe, Veri Toplama veya İşleme: Sabite Emine Gökçe, Mehmet İlker Gökçe, Analiz veya Yorumlama: Sabite Emine Gökçe, Mehmet İlker Gökçe, Literatür Arama: Sabite

Emine Gökçe, Mehmet İlker Gökçe, Yazan: Sabite Emine Gökçe, Mehmet İlker Gökçe, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. J Cataract Refract Surg 2005;31:664-673.
2. Oshika T, Ohashi Y, Inamura M, et al. Incidence of intraoperative floppy iris syndrome in patients on either systemic or topical α 1-adrenoceptor antagonist. Am J Ophthalmol 2007;143:150-151.
3. Cheung CM, Awan MA, Sandramouli S. Prevalence and clinical findings of tamsulosin-associated intraoperative floppy iris syndrome. J Cataract Refract Surg 2006;32:1336-1339.
4. Chang DF, Osher RH, Wang L, et al. Prospective multicenter evaluation of cataract surgery in patients taking tamsulosin (Flomax). Ophthalmology 2007;114:957-964.
5. Nguyen DQ, Sebastian RT, Kyle G. Surgeon's experiences of the intraoperative floppy iris syndrome in the United Kingdom. Eye 2007;21:443-444.
6. Roehrborn CG, Schwinn DA. Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. J Urol 2004;171:1029-1035.
7. Wikberg-Matsson A, Uhlen S, Wikberg JE. Characterization of α (1)-adrenoceptor subtypes in the eye. Exp Eye Res 2000;70:51-60.
8. Schwann DA, Afshari NA. Alpha1-adrenergic antagonists and floppy iris syndrome: tip of the iceberg? Ophthalmology 2005;112:2059-2060.
9. El-Ghatit AM. Association of IFIS and vasodepressor medication [letter]. J Cataract Refract Surg 2006;32:546-547.
10. Settas G, Fitt AW. Intraoperative floppy iris syndrome in a patient taking alfuzosin for benign prostatic hypertrophy [letter]. Eye 2006;20:1431-1432.
11. Cantrell MA, Bream-Rouwenhorst HR, Steffensmeier A, et al. Intraoperative floppy iris syndrome associated with alpha 1-adrenergic receptor antagonists. Ann Pharmacother 2008;42:558-563.
12. Chatziralli IP, Sergentanis TN. Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. Ophthalmology 2011;118:730-735.
13. Chadha V, Borooah S, Tey A, et al. Floppy iris behaviour during cataract surgery: associations and variations. Br J Ophthalmol 2007;91:40-42.
14. Haridas A, Syrimi M, Al-Ahmar B, et al. Intraoperative floppy iris syndrome (IFIS) in patients receiving tamsulosin or doxazosin-a UK-based comparison of incidence and complication rates. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2013;251:1541-1545.



Mesaneenin Tümör Benzeri Lezyonları

Tumor Like Lesions of the Bladder

Dr. Şeyda Erdoğan, Dr. Emine Kılıç Bağır

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Öz

Mesane tümörlerinin büyük bir kısmını ürotelyal karsinomların oluşturduğu bilinmektedir. Ancak mesanede kitleye neden olup maligniteyi taklit eden çeşitli non-neoplastik lezyonlar bulunmaktadır. Bu lezyonların klinik bulgu ve radyolojik özellikleri malignite ile karışabildiğinden, kesin tanı için patolojik inceleme gereklidir. Ürotelyal ve non-ürotelyal bu lezyonların histolojik özellikleri de maligniteyi taklit edebilir. Derlememizde, mesanenin sık görülen tümör benzeri lezyonlarının patolojik özellikleri özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Mesane, tümör benzeri lezyonlar, psödoneoplastik lezyonlar

Summary

It is well known that, the majority of the urinary bladder tumors are urothelial carcinomas. But a variety of non-neoplastic disorders which mimic malignancy can cause bladder masses. Imaging features and clinical symptoms of these lesions can be sometimes indistinguishable from malignancy and pathologic evaluation is required for the diagnosis. Unfortunately, these urothelial and non-urothelial lesions in the urinary bladder may closely mimic malignancy histologically. Here, we revealed the pathological features of the most common tumor-like lesions of the bladder.

Keywords: Bladder, tumor-like lesions, pseudo-neoplastic lesions

Giriş

Mesane tümörlerinin büyük bir kısmını ürotelyal karsinomlar (>%90) oluşturmaktadır. Bazı ürotelyal veya non-ürotelyal lezyonlar karsinomu taklit eder ve ayırıcı tanıda sorun yaratabilir (1). Klinik ve patolojik özellikleri ile tümöre benzeyen bu lezyonları ayırt etmek hastanın tedavi ve takibi açısından kuşkusuz çok önemlidir. Mesanenin, tümörü taklit eden başlıca lezyonları ayırıcı tanıları ile birlikte tartışılacaktır (Tablo 1).

Reaktif Ürotelyal Atipi

Taş veya sonda, katatere bağlı oluşan akut veya kronik enflamasyon sonucunda görülür (1,2). Küçük mesane biyopsilerinde, özellikle "flat" lezyonlarla karışabilir. Histolojik kesitlerde, epitelde sıralanma artışı ve yüzeyde şemsiye hücreleri bulunur. En belirgin özelliği hücrelerde nükleer irileşme ve belirgin nükleolusdur. Biyopsi materyallerinde, bu nükleer değişiklikler ürotelyal karsinoma in situ ile karışabilir. Ayırt edici özellikleri ise reaktif atipi, epitel içinde enflamatuvar hücrelerin varlığı, hücre polaritesinin korunmuş olmasıdır. Bunun yanında ürotelyal karsinoma in situ da nükleus kromatinindeki kabalaşma, pleomorfik ve hiperkromatik görüntü reaktif atipi de görülmez. Her ikisinde de nükleolus belirginliği olabilir ancak atipik mitoz sadece karsinoma in situ da görülür. İmmünohistokimya ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Sitokeratin 20 ile ürotelyal karsinoma in situ da tam kat sitoplazmik boyanma

görüldüğünde, reaktif epitelde sadece yüzeydeki şemsiye hücreleri boyanır. CD44 ile ise reaktif atipi de tam kat boyanma olur ancak karsinoma in situ da boyanma olmaz. CD44 normal epitelin sadece bazal hücrelerinde membranöz boyanma gösterir. İlave olarak, P53, ki67 pozitifliği karsinoma in situ da tam kat ve kuvvetlidir (1,2,3,4,5).

Radyasyon Atipisi

Radyasyon ve kemoterapiye bağlı atipi sıklıkla ürotelyal karsinoma in situ ile karışabilir. Epitelde, nükleer genişleme, belirgin hiperkromazi, bazaar nükleuslar, multinükleasyon, sitoplazmik vakuoller görülür. Nükleer değişikliklerin yanında radyasyon; stromal ödem, damarlarda genişleme, fibrin birikimi, enflamasyon ve hemosiderin birikimine neden olur (3,4,5,6).

Polyoma Virüs

İmmün sistemi baskılanmış kişilerde; özellikle böbrek ve kemik iliği transplantı yapılan hastalarda görülür. Asemptomatik olabilir veya hemorajik sistite neden olabilir. Genellikle idrarda intranükleer inklüzyona sahip hücrelerin görülmesi tanı koydurucudur. Biyopsinin yapıldığı durumlarda ise, geniş homojen inklüzyonları olan hücrelerin epitel içinde görülmesi özellikle pajetoid ürotelyal karsinoma in situ ile karışabilir (1,2). Klinik bilgi, inklüzyonların varlığı ayırıcı tanıya götürebilir.

Papiller/Polipoid Sistit

Katater ve vezikal fistüle sekonder ürotelin zedelenmesi sonucu oluşan nonspesifik mukozal reaksiyondur. Lezyon geniş tabanlı ve ödematöz ise polipoid, papiller projeksiyonlar şeklinde ise papiller sistitis adını almaktadır (Şekil 1) (7,8,9). Bu görünümü sistoskopi sırasında ürotelyal tümör ile karışabilir. Histolojik görünüm klasik örneklerde, polipoid, ödematöz, enflamatuvar stroma üzerinde reaktif epitel şeklindedir. Papiller yapıların fazla olması ve eşlik eden reaktif ürotelyal atipinin bulunması ürotelyal karsinom ile ayırıcı tanıda sorun yaratabilir. Polipoid sistitte de epitel hiperplastik olabilir ancak karsinomdaki kadar sıralanma artışı bulunmaz ve sıklıkla yüzeyde şemsiye hücreleri bulunur. Papiller sistitisin papillalarının stromasında belirgin enflamasyon ve ödem bulunurken tümör de bulunmaz (7). Küçük biyopsi örneklerinde histolojik özellikler papillom ile karışabilir. Her iki lezyonda da epitelde sıralanma artışı olmaz ve benzer morfolojidedirler. Papillomda belirgin, hobnail görünümünde şemsiye hücreleri, sitoplazmik vakuolizasyon, papillada genişlemiş lenfatiklerin olması ayırt etmede yardımcı olabilir (7,8,9).

Nefrojenik Adenom

Benign proliferatif bir lezyon olup, olguların büyük bir kısmında üriner sistem ameliyatı, taş, travma veya sistit öyküsü vardır. Erişkinlerde daha sıklıkla ancak %10 kadarı çocukluk çağında görülebilir (1). Sistoskopik incelemede karsinom ile karışabilir. Çapları 7 cm'ye kadar ulaşabilmektedir. Olguların yaklaşık %55'i papiller, %10'u polipoid ve %35'i sesil büyüme paterni sergilemektedir (1,5). Tipik olarak tek lezyon şeklindedir ancak %20 oranında multiple görülebilirler. Mikroskopik olarak papiller, tübüler, kistik görünümleri olabilmektedir. En sık görülen tübüler tipte, tek sıralı, belirgin nükleoluslu, kolumnar-kuboidal epitel ile döşeli iyi sınırlı tübüller bulunmaktadır. Tübüller arasında boşluk olabileceği gibi sırt sırta da verebilirler. Kistik paternde epitel düzleşmiştir ve peritübüler hiyalinizasyon ile bazal membran benzeri görüntü olur (10). Papiller/polipoid patern ise sıklıkla geniş, polipoid büyüme ile karakterizedir sadece %10 kadarında ince dal gibi papiller yapılanma görülebilir. Kompleks epitel tomurcuklanması nadirdir. Papillaları döşeyen epitel tek sıralı ve belirgin eozinofilik sitoplazmalı kuboidal epitelidir. Nadiren diffüz paternde görülebilir. Genelde epitel altındadır ve derine invazyon yapmazlar (10,11,12). Her ne kadar yüzeyel kas tabakası veya prostat stromasına uzandığını belirten yayınlar olsa da, kas invazyonunun görüldüğü durumlarda nefrojenik

Tablo 1. Mesanenin tümörle karışan lezyonları

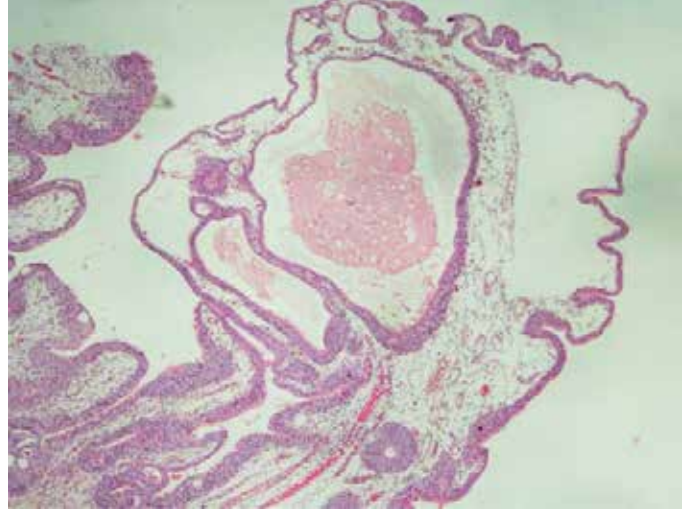
İn situ ürotelyal karsinom ile karışan lezyonlar Reaktif atipi Radyasyon atipisi Polyomavirüs enfeksiyonu
Papiller ürotelyal neoplazi ile karışan lezyonlar Papiller ve polipoid sistit
İnvaziv karsinom ile karışan lezyonlar Von Brunn adaları Sistitis sistika ve sistitis glandularis Nefrojenik adenoma Endometriozis/Endoservikozis
İğsi hücreli lezyonlar Postoperatif iğsi hücreli nodül Enflamatuvar miyofibroblastik tümör

adenom tanısından uzaklaşmalıdır. Bu durumda tübülokistik patern sergileyen ürotelyal karsinomun ekarte edilmesi gereklidir.

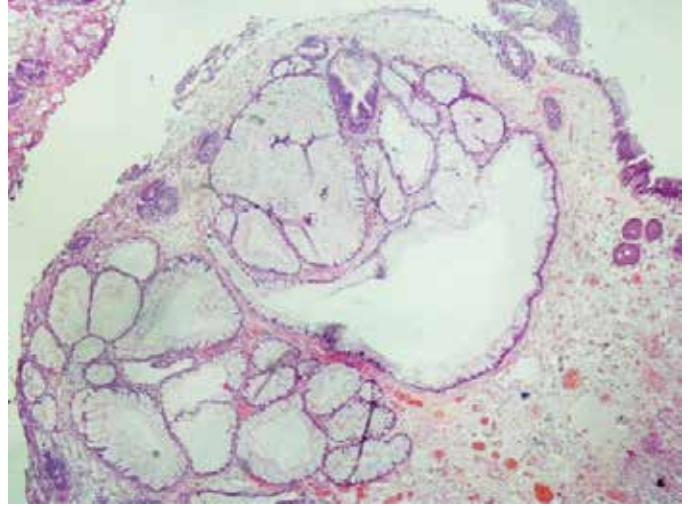
Von Brunn Adaları

Von Brunn adaları, enflamasyon sonucu sıklıkla trigonda oluşan normal bir histolojik görünümdür. Transizyonel epitelin lamina propria invazyonu sonucunda oluşur (1,5). Yüzey epitel ile bağlantısının kaybolmadığı durumlarda tanılabilir problem yaratmaz. Ancak yüzey ile ilişkisi olmayan, derine yerleşmiş ve sayıca fazla olan adaların varlığı tanıyı güçleştirebilir. Sistoskopik olarak da tümör izlenimi verebilirler. Bu tip hiperplastik von Brunn adaları, ürotelyal karsinomun "nested" varyantı ile karışabilir. Düzgün kontürleri, bir band şeklinde yüzeye paralel dizilmeleri ve sitolojik atipinin olmaması, karsinomdan ayırıcı önemli bir bulgudur (1,5,11). Ürotelyal karsinomun bu tipinde sitolojik atipinin çok belirgin olmadığı akıldan tutulmalıdır.

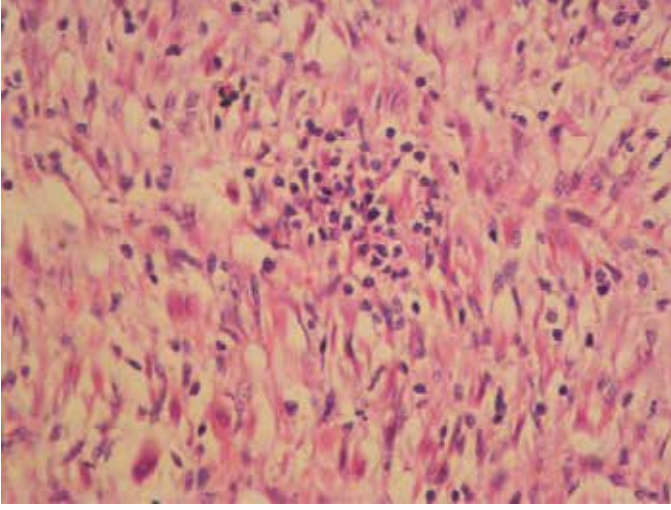
Sistitis Sistika ve Sistitis Glandularis



Şekil 1. Yüzeyi ürotelyal epitel ile döşeli geniş tabanlı, ödematöz polipoid stromaya sahip polipoid sistitis olgusu (H&E x100)



Şekil 2. Mesane submukozasında goblet hücreleri içeren intestinal metaplazi alanı (H&E x100)



Şekil 3. Enflamatuvar myofibroblastik tümör; eozinofilik sitoplazmalı, veziküle nükleuslu, iğsi miyofibroblastik hücreler ve arada lenfoid hücre grubu görülmektedir (H&E x200)

Von Brunn adalarında oluşan reaktif değişiklikler sonucu görülen bir dizi lezyonlardır. Sistitis sistika, adaların kistik genişlemesi ve luminal boşluklarda eozinofilik sekret içermesini, sistitis glandularis ise glandlardaki bu luminal hücrelerin belirgin apikal sitoplazmaları olan kolumnar veya kuboidal bir görünüm kazanmasını tanımlar (8,9). Luminal hücreler arasında goblet hücrelerinin varlığı ile intestinal epitele benzemeleri ise intestinal tipte sistitis glandularis olarak adlandırılır ve bu tip adenokarsinom ile karışabildiğinden, klasik tipe göre daha fazla tanısal problem taşır (Şekil 2). Adenokarsinomda, düzensiz, irregüler glandların derin lamina propria invazyonunu, daha fazla nükleer atipi ve mitoz görmeyi bekleriz. İntestinal tip sistitis glandularis de müsin ektravazasyonu sonucunda müsin gölcükleri görülebilir (1,5,9). Müsinöz adenokarsinomda da benzer müsin gölcükleri sık görülen bir bulgudur ancak gölcükler içinde yüzen hücreler ve kisti döşeyen epiteldeki atipi varlığı ile intestinal tip sistitis glandularisten ayırt edilebilirler (9).

İntestinal tip sistitis sistikanın tümör ile ilişkisi rapor edilmiştir (9). Metaplazinin sık görüldüğü nörojenik mesaneli olgularda, geçmeyen ve inatçı müsinüri varlığında, klinik ayırıcı tanıya özellikle karsinomun alınması gerektiği bildirilmiştir.

Endometriozis-Endoservikozis-Müllerianozis

Endometriozisi olan olguların yaklaşık %1'inde mesane tutulumu görülebilir. Üriner sistem içinde en sık etkilenen organdır. Ortalama görülme yaşı 35 olup olguların %50'sinde pelvik cerrahi öyküsü yoktur ve yaklaşık %12'sinde mesane dışında endometriozis bulunmaz (1,3,5). Histolojik tanısına, mesane duvarında endometrial gland ve etrafında endometrial stromanın görülmesi ile kolayca ulaşılabilmektedir. Glandlar sadece endoservikal tip epitelle döşeli ise endoservikozis adını alır (3). Tipik olarak mesanenin posterior duvarına veya doma yerleşir ve çapı 2,5 cm'ye kadar çıkabilir. Endometriozis ve endoservikozisin birlikte olduğu durumlar ise müllerianozis diye isimlendirilir (1,3,5). Ayırıcı tanıda özellikle urakusdan köken alan adenokarsinom bulunmaktadır. Urakal adenokarsinomda,

mesane domuna yerleşmiş endoservikozise benzer müsin içeren epitelle döşeli glandlar vardır (1,5). Ancak urakal adenokarsinomun bariz malign özellik taşıyan görünümü ve endoservikozisde özellikle sezeryan öyküsünün bulunması ayırıcı tanıya götürülebilir.

Enflamatuvar Miyofibroblastik Tümör

İlk kez 1980 yılında Roth (12) tarafından, 32 yaşında kadın hastanın mesanesinde, reaktif bir lezyon olarak tariflenmiştir (13). Zaman içinde enflamatuvar psödötümör, enflamatuvar psödosarkomatöz fibromikzoid tümör, fibromikzoid psödötümör gibi çeşitli isimler almışlardır. Günümüzde bu lezyon için en çok kabul gören terminoloji inflammatory myofibroblastic tumor (enflamatuvar miyofibroblastik tümör) (IMT) şeklindedir (3,5). Görülme yaşı 4. ve 5. dekattır ve erkeklerde daha siktir. Makroskopik olarak polipoid veya düz kitle şeklinde olabilir ve çapları 2 cm-20 cm arasında değişir. Üç tip histolojik paterni vardır;

- 1) Eozinofilik sitoplazmalı, veziküler nükleuslu, iğsi miyofibroblastların olduğu mikzoid/vasküler patern,
- 2) Değişik hücresellikte, arada ganglion-benzeri hücreler olan fasiküler patern sergileyen iğsi hücre proliferasyonu,
- 3) Kollajen, plazma hücreleri, lenfositler ve eozinofilleri içeren hiposellüler fibröz patern (Şekil 3) (1,3,12,13,14,15,16).

Her üç paternde iltihabi hücre infiltrasyonu bulunabilir. Mitoz olabilir ve olguların %60'ında muskularis propriaya invazyon vardır. Perivezikal yağ dokuya ise yaklaşık %5 oranında invazyon bildirilmiştir. Literatürde %52'ye varan nekroz oranları bildirilse de yaygın nekroz varlığında maligniteyi kesin ekarte etmek gerekmektedir. Son zamanlarda, mesane yerleşimli IMT olgularında %8-89 oranında anaplastik lenfoma kinaz (ALK) pozitifliği bildirilmiştir. ALK, bir tirozin kinaz reseptörüdür. Kromozom 2'nin kısa kolundaki klonal genetik değişiklikler IMT olgularının %50-60'ında tariflenmiştir (12,13,14,15,16). 2p23 bölgesinde yerleşen ve tirozin kinaz reseptörünü kodlayan ALK geni de bu değişimden etkilenir. Mesane yerleşimli IMT'de ALK gen rearrangement, Floresan in situ hibridizasyon yöntemi ile gösterilmiştir ancak füzyon yaptığı gen çok sayıdadır. Bunlar; *AT1C*, *CARS*, *TPM3*, *TPM4*, *TPM3* ve *TPM4*, *CLTC*, *RANBP2* ve *SEC31L1*'dir. Ayırıcı tanıda postoperatif iğsi hücreli nodül (PSCN), rabdomyosarkom ve leiomyosarkom bulunur (3,5,11). IMT ve PSCN, benzer morfolojilere sahiptir ve aynı lezyonun farklı iki varyantı oldukları da düşünülmektedir. IMT, PSCN'ye göre daha mikzoid, daha büyük çaplıdır ve travma ile ilişkili değildir. PSCN'de mitoz daha azdır. Sarkomlar ise IMT'ye göre daha sellülerdir ve sitolojik atipileri fazladır. Enflamatuvar hücreler ise bulunmaz. IMT'de immünohistokimyasal olarak ALK pozitifliği sarkomlardan ayırt edilmesinde önemlidir ancak rabdomyosarkomların %20'de pozitiflik bildirildiği için histolojik özellikler ile birlikte değerlendirilmelidir. Mesane IMT'lerde rekürrens oranı %0-19 oranındadır ve metastaz bildirilmemiştir (5,11).

Sonuç olarak; mesanede, ürotelyal karsinom yanı sıra tümörle karışan oldukça fazla lezyon bulunmaktadır. Biyopsi örneklerinde bu lezyonlar patologlar için sıkıntı yaratabilmektedir. Tümör taklitçi bu lezyonların bilinmesi, doğru tanıya ve sonucunda doğru tedaviye gitmek için gereklidir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Şeyda Erdoğan, Dizayn: Emine Kılıç Bağır, Veri Toplama veya İşleme: Emine Kılıç Bağır, Analiz veya Yorumlama: Şeyda Erdoğan, Literatür Arama: Emine Kılıç Bağır, Yazan: Şeyda Erdoğan, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Young RH. Tumor-like lesions of the urinary bladder. *Mod Pathol* 2009;22:37-52.
2. Hameed O, Humphrey PA. Pseudoneoplastic mimics of prostate and bladder carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:427-443.
3. Montironi R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Et al. Morphological classification and definition of benign, preneoplastic and non-invasive neoplastic lesions of the urinary bladder. *Histopathol* 2008;53:621-633.
4. Montironi R, Cheng L, Scarpelli M, et al. How much do you know about benign, preneoplastic, non-invasive and invasive neoplastic lesions of the urinary bladder classified according to the 2004 WHO scheme? *Diagnostic Pathology* 2011;6:31.
5. Young RH. Non-neoplastic disorders of the urinary bladder. Bostwick DG, Cheng L eds. *Urologic Surgical Pathology in 2nd Edition*. NewYork: Elsevier; 2008;215-259.
6. Chan TY, Epstein JI. Radiation or chemotherapy cystitis with "pseudocarcinomatous" features. *Am J Surg Pathol* 2004;28:909-913.
7. Young RH. Papillary and polypoid cystitis: a report of 8 cases. *Am J Surg Pathol* 1988;12:542-546.
8. Parker C. Cystitis cystica and glandularis: a study of 40 cases. *Proc R Soc Med* 1970;122:317-321.
9. Young RH, Bostwick DG. Florid cystitis glandularis of intestinal type with mucin extravasation: a mimic of adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1462-1468.
10. Oliva E, Young RH. Nephrogenic adenoma of the urinary tract: a review of the microscopic appearance of 80 cases with emphasis on unusual features. *Mod Pathol* 1995;8:722-730.
11. Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. Tumors of the urinary bladder. Silverberg SG, Sobin LH, eds. *Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures. AFIP atlas of tumor pathology in 4th Edition*. Washington DC: American Registry of Pathology 2004;241-361.
12. Roth JA. Reactive pseudosarcomatous response in urinary bladder Urology, 16 (1980), pp. 635-637.
13. Lott S, Lopez-Beltran A, MacLennan G, et al. Soft tissue tumors of the urinary bladder, part I: myofibroblastic proliferations, benign neoplasms, and tumors of uncertain malignant potential. *Hum Pathol* 2007;38:807-823.
14. Alquati S, Gira F A, Bartoli V, et al. Low-grade myofibroblastic proliferations of the urinary bladder. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:1117-1128.
15. Houben CH, Chan A, Lee KH, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the bladder in children: what can be expected? *Pediatr Surg Int* 2007;23:815-819.
16. Harik LR, Merino C, Coindre JM, et al. Pseudosarcomatous myofibroblastic proliferation of the bladder: a clinico-pathologic study of 42 cases. *Mod Pathol* 2006;30:787-794.
17. Iczkowski KA, Shanks JH, Gadaleanu V, et al. Inflammatory pseudotumor and sarcoma of urinary bladder: differential diagnosis and outcome in thirty-eight spindle cell neoplasms. *Mod Pathol* 2001;14:1043-1051.



Mesane Ürotelyal Kanserlerinin Tanısal Prognostik Moleküler Özellikleri ve Yeni Tedavi Yaklaşımları

Diagnostic and Prognostic Molecular Features of Urothelial Bladder Cancer and New Treatment Approaches

Dr. Zafer Küçükodacı¹, Dr. Kutsal Yörükoğlu²

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Kanser genetiği ve genomu konusunda bilgilerin artması ile kanserlerin tedavisinde önemli gelişmeler olmaktadır. Meme, kolon, akciğer kanseri gibi bazı tümörlerde moleküler tanı, tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Ancak ürolojik kanserlerde moleküler belirteçler tanı/ tedavi algoritmalarında henüz yer bulamamıştır. Mesane kanseri tedavisinde Her2, epidermal büyüme faktörü reseptörü, fibroblast büyüme faktörü reseptörü, mTOR ve diğerlerinin etkin olabileceğine dair bulgular elde edilmektedir. Bu derlemede önce mesane kanserinin moleküler patogenezi üzerinde durulacak, bunların prognostik değeri incelenecek, tanıda kullanılan moleküler tümör belirteçleri aktarılacak ve moleküler biyobelirteçlerin tedavide nerede ve nasıl kullanılabileceği, bugüne kadar yapılan çalışmalar eşliğinde aktarılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Biyobelirteç, mesane kanseri, kişiselleştirilmiş tedavi, hedefe yönelik tedavi, ürotelyal kanser

Summary

As a result of improvement of the knowledge about cancer genetics and genomics, substantial developments have occurred in the clinical management of cancers. Molecular diagnosis and therapies targeted at altered genetic pathways are important stages of breast, colon, lung and other cancers. However, this progress is not effective in urologic malignancies as well. Recent studies suggest that Her2, epidermal growth factor receptor, fibroblast growth factor receptor, mTOR and others may have clinical benefits in urinary bladder cancers. In this article, recent developments in molecular pathogenesis of bladder cancer, prognostic significance of molecular mechanisms, molecular tumor markers, and the role of molecular biomarkers reviewed.

Keywords: Biomarkers, bladder cancer, personalized medicine, targeted therapy, urothelial cancer

Giriş

İnsan genom projesinin tamamlanmasından sonra pek çok kanserin temelinde yatan moleküler mekanizmaların aydınlatılmaya başlaması hastaların tanı, tedavi ve klinik takiplerinde moleküler testlerin giderek artan oranlarda kullanımını getirmiştir.

Günümüzde moleküler uygulamalar meme, kolon ve akciğer gibi çeşitli solid tümörlerin tedavi algoritmasının ayrılmaz bir parçasıdır. Ürolojik malignitelere ise klinik olarak ihtiyaç duyulan ve hedefe yönelik ajanlara duyarlılığı ya da daha agresif tedavi gerekliliğini belirleyen moleküler prognostik belirteçler henüz bulunmamaktadır. Ancak tanı, prognoz ve hedefe yönelik tedaviler için çeşitli biyobelirteçler araştırılmaktadır (1).

Birçok kanser tipi için neoplastik transformasyonu gösteren pek çok moleküler mekanizma ortaya konmuştur. Ancak bu moleküler mekanizmaların tamamı iki ana değişiklik ile oluşur. Bunlar genetik ve epigenetik değişikliklerdir.

Onkogenез sırasında DNA'da yalnızca nükleotid diziliminde değişiklikler olmadığı (nokta mutasyonu, delesyon ve insersiyonlar gibi) DNA düzeyinde bazı kimyasal modifikasyonların da gen ekspresyonunu etkilediği anlaşılmıştır. Özellikle DNA metilasyonu ve kromatinin yapısında bulunan histon proteinlerinin modifikasyonu malign transformasyonda önemli rol oynamaktadır.

Hücrenin genetik materyalindeki değişiklikler yani mutasyonlar bir gende sadece bir harf değişikliği kadar küçük olabileceği gibi, bir kromozomun delesyonu gibi çok daha büyük bir alanı da etkileyebilir. Gen mutasyonları büyük bir DNA segmentinde ya da tek bir kodonda nokta mutasyonları şeklinde olabilirken kromozom mutasyonları kromozomun yapısındaki değişikliğe ya da kromozomun kaybına bağlı olabilir.

Fizyolojik koşullarda hücre proliferasyonu gerçekleşirken, büyüme faktörleri, hormonlar ya da sitokinler spesifik reseptörlerine bağlanır. Bir büyüme faktörü intrinsik tirozin kinaz

aktivitesine sahip reseptörüne bağlandığında, reseptörün geçici ve sınırlı aktivasyonu plazma membranının iç yaprağındaki birçok sinyal iletilici proteini aktive eder. Böylece uyarı sitozolden nükleusa taşınmış olur. DNA transkripsiyonunu başlatan nükleer düzenleyici faktörlerin uyarılması ve aktivasyonu meydana gelir (2). Bundan sonra da hücre, hücre siklusuna girer, ilerler ve hücre bölünmesi meydana gelir. İşte bu fizyolojik basamaklarda görevli proteinleri ya da bunların fonksiyonunu kontrol eden proteinleri kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar neoplastik süreçten büyük oranda sorumludur.

Hücrenin kontrollü büyümesinin düzenlenmesinde görev alan büyüme faktörleri, büyüme faktör reseptörleri, transkripsiyon faktörleri ve apoptotik düzenleyiciler protoonkogenlerdir. Protoonkogenler mutasyon, kromozomal yeniden düzenleme, gen amplifikasyonu gibi moleküler değişiklikler sonucu onkogenlere dönüşürler. Tümör süpresör genler protoonkogenler ile denge içinde olan ve bozulmuş hücre döngüsünün devamını engelleyerek hücre çoğalmasını kontrol altında tutan genlerdir. Proliferasyonu doğrudan baskılayan tümör süpresör genlere "bekçi" (gatekeeper) tipi genler denmektedir. Hücre çoğalmasını doğrudan baskılayan bekçi tipi tümör süpresör genlerden başka, dolaylı etki gösterenler de vardır. Bunlara da "bakıcı" (caretaker) tipi tümör süpresör genleri denir. Bakıcılar genomun bütünlüğünden sorumlu DNA tamir genleridir ve mutasyon oluşumunu engellerler. Bunların kendileri işlev kaybettirici bir mutasyona uğradığında, genom boyunca mutasyonlar ortaya çıkmaya başlar, yani genomik instabilite gelişir. Genomik instabilite bekçi tipi tümör süpresör genleri ve protoonkogenlerin mutasyona uğramasıyla sonuçlanabilir.

DNA dizisinde değişiklik olmadan gen ekspresyonunun değişikliğe uğramasına epigenetik değişiklik denir. Kromozom ya da gen düzeyinde olan mutasyonlar genlerin değişikliğe uğramasında tek etken değildir. Yani onkogeneze DNA nükleotid dizilimindeki genetik değişiklikler ile DNA dizi değişikliğine yol açmadan gen ifadesini değiştiren kromatin konformasyon değişiklikleri, histon değişiklikleri ve DNA metillenmesi gibi epigenetik değişiklikler birlikte sorumludur (3,4,5).

Son yıllarda protein kodlayan yapısal genler üzerinde yoğunlaşan çalışmalar insan genomunda çok miktarda protein kodlamayan genlerin varlığını ortaya çıkarmıştır. Bu genlerin ürünleri regülatör fonksiyonlarda önemli rol oynar. Bu genler üzerinde yapılan son çalışmalar, bunların mikroRNA'lar (miRNA) denen protein kodlamayan ve aslında gen ekspresyonunu inhibe eden küçük RNA moleküllerini kodladıklarını göstermiştir. miRNA ile gen ekspresyonunun susturulmasının tüm yaşayan canlılarda korunmuş olması bu durumun gen regülasyonunda temel mekanizma olduğunun göstergesidir. İnsan genomundaki genlerin yaklaşık üçte birinin miRNA'ların hedefi olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle normal gelişimsel yollar ve kanser gibi patolojik olayların anlaşılmasında merkezi öneme sahiptirler (6,7).

miRNA'lar, sayıları bini geçen, 21-23 nükleotid uzunluğunda tek iplikli RNA molekülleridir. Hücre çekirdeğinde ve stoplazmasında bir takım enzimler tarafından kesilerek oluşan olgun miRNA'lar, hedef mRNA'lara bağlanarak translasyonu doğrudan engellemeyi başarmaktadır (8). miRNA'ların onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerin yanı sıra apoptozu ve hücre

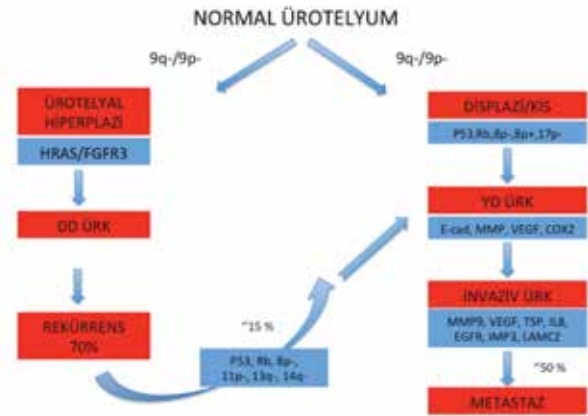
çoğalmasını tetikleyen genlerin ekspresyonunda değişikliğe neden olarak, kanser oluşumunda rol oynadıkları bildirilmiştir (9). Bu durum miRNA'ların bir kısmının tümör baskılayıcı gen özelliğine sahip iken, diğer bir bölümünün ise onkogen olarak hareket ettiğini göstermektedir. Farklı hücre tiplerinde farklı miRNA'lar bulunmaktadır ve farklı kanser türlerinin kendilerine özgü miRNA ekspresyon profilleri olduğu görülmektedir. Genel olarak tümör dokusunda miRNA ekspresyon profilinin tümörün tipi ve farklılaşması ile ilişki gösterdiği bulunmuştur (10).

Ürotelyal Kanser Onkogenezinde Moleküler Yollar

Mesanein ürotelyal karsinomları (ÜRK) klinik davranışları, prognozları, tedavileri ve buna paralel olarak onkogenetik mekanizmaları birbirinden farklı 2 ayrı gruba ayrılabilir.

İlk grup olan çoğu düşük dereceli, kasa invaziv olmayan ÜRK'nın (pTa, pT1) büyük çoğunluğu transuretral rezeksiyon (TUR) sonrası nüks ederken, ufak bir bölümü yüksek dereceli daha invaziv agresif tümörlere progresyon gösterir. Bu tümörlerde tedavinin temelini intravezikal kemoterapi ve immün tedavinin Bacillus Calmette-Guérin'in (BCG) de eklenebildiği TUR oluşturur (11). Tüm ÜRK'nın %20-30'unu oluşturan ikinci grupta ise kasa invaziv yüksek dereceli tümörler bulunur. Bu grup tümörlerin büyük çoğunluğu de novo gelişirken yaklaşık %15'inin yüzeysel ÜRK'lardan progresse olduğu düşünülmektedir. Kasa invaziv yüksek dereceli ÜRK'larda sistektomi ve kemoterapi gibi kombine agresif tedaviler kullanılmasına rağmen tümörlerin yaklaşık yarısında metastaz gelişmektedir (12,13).

Mesanein biyolojik ve klinik fenotipik özellikleri farklı olan kasa invaziv ÜRK (Kİ-ÜRK) ile kas invazyonu olmayan yüzeysel tümörlerinin (KİO-ÜRK) 2 ayrı patogenetik yolak ile geliştiğine dair artan oranda moleküler ve genetik delil bulunmaktadır (Resim 1). KİO-ÜRK'lar benign ürotelyumdan gelişen ürotelyal hiperplaziden köken almaktadır. Kİ-ÜRK'ların çoğunluğu ürotelyal displaziden köken alır ve düz karsinoma in situ (KİS) ve yüksek dereceli non-invaziv lezyonlar üzerinden progresse olur. Daha az bir kısmı ise yüzeysel lezyonların yüksek dereceli non-invaziv lezyonlar üzerinden Kİ-ÜRK'lara progresse olması ile oluşur (1,11). Bu progresyon için gerekli genetik değişikliklerin birikiminde genetik instabilite anahtar rol oynar (12,13).



Resim 1. Ürotelyal karsinomlarda moleküler patogenetik model (1) ÜRK: Ürotelyal karsinom

Her iki fenotipik grupta da mesane kanserlerinin gelişiminde rol oynadığı düşünülen önemli sayıda genetik değişiklik vardır. Yüzeysel ÜRK patogeneğinde FGFR3, HRAS (14) ve PIK3CA gibi protoonkogenlerdeki mutasyonlar ön plandadır (15,16,17). Kasa invaziv ÜRK'ların gelişiminde ise TP53, p16 ve RB gibi tümör süpresör genlerdeki değişiklikler primer sorumludur (12,13,18). Ayrıca KİO-ÜRK'ların bazılarının daha yüksek dereceli ve Kİ-ÜRK'lara progresyonunda da TP53 ve RB genlerindeki değişiklikler sorumludur (19).

Mesanenin ürotelyal kanserlerinde kromozomal düzeyde görülen mutasyonlar sayısal ve yapısal kromozomal anomaliler şeklinde olur. Sayısal kromozom anomalileri, en sık olarak 1., 8., 9., 10., 11., 13. ve 14. kromozomlarda saptanmıştır (20). Ayrıca kromozomlar üzerindeki gen loküslerinde translokasyon, insersiyon, delesyon gibi düzenlenmelerle DNA kopya sayısında değişikliğe yol açan yapısal kromozomal değişiklikler de ÜRK'larda sık olarak görülür (21).

Mesane kanserlerinde en önemli kromozomal değişiklikler kromozom 9'da meydana gelen değişikliklerdir. Bu değişiklikler erken evre mesane kanserinde %60 oranında saptanmıştır (22). Kromozom 9'da gözlenen kayıpların, hiperplastik ve displastik ürotelyal epitelde de tespit edilmiş olması kromozom 9'un kısa ve uzun kolunda görülen delesyonların ürotelyal karsinogeneze erken evre değişiklik olduğunu göstermiştir (23). Kromozom 9 değişiklikleri her iki fenotipik grup ÜRK'da da ortaktır ve bu değişikliklerin, sonraki genetik değişikliklere ortam hazırlayan genetik instabiliteyi sağladığı düşünülmektedir (1). Bu durum kromozom 9 üzerinde bulunduğu düşünülen tümör baskılayıcı genlerdeki değişikliklerin sonucudur. Bu genlerin her iki allelinde ortaya çıkan kayıpların heterozigozite kaybına (loss of heterozygosity=LOH) neden olarak tümör baskılayıcı proteinlerin üretiminde durmaya neden oldukları düşünülmektedir (23,24,25).

Dokuzuncu kromozomun hem uzun hem de kısa kolundaki delesyonlar ÜRK ile ilişkilidir. Tüberoz skleroz 1 (TSK1), patched homologue 1 (PTCH1) ve deleted in bladder cancer gene 1 (DBC1) genleri kromozom 9'un uzun kolunda bulunan tümör süpresör genlerdir (25). TSK1 geni 9q34 de yer alıp hamartin isimli proteini kodlar. ÜRK'larda 9q34 bölgesinde

çok sayıda mutasyonlar olduğu ve sıklıkla da bu bölgede delesyon bulunduğu saptanmıştır (26). Kromozom 9q üzerinde bulunan bu mutasyonların %90'ının tüberoz skleroz olgularında bulunmayan ve ÜRK'ya spesifik yeni mutasyonlar olduğu görülmektedir (27). PTCH1 geni 9q22 lokalizasyonunda bulunmakta ve mutasyonları Gorlin sendromuna neden olur (28). Özellikle 9q22.3 loküsündeki delesyonların, derinin bazal hücreli karsinomları dışında ÜRK gelişimi için de önemli olduğu gösterilmiştir (25). Dokuzuncu kromozom uzun kolunda bulunan ve ÜRK ile ilişkilendirilen bir diğer tümör süpresör gen ise DBC1 genidir. Bu gen 9q32-33'de lokalize olup, fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte, hücre büyümesinin düzenlenmesinde ve apoptoz dışındaki hücre ölümünün programlanmasında görevli olduğu düşünülmektedir (29). Bu gen bölgesinin delesyonunun (30) ve bu bölgedeki epigenetik değişikliklerin ÜRK'larda sık ortaya çıktığı gösterilmiştir (31). Kromozom 9 kısa kolunda bulunan iki tümör süpresör gen de ÜRK gelişiminde sorumludur. Bunlar 9p21 bulunan cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (siklin bağımlı kinaz inhibitörleri) (CDKN2A) ve CDKN2B genleridir. Bu genlerin homozigot delesyon ile inaktive olmaları ile hücre siklusunda negatif düzenleyiciler olarak görev alıp hücre döngüsünü kontrol eden p16 ve p15 proteinlerinin sentezi bozulmaktadır (32).

ÜRK'larda comparative genomic hybridization (karşılaştırmalı genomik hibridizasyon) (CGH) analizlerinde 9. kromozom değişiklikleri dışında pek çok kromozomda kazanımlar ve delesyonlar gösterilmiştir (33,34,35). Kromozom ya da kromozom bölümlerinin kayıpları ya da tam tersi sayıca artış göstermeleri üzerinde taşıdıkları genlerin özelliklerine göre ÜRK'nın değişik aşamaları ile ilişki göstermektedir (Tablo 1) (36). Söz konusu bölümlerde yer alan hangi genlerin ya da genomik düzenleyicilerin mesane kanserine ilişkin olarak ne şekilde etki gösterdikleri ise bundan sonra yapılacak araştırmaların sonucunda ortaya çıkacaktır. Şu an için potansiyel tanısallık değerlerinden dolayı 9p21 lokusunun delesyonu ile 3. ve 17. kromozomun uzun kolları ve 7. kromozomun kısa kolunun kazanımı özellikli olanlardır.

Tablo 1. Ürotelyal karsinomlarda kromozom bozuklukları ve klinik karşılıkları (36)	
Klinikopatolojik anlam	Kopya sayısı değişiklikleri
Daha yüksek histolojik derece	2q33.3-q37.3, 4p15.2-q13.1 ve 5q13.3-q35.3 kayıpları 7p11.2-q11.23 ve 20q13.12-q13.2'de ortaya çıkan kazanımları
Daha derin invazyon	7p21.2-p21.12 kazanımları
Lenfatik tutulum	6q14.1-q27 ve 17p13.3-q11.1 kayıpları 19q13.12-q13.2 ve 20q13.12-q13.33 kazanımları
Vasküler invazyon	16p12.2-p12.1 kayıpları 3q26.32-q29 kazanımları
Agresif papiller olmayan ürotelyal karsinom gelişmesi	5q14.1-q23.1, 6q14.1-q27, 8p22-p21.3, 11q13.5-q14.1 ve 15q11.2-q22.2 kayıpları 7p11.2-q11.22 ve 19q13.12-q13.2 kazanımları
Tümör nüksleri	1p32.2-p31.3, 10q11.23-q21.1 ve 15q21.3 kayıpları

ÜRK'nin gelişiminde, kromozomal değişiklikler dışında DNA diziliminde değişikliklere yol açan mutasyonlar da, ilgili genlerin kodladığı proteinleri artırarak ya da azaltarak rol oynarlar. ÜRK'larda tirozin kinaz reseptörü (TKR)-RAS-RAF, fosfoinozitol 3-kinaz (PI3K)/AKT/mTOR yolaklarından birinde ve/veya TP53 ve RB1 gibi G1-S hücre siklus devamlılığında görevli genlerinden bir tanesinde mutlaka mutasyon olduğu bildirilmiştir (37). TKR-RAS yolağı, hücre yüzeyinden nükleusa mitojenik sinyaller ileterek hücrelerin çoğalmasından sorumludur. Bu sinyal yolağının ÜRK'larda sıklıkla aktive olduğu gösterilmiştir (38). Ürotelyal neoplazilerde kontrolsüz hücre proliferasyonundan büyük ölçüde RAS-mitogen aktive eden protein kinaz (MAPK) ve PI3K-AKT sinyal ileti yolaklarındaki değişiklikler sorumludur. RAS protoonkogenini aktive eden mutasyonlar MAPK ve PI3K yolaklarını aktive eder. TKR olan fibroblast büyüme faktör reseptörü 3 (FGFR3) mutasyonları sıklıkla PIK3CA mutasyonları ile birlikte olurken, RAS mutasyonunu daima dışlar (mutually exclusive) (17). Yüzeysel ÜRK'ların gelişiminde sorumlu en önemli gen mutasyonları HRAS ve FGFR3 de görülen mutasyonlardır. FGFR3 tirozin kinaz reseptör gen ailesinin 4 üyesinden biridir ve 4p16.3 de lokalizedir. FGFR3 mutasyonları reseptörün artmış ve uzamış aktivasyonuna neden olarak MAPK veya PI3K-AKT yolağını tetiklemektedir (39). KİO-ÜRK'ların %70'den fazlasında saptanan FGFR3 mutasyonlarına Kİ-ÜRK'ların küçük bir kısmında rastlanır (13,40,41,42). Hücrenel transforme edici onkogenler ailesinden olan RAS geninde meydana gelen mutasyonlar yüzeysel ÜRK'lardaki bir diğer önemli genetik değişikliklerdir (43). RAS gen ailesinden KRAS ve NRAS mutasyonları pek çok kanserde görülse de ÜRK'lar için bu aileden yalnızca HRAS önem arz etmektedir (44,45). HRAS geninin 12., 13., 59. ve 61. kodonlarında oluşan mutasyonlar, ürotelyal kanserlerde %30-40 oranında görülmektedir (25,46,47,48). Bu mutasyonlar sonucunda genin ürününün aşırı üretimi meydana gelmekte ve hücre çoğalması hızlanmaktadır. Kİ-ÜRK'ların moleküler yolağında ise hücre siklus kontrolünden sorumlu olan TP53, p16 ve RB gibi tümör süpresör genlerdeki mutasyonlar primer sorumludur (12,49,50). Bir tümör süpresör gen olan ve 17p13.1 de yer alan TP53 geni hücre siklusunda G1/S geçişinde anahtar rol oynayan DNA tamirini ve apoptozu düzenleyen bir protein kodlar (13). TP53 gen mutasyonları ÜRK'lar da dahil olmak üzere pek çok kanserin onkogenezinde sorumludur (51). Ürotelyal epitelde görülen TP53 mutasyonlarının agresif fenotip ile ilişkili olduğuna dair klinikopatolojik kanıtlar mevcuttur (52). RB geni 13q14 de lokalizedir ve negatif hücre siklus regülatörü olarak fonksiyon gösteren bir nükleer fosfoprotein kodlar. RB gen mutasyonları TP53 mutasyonlarına benzer şekilde hücre döngüsü kontrolünün kaybı ile sonuçlanır. RB lokusunda heterozigozite kaybı RB protein ekspresyonunda azalmaya yol açar ve bu durum Kİ-ÜRK'larla oldukça koreledir (44,53,54). Yaygın yüksek dereceli KİS lezyonlar oluşumunda ve bunların Kİ-ÜRK'da progrese olmasında TP53 ve RB'nin sinerjistik etkisi olduğu gösterilmiştir (55). Düşük ve yüksek dereceli ÜRK'ların yaklaşık %60'ında UTX, MLL-MLL3, CREBBP-EP300, NCOR1, ARID1A ve CHD6 gibi kromatin yapılanmasında görevli genlerde de değişiklikler saptanmıştır (56). DNA replikasyonu sonrasında kardeş kromatidlerin birleşmesi için gerekli bir proteini kodlayan STAG2 geninde de yüzeysel ÜRK'ların %36'sında Kİ-ÜRK'ların %16'sında mutasyon saptanmıştır (57).

ÜRK'larda sık görülen ve erken dönemde ortaya çıkan değişikliklerden bir diğeri de miRNA ekspresyon profillerindedir (58). ÜRK'larda miRNA ekspresyon değişiklikleri ilk kez 2007 yılında 10 miRNA'nın ekspresyonunda artış (up-regülasyon) şeklinde bildirilmiştir (59). ÜRK'larda miRNA ekspresyon profillerini gösteren birkaç geniş çaplı çalışma mevcuttur. Normal ürotelyum, kanser ve hastalığın farklı evrelerinin karşılaştırıldığı çalışmada 290 miRNA arasından normal dokuya göre kanserde ekspresyonu en fazla artan miRNA tipi mir-145, ekspresyonu en düşük olan ise miR-21 bulunmuştur (60). Yüzeysel ve kasa invaziv ÜRK'da patogeneze sorumlu olduğu düşünülen miRNA'lar ve değişiklikleri farklı iken, miR-153b değişiklikleri ÜRK'nin her iki yolağında ortaktır. KİO-ÜRK'larda pek çok miRNA'nın ekspresyonunda azalmaya (down-regülasyon) rastlanırken, Kİ-ÜRK'larda ekspresyonda artış çoğunluktadır (61). Yüzeysel tümörlerde miR-99a/100 ekspresyon azalışının FGFR3 deki mutasyonlardan önce meydana geldiği ve bu molekülde artışa yol açtıkları gösterilmiştir. Kasa invaziv yüksek dereceli tümörlerde ise muhtemelen TP53 üzerinde etkisi olan miR-21'deki ekspresyon artışı dikkat çekicidir (58,61). Son yıllarda yapılan çalışmalar, ÜRK'da kromozom ve gen düzeyindeki değişiklikler dışında epigenetik değişikliklerin de onkogeneze etkili olduğunu göstermiştir. Mesane kanserlerinde sıklıkla promotör hipermetilasyonu şeklinde olan DNA metilasyonu en önemli epigenetik değişiklik mekanizmasıdır (62,63). Promoter hipermetilasyonu genellikle tümör süpresör genlerin transkripsiyonel inaktivasyonuna yol açarak onkogeneze rol oynar (64). CDKN2A geninin kodladığı iki protein olan p14 ve p16 G1 fazından S fazına geçişte frenleyici etkiye sahiptir. Bu gendeki heterozigozite kaybı, delesyon ve nokta mutasyonları gibi genetik değişiklikler dışında promotör hipermetilasyonu ile de bu proteinler etkisiz hale gelir (65). Cadherin-1 (E-cadherin), CDH1 geni tarafından kodlanan bir adezyon molekülüdür. Genin hipermetilasyonu ile E-cadherin inaktive olmakta ve hücrelerarası adezyon sistemi bozulmaktadır (66). Glutatyon S Transferaz Pi (GSTP1) geni potansiyel karsinogenlerin detoksifikasyonu ve konjugasyonunda görev alan GSTπ enzimini kodlar. GSTP1'in hipermetilasyon sonucu inaktive olması, karsinogenlere karşı hassasiyeti artırır ve yeni DNA hasar ve mutasyonlarının gelişimine neden olur (67). GSTP1 hipermetilasyonu, mesane kanserlerinin %10-60'ında ortaya çıkan bir durumdur (68). Mesane tümörlerinin genetik değişiklikler açısından belirgin farklılıklar izlenen 2 moleküler yolağında epigenetik değişiklikler de farklıdır (69). Yüzeysel tümörlerde sıklıkla hipometilasyonlar dikkat çekerken promotör hipermetilasyonları invaziv tümör yolağı için daha tipiktir (70). RASSF1A ve RARB tümör süpresör genlerinin promotör hipermetilasyonu yüksek evre ve yüksek derece ile ilişkili iken, SFRP1 yüksek evre ile, SFRP5 ise yüksek derece ile ilişkilidir (64). Mesane kanserlerinde promotör hipermetilasyonu ile inaktive olduğu bilinen diğer tümör süpresör genlerden bazıları CDH1, CDH13, APC, ARF, MLH1 ve DAPK'dır (69).

Tanı

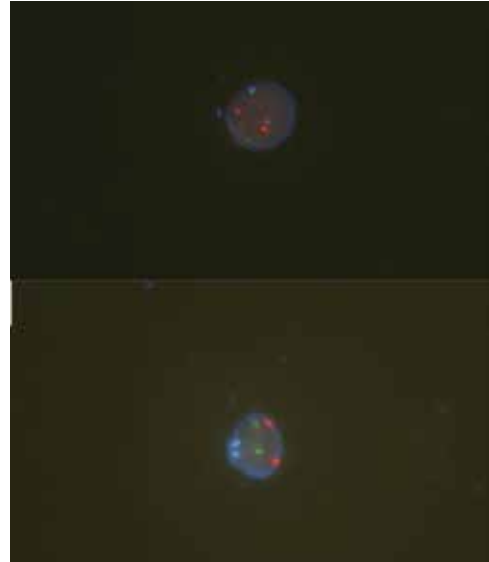
Mesane tümörlerinin büyük çoğunluğunu tanı esnasında kasa invaze olmayan yüksek veya düşük dereceli ÜRK'lar oluşturmaktadır. Bu tümörler tedaviye iyi yanıt vermelerine karşın, yineleme oranları oldukça yüksektir. Bu nedenle, bu hastalığın yakın ve doğru takibi tedavi ve ilerlemeyi engellemek

açısından çok önemlidir. Bu olgular, sık nüks ettiklerinden dolayı kanser tedavisinde maliyeti en yüksek olan grubu oluşturmaktadır (71,72). Mesane tümörü tanısında sistoskopi altın standarttır. İdrar sitolojisi tanıda yardımcı olmakla birlikte özellikle düşük dereceli tümörlerdeki düşük duyarlılığı nedeniyle sistoskopinin yerini alamamıştır. Bu nedenle, bu hastalarda sistoskopi sayısını ve maliyeti azaltmak için invaziv olmayan tanı yöntemlerine ya da biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Mesane kanseri tanısını koyabilmek için, idrarda ölçülebilen, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, basit, hızlı sonuç alınabilen, düşük değişkenlik gösteren ideal belirteçleri bulmak için moleküler mekanizmalar kullanılarak çok sayıda ürün ortaya çıkmıştır (73,74).

Bunlardan bir kısmı idrarda çözünebilir tümör ürünlerini tespit etmeye yönelik iken, diğerleri idrara dökülen tümör hücrelerindeki moleküler değişiklikleri saptamaya yöneliktir (Tablo 2).

UroVysion, hematürisi olan ve mesane kanseri olduğundan şüphelenilen hastaların idrarında floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile 9p21 lokus kaybı ve 3., 7. ve 17. kromozomlardaki anöploidiyi tespit etmek için geliştirilmiş bir yöntemdir. Bu testin hem mesane tümürlü hastaların takibinde hem de hematürisi olan hastalarda mesane tümörünün tespitinde kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration=FDA) tarafından onaylanmıştır. Özgüllüğü düşük olmasına karşılık intrakaviter tedavilerden etkilenmemesi ve idrar yanı sıra yıkama sıvılarında da çalışabilmesi üstün yönleridir. *UroVysion* çok hedefli bir FISH testidir. *UroVysion* kiti 3., 7., 9. ve 17. kromozomlardaki spesifik bölgelere hibridize olan farklı renkte floresan işaretli 4 farklı DNA probunun karışımından oluşmaktadır. Bu 4 probdan kromozom sayım probu (chromosome enumeration probe=CEP) olup sentromerik bölgeyle hibridize olurken, bir tanesi spesifik lokus tanımlayıcı (locus specific identifier=LSI) probdur ve 9p21'de bulunan p16 genine hibridize olur. CEP 3 kırmızı, CEP 7 yeşil, CEP 17 mavi ve LSI 9p21 ise turuncu spekturumda floresan işaretlidir. İdrardaki normal hücreler 4 prob için de 2'şer kopya içerir (dizomi) (Resim 2). Ancak sağlıklı kişilerden alınan idrar örneklerinde yapılan çalışmalarda hücrelerin yaklaşık %5-10'unun belirli bir prob için sadece 1 kopya (monozomi) içerebileceği ve %1-3'lük bir kısmının da 3 (trizomi) ya da 4 kopya (tetrazomi) içerebileceği görülmüştür. Normal hücrelerde görülen monozomi, iki sinyalin üst üste binmesine bağlı olarak tek sinyal şeklinde görülmesiyle ya da hibridizasyonun hücrelerin tamamında gerçekleşmemiş olmasıyla açıklanabilir. Trizomi ya da tetrazomi gösteren normal hücreler için ise en olası açıklama bu hücrelerin hücre siklusunun S ya da G2 fazında olmalarıdır. Bu bulgular gösteriyor ki az sayıdaki

hücrede monozomi, tetrazomi ya da trizomi olması neoplaziyi göstermez (75). Bu nedenle bu yöntem değerlendirilirken dikkat edilmesi gereken kantitasyonlar mevcuttur. En önemli husus, sadece morfolojik olarak anormal ve malign olduğundan şüphelenilen hücrelerin değerlendirilmesidir. Bu hücreler, kümeler şeklinde bulunan ve yamasal DAPI boyanması gösteren, iri, düzensiz şekilli nükleusludur. Tek hücreler ve üst üste binmiş hücreler değerlendirme dışı bırakılır. Bu testte, morfolojik olarak anormal 25 hücre değerlendirilir. En az 4 hücrede 2 veya daha fazla kromozomda kazanım (polizomi 3., 7. veya 17.) tespit edilmesi veya en az 12 hücrede 9p21'in homozigot kaybı varsa pozitif kabul edilir (Resim 3). Eğer değerlendirilen 25 atipik hücrede bu 2 kriterden birine ulaşılamamışsa yaymadaki tüm atipik hücreler taranır. Hibridizasyon bazlı bir yöntem olan *UroVysion* konvansiyonel sitolojideki morfolojik değişiklikler ile kromozomal genetik değişiklikleri kombine eden bir testtir. Duyarlılığı %30-86 arasında özgüllüğü ise %63-95 arasında değişmektedir. Fakat henüz hangi hücrelerin anormal kabul edileceği ve ÜRK tanısı konulması için ne kadar hücrenin kromozom anomalisi göstermesi gerektiği konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır. Pahalı bir yöntem olmasına karşılık, günümüzde değerlendirmede otomasyon



Resim 2. a, b) *UroVysion* floresan in situ hibridizasyon değerlendirmesinde normal hücrelerde dizomi paterni

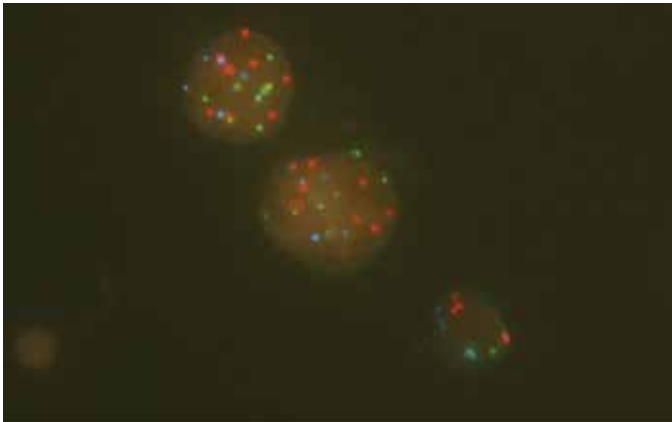
Tablo 2. Ürotelyal karsinomlarda idrar belirteçleri

Belirteçler	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Yüksek dereceli tümörler için duyarlılık (%)
<i>Kanser hücre bazlı belirteçler</i>			
<i>UroVysion</i>	30-86	63-95	66-70
Mikrosatellit analizi	58-92	73-100	90-92
uCyt+/Immunocyt	52-100	63-75	62-92
<i>İdrarda çözünebilir tümör ürün bazlı belirteçler</i>			
NMP22	47-100	55-98	75-83
BTA stat	29-83	56-86	62-75

BTA: Bladder tumor antigen, NMP: Nükleer matriks proteini

sistemlerinin geliştirilmesi ile insan gücü zorluğu aşılabilmekte ve standardizasyon sağlanmaktadır.

Mikrosatellit analizleri de bir başka tümör belirteci olarak yer almaktadır. Mikrosatellitler genellikle 2-5 baz çifti uzunluğundaki DNA sekansının ardışık tekrarlarından oluşan dizilerdir. Bu diziler insan genomunda oldukça sık görülürler. Bir kişinin somatik hücrelerinde bir kromozomun 2 kopyası (paternal ve maternal alleller) farklı sayıda ancak aynı mikrosatellit sekansına sahiptir. Örneğin aynı kromozal lokalizasyonda paternal allel 10 CA baz tekrarı içerirken, maternal allel 15 CA tekrarı içerir. Bu nedenle özel bir mikrosatelliti içeren bir kromozomal DNA segmentinin amplifikasyonu sonucunda biri maternal diğeri paternal alleli gösteren 2 PCR ürünü elde edilir. İdrarda mikrosatellit analizi, tümör hücrelerindeki LOH varlığını tespit etmek için kullanılabilir. Mesanenin ÜRK'da tanımlanmış en sık ve önemli moleküler değişikliklerden bir tanesi de LOH'dur. İdrara dökülmüş hücrelerde mikrosatellitleri kullanarak LOH tespit edilmesinin tümör tanısında kullanılabileceği gösterilmiştir (76). Kasa invaziv ve kas invazyonu olmayan ÜRK'larda en sık 9. kromozomda olmak üzere genom boyunca çeşitli lokalizasyonlarda heterozigote kaybı olduğu gösterilmiştir. 8p, 11p, 13p, 16q ve 17p mesane tümörlerinde sıklıkla LOH izlenen diğer lokalizasyonlardır (77). Tipik olarak LOH yöntemlerinde, kanser şüpheli örnek ile aynı hastaya ait sağlıklı dokuda mikrosatellitlerin amplifikasyonu karşılaştırılır. Sağlıklı doku heterozigot mikrosatellit marker için 2 allel göstermelidir. Yani PCR amplifikasyonu sonrası jel elektroforezinde iki ayrı bant ya da kapiller elektroforezde allellerden bir tanesinin iki ayrı pik izlenmelidir. Tümör örneğinde LOH'un göstergesi ise jel elektroforezinde tek bant izlenmesi ya da elektroferogramda pik yüksekliğinde sağlıklı alele göre rölatif azalma olmasıdır. Mikrosatellit analizi için yüzlerce farklı mikrosatellit belirteç kullanılmaktadır. Ancak en yüksek duyarlılık ve özgüllük ile ÜRK tanısı koyabilmek için kaç tane belirteç kullanılması ve hangi kromozomal bölgelerdeki LOH'un değerlendirilmesi gerektiği belirsizdir (77). Mesane kanserinde birçok kromozom noktasında LOH saptanmaktadır. Özgüllük ve duyarlılığı için farklı değerler verilmekle birlikte, nüksü sistoskopiden önce öngörmede başarılı bulunmaktadır (78,79). FDA onayı olmayan bir testtir. *uCyt+/Immunocyt testi (Diagnocure Inc.)*, FDA onaylı üç monoklonal antikora dayalı floresan bir yöntemdir. Müsin benzeri



Resim 3. a, b) Urovysion floresan in situ hibridizasyon değerlendirmesinde anormal morfolojideki hücrelerde her üç kromozomda (3., 7. ve 17.) polizomi paterni

antijenlere yönelik 2 antikor ve karsinoembriyonik antijene yönelik bir antikor içermektedir (80). Oldukça zahmetli bir testtir ve değerlendirebilmek için eğitim gerektirmektedir. Yanlış pozitifliğinin yüksek olduğu bildirilmiştir ancak bu olgularda daha sonra nükslerin çıkması, bu pozitifliklerin yanlış sonuç değil nüksleri erken öngörme olduğu şeklinde değerlendirilmiş ve testin artı yönü olarak kabul edilmiştir. Diğer testlere göre bir başka olumlu yönü de düşük dereceli tümörlerde duyarlılığının yüksek olmasıdır (81,82,83).

Bladder tumor antigen (mesane tümör antijeni) (BTA) Stat (Alidex Inc.), idrarda kompleman faktör H-ilişkili protein analizine dayalıdır. Muayenehane koşullarında uygulanabilmesi en önemli avantajlı yönüdür ve FDA onaylıdır. Duyarlılığı yüksek, özgüllüğü düşüktür (73,78,81). Primer tarama veya tanı amaçlı kullanımı değil ama ancak tümör nükslerinin tespit edilmesinde idrar sitolojisinin duyarlılığını artırmak için ilave bir test olarak kullanılması önerilmektedir.

Nükleer matriks proteini-22 (NMP-22) (Matritech), kantitatif ELISA testi ile değerlendirilen hücre replikasyonu ile ilişkili bir NMP'dir. Normal hücrelerde NMP-22 düzeyi düşükken, mesane kanseri hücrelerinde 25 kat artma göstermektedir. FDA onaylı bir testtir. Duyarlılığı ve özgüllüğü makul düzeylerde olmasına karşın, hematüri ve enflamasyon gibi olgularda yanlış pozitif sonuçlara yol açması ve BTA Stat gibi düşük dereceli tümörlerde yanlış negatif sonuçlarının çokluğu olumsuz yönleridir (73,78). Hiçbir kanser için ideal bir tümör belirteci bulunmamaktadır. ÜRK için önerilmiş olan tüm tümör belirteçleri çok küçük serilerde çalışılmış ve sonuçları ön rapor şeklinde bildirilmiştir. Bu tümör belirteçleri için yapılan çalışmalarda verilen özgüllük ve duyarlılık oranları aslında prostat spesifik antijenin oranlarından bile daha yüksektir. Özellikle yukarıda değinilen belirteçler diğerlerine göre biraz daha ön plana çıkmaktadır ancak en iyi yöntemi belirlemek olanaksız gözükmektedir. Sistoskopi ile bazı tümörlerin ve KİS'in atlanabildiği unutulmamalıdır. İdrar sitolojisi tanıya yardımcı olmak, makroskopik izlenemeyen KİS'i yakalamak ve üst üriner sistem taraması amaçlı yapılmaktadır. Özgüllüğü yüksek bir tümör belirteci, nüksleri yakalamada sistoskopinin başarısını artırmaktadır ve gereksiz girişimsel işlemlerin engellenmesi için önemlidir (84). İdrar sitolojisine UroVysion, uCyt+/Immunocyt, mikrosatellit instabilitesi gibi tümör belirteçlerinden biri eklenerek sistoskopi sıklığı azaltılabilir.

Prognoz

Yüzeysel ÜRK'larda pTNM evre, 'World Health Organization/International Society of Urological Pathology' (Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu) (WHO/ISUP) derece, tümör boyutu, çok odaklılık, KİS varlığı ve rekürrens oranı klinikopatolojik prognostik parametreler olarak kabul edilmektedir (85).

Rezeke edilen dokunun patolojik incelemesine dayalı bazı yeni parametrelerin sınıflandırma ve prognostik amaçlı kullanılabilirliği değerlendirilmiştir. T1 tümürlü hastalarda lamina propria içine olan invazyonun yaygınlığı ve derinliği (T1 alt evreleme) değerlendirilebilir. WHO sınıflandırması içinde kabul edilmemişse de bu değerlendirmenin prognostik değeri bazı retrospektif kohort çalışmalarda gösterilmiştir (86,87,88,89). T1 tümörlerde lenfovasküler invazyon varlığının kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (90). Mikropapiller, nested, plazmasitoid ve sarkomatoid varyant gibi ÜRK varyantlarının

tanı anında kasa invaze olmasalar da kötü prognostik faktör oldukları gösterilmiştir (91,92,93,94,95,96). Bu varyantlarda T1 tümörlerde de metastaz varlığı bildirilmiştir (91). Bu nedenle KİO-ÜRK'lerin yüksek dereceli invaziv tümörlere progrese olan alt grubunu belirleyecek ya da daha agresif seyredebilecek varyantlar için hastalara aktif gözetim ve daha agresif tedavi planlamasını sağlayacak prognostik moleküler parametrelere ihtiyaç vardır. Aynı zamanda kötü gidişli Kİ-ÜRK olan grupta da prognostik gösterge olacak belirteçlere ihtiyaç var (97).

ÜRK'nın gelişiminde ve progresyonunda sorumlu moleküler yolakların ayrıntılarının saptanması ile mesane kanserlerinde moleküler prognostik, prediktif faktörler ve hedefe yönelik tedavi arayışları artmıştır (98,99). Son yıllarda yapılan bazı gen ekspresyon çalışmaları, ÜRK'larda nüks ve progresyonu belirlemede rol oynayabilecek bir takım gen ekspresyon değişikliklerini işaret etmiştir (12,100,101). Özellikle FGFR3, epidermal büyüme faktörü reseptörü (epidermal growth factor receptor=EGFR) ve diğer ERB ailesi üyelerinin yüzeyel ve invaziv ÜRK'larda potansiyel prognostik değeri gösterilmiştir (102,103). FGFR3 mutasyonu genellikle düşük dereceli ve kasa invaze olmayan tümörlerle ilişkilidir (104,105,106). Bu tümörlerin %70'inde tespit edilmiştir (106,107,108,109,110,111). Tek başına ya da RAS ve PIK3CA ile birlikte erken nüks belirteçi olarak kullanılabilir (11). FGFR3 mutasyonu varlığının nüks oranı üzerindeki etkisi tartışmalı olmakla birlikte daha iyi prognoza işaret ettiği açıktır (105,109,110,111,112). Son çalışmalar, sadece düşük dereceli KİO-ÜRK'larda FGFR3 mutasyonu varlığında nüks oranının arttığını, invaziv yüksek dereceli tümörlerde ise böyle bir artış olmadığını göstermiştir (112). Miyake ve ark.'nın (113) yaptığı çalışmada primer tümörde FGFR3 mutasyon varlığı rekürrens için önemli bir prognostik gösterge değil iken primer tümöründe FGFR3 mutasyonu olan hastaların preoperatif idrar örneklerinde FGFR3 mutasyon oranı rekürrens için önemli bir gösterge olarak bulunmuştur. Tümöründe FGFR3 mutasyonu olan rekürren olguların %78'inde (7/9) postoperatif idrar örneklerinde FGFR3 mutasyonu saptanırken, nüks göstermeyen 15 olgunun idrarında FGFR3 mutasyonu izlenmemiştir. İdrar sitolojisi FGFR3 mutasyonu olan olguların tamamında negatif iken, FGFR3 mutasyonu olmayan olgularda %56'lara varan oranlarda pozitiflik saptanmıştır. Bu nedenle mesanenin yüzeyel ÜRK'larının postoperatif yönetiminde idrarda FGFR mutasyon analizi ve sitolojik inceleme birbirini tamamlayan tanısal yöntemler olabilir (113). Zuiverloon ve ark.'nın (114) yaptığı çalışmada ise idrarında FGFR3 mutasyonu tespit edilen yüzeyel ÜRK'lı hastaların 4 kat daha fazla nüks riski taşıdığı ortaya konmuştur.

Van Rhijn ve ark. (109), kas invazyonu olmayan ürotelyal mesane kanserlerinde patolojik dereceye alternatif olarak FGFR3 mutasyon durumu ve Ki67/MIB-1 indeksinin kombinasyonuna dayalı bir moleküler derece önerdiler (Tablo 3). 2010 yılında aynı grup (103), uzun süreli takibi olan serilerde Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (European Organisation for Research and Treatment of Cancer=EORTC) risk skorunu (Tablo 4) valide etmiş ve bunun moleküler derece ile ilişkisini ve moleküler ve patolojik derecenin tekrarlanabilirliğini değerlendirmiştir (115). Moleküler derece, patolojik dereceden daha reproduktif bulunmuştur (%89-41-74). FGFR3 mutasyonları olumlu hastalık parametreleri ile sıkı korelasyon gösterirken, sıklıkla yüksek dereceli ve yüksek EORTC risk skoruna sahip ve pT1 hastalarda

MIB-1 indeksi yüksek bulunmuştur. EORTC risk skorları nüks ve progresyon için çok değişkenli analizlerde anlamlı idi. Hastalığa spesifik sağkalım ve progresyon için yapılan çok değişkenli analizlerde moleküler derecenin bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir. Progresyon için çok değişkenli modele moleküler derecenin eklenmesi ile öngörü doğruluğu %74,9'dan %81,7'ye yükselmiştir (103).

Ki67 ya da MIB-1 tümör proliferasyon indeksi pek çok diğer tümör gibi mesane kanserleri için de prognostiktir. Yüzeyel mesane tümörlerinde Van Rhijn ve ark.'nın (109) ortaya koyduğu moleküler derecelenmenin bir unsuru olmakla birlikte bağımsız bir prognostik rolü olduğu da gösterilmiştir. KİO-ÜRK'larda TUR materyallerinde Ki67 proliferasyon indeksi progresyonsuz sağkalım için prediktiftir (116). İleri evre ÜRK'da da Ki67 proliferasyon indeksinin prognostik rolünü gösteren çok sayıda çalışma vardır. ÜRK nedeniyle radikal sistektomi yapılmış hastaların incelendiği çok merkezli bir çalışmada yüksek Ki67 proliferasyon indeksinin agresif ÜRK özellikleri ile, hastalık nüksü ve kansere özgü sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle radikal sistektomi materyallerinde patolojik evre, derece, lenfovasküler invazyon gibi standart prediktif faktörlere Ki67 proliferasyon indeksinin eklenmesi, progresyon açısından daha yüksek riskli hastaların belirlenmesi oranını artırabilir ve bu hastalar adjuvan multimodel tedavilerden fayda görebilirler (117).

EGFR ailesinin diğer bir üyesi olan HER2'nin amplifikasyon/aşırı ekspresyonunun kasa invaziv mesane tümörlerinde kötü prognostik faktör olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (118,119,120). HER2 pozitif hastalarda kansere bağlı ölüm ve nüks riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir (121).

TP53 tümör süpresör gen mutasyonu mesanenin ÜRK'sında kötü klinik seyir ile ilişkilidir (104). Hem yüzeyel hem de kasa invaziv mesane tümörlerinde bu ilişki mevcuttur (122,123). Ayrıca TP53 mutasyonu varlığında DNA hasarı yapan kemoterapötik ajanlara duyarlılığın arttığı gösterilmiştir (124,125). Hücre siklusunun kontrolünde görevli tümör süpresör genlerden TP53, RB ve p21 ve p27 ayrı ayrı tümör progresyonu ile ilişkili bulunmuş olup, hastalık progresyonu ve rekürrensinde sinerjistik etkileri mevcuttur. Ayrıca bu 4 gen arasında mutant olanların sayısının artışı ile hastalık progresyonu ve hastalığa bağlı ölüm riski

Tablo 3. Ürotelyal karsinomlarda moleküler derecelendirme (109)

Moleküler derece	
Derece 1	FGFR mutasyonu var Ki-67 proliferasyon indeksi düşük
Derece 2	FGFR mutasyonu var Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek FGFR wild tip Ki-67 proliferasyon indeksi düşük
Derece 3	FGFR wild tip Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek
FGFR: Fibroblast büyüme faktör reseptörü	

arasında bağımsız bir ilişki vardır (126). miRNA'lardaki değişikliklerin de hastalığın progresyonunu öngörme konusunda faydalı olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Mesane kanserli hastaların idrarlarında saptanan miR-145 ve miR-200a'nın hem tanısal hem de prognostik değeri olduğu gösterilmiştir. miR-145 tümör derecesi ile belirgin korelasyon gösterirken, miR-200a'nın rekürrens için bağımsız bir belirleyici olabileceği bildirilmiştir (127). miR-129, miR-133b ve miR-518c'nin hastalık progresyonunu öngörmede kullanılabileceği gösterilmiştir (60).

Pignot ve ark.'nın (128) 166 mesane tümöründe yaptıkları çalışmada 804 farklı miRNA'nın RT-PCR ile analizi sonucunda kasa invaziv mesane tümörlerinde miR-9, miR-182 ve miR-200b'nin tümör agresifliği ve prognozu ile ilişkili olabileceği bulunmuştur. Neely ve ark. (129) 343 farklı miRNA'nın yüzeyel ve invaziv mesane tümörleri arasında ekspresyon profillerindeki farklılığı değerlendirmişler ve miR-21/miR-205 oranının invaziv lezyonlarda en az 10 kat daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. miR-21/miR-205 oranı yüzeyel ve invaziv ÜRK'nın ayırımı için oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olup aynı zamanda bu oranın yüzeyel tümörlerin progresyon riski yüksek olanları belirleme potansiyeli olabileceği vurgulanmıştır.

Mesane kanserlerinde epigenetik analizlerin prognostik ve tanısal bir araç olarak kullanımına yönelik giderek artan ilgi mevcuttur. Mesane kanserlerinde genomdaki çok sayıda onkojenik mutasyona gen promoter bölgelerinde anormal metilasyonlar eşlik eder. Mesane kanserlerinde sık görülen genetik değişikliklerin epigenetik değişikliklerle birlikte tespiti tanı için duyarlılığı ve özgüllüğü artırmaktadır. Pek çok diğer kanser türünde olduğu gibi mesane kanserlerinde de epigenetik değişiklikler kötü klinik gidiş ile ilişkilidir (130,131,132,133). Örneğin yüzeyel mesane tümörlerinde epigenetik değişiklikler karsinogenezin erken aşamalarında meydana gelmekte ve kasa invaziv hastalığa progresyonla ilişkilidir (134). SOX9 genindeki hipermetilasyonun mesane kanserli hastalarda tümör progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (135). APC, CDH1, CDH13 ve RASSF1A genlerinden her birinde meydana gelen epigenetik değişiklikler kötü prognoz göstergesi olup, kısa sağkalım ile ilişkilidir (136,137). Çok değişkenli analizlerde RASSF1a ve DAPK genlerinin promoter metilasyonu, tümör derece ve evresinden bağımsız olarak hastalık progresyonu ile ilişkili bulunmuştur (138). Mesane kanserlerinde promoter hipermetilasyonunun invaziv kanser gelişimi, tümör progresyonu ve hastalığa bağlı sağkalım ile ilişkili olduğu bir diğer gen de RUNX3'tür (138).

Tedavi

Son yıllarda kanser tedavisinde kişiselleştirilmiş tedavi yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır. Özellikle hedefe yönelik bu tarz tedavilerin, klinik yararlılığını gösteren hassas belirteçler kullanılarak bu tedavilerin geliştirilmesi beklenmektedir. Biyomarkırların tedavi yanıtı konusunda kullanımı ve bu tedavilerin geliştirilmesi için ise ürotelyal kanserler çok uygundur (139).

ÜRK'nın gelişiminde rol oynayan genetik değişikliklerin pek çoğu hedefe yönelik tedaviler için potansiyel hedeflerdir (139). Son yıllarda bu tümörlerde bir dizi hedefe yönelik tedavi protokolleri geliştirilmiştir. Bu moleküllerin henüz klinik kullanımları onaylanmamış olmakla birlikte erken dönem

sonuçlar umut verici bulgular ortaya koymuştur. Örneğin bir mTOR yolağı inhibitörü olan 'everolimus'un TSK1 mutasyonu olan metastatik ÜRK hastalarında etkinliği gösterilmiştir (140). Moleküler analizler yüksek dereceli ÜRK'da görülen genetik ve epigenetik değişikliklerin yaklaşık %60'lara ulaşan kısmının şu anda kullanılan ya da klinik test aşamasında olan ilaçlarla tedavi edilebileceğini göstermiştir (37,141,142). RKT-RAS-RAF, PI3K/AKT/mTOR yolakları ve G1-S hücre siklus düzenleyicileri hedefe yönelik tedaviler için en önemli hedefleri içermektedir (37). ÜRK'da, tirozin kinaz reseptör aktivitesine sahip EGFR'yi hedef alan tedavi stratejileri kapsamlı klinik çalışmalar ile değerlendirilmiştir. Bu aile üyelerinden EGFR (ErbB-1) ve HER2 (ErbB-2), üzerinde en çok çalışılmış olanlardır (139). HER2 ekspresyonu ÜRK'da %8,5 ile %81 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (143,144,145) ve HER2 ekspresyon artışı kötü klinik seyir ile ilişkili bulunmuştur (146,147). HER2'yi hedef alan çok merkezli bir fazII çalışmasının sonuçları 2007 yılında bildirilmiştir. Bu çalışmada HER2 pozitif 44 metastatik mesane kanserli hastaya karboplatin, paklitaksel ve gemsitabinden oluşan üçlü kemoterapiye monoklonal HER2 antikoru (trastuzumab) eklenmiştir. Tedavi sonucunda 5'i komplet ve 26'sı parsiyel olmak üzere 31 hastada yanıt alınmıştır. Ortalama toplam sağkalım ise 14,1 aydır. İmmünohistokimya (IHK) sonucu 3+ olan ve FISH yöntemi ile gen amplifikasyonu gösterilen hastalarda, IHK sonucu 2+ olan ve FISH-negatif tümürlü hastalara oranlara daha

Tablo 4. Ürotelyal karsinomlarda modifiye Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu risk skorlama sistemi

Faktör	Nüks	Progresyon
<i>Tümör sayısı</i>		
Tek	0	0
2-7 arası	3	3
8 ve daha fazla	6	3
<i>Tümör çapı</i>		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
<i>Önceki rekürrens oranı</i>		
İlk tümör (primer)	0	0
≤1 rekürrens/yıl	2	2
>1 rekürrens/yıl	4	2
<i>Evre</i>		
Ta	0	0
T1	1	4
<i>Eşlik eden KİS</i>		
Yok	0	0
Var	1	6
<i>Derece (WHO 1973)</i>		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
<i>Toplam skor</i>	0-17	0-23

KİS: Karsinoma in situ, WHO: World health organization (Dünya Sağlık Örgütü)

yüksek yanıt oranı elde edilmiştir (148). Kasa invaziv mesane tümörü olup, sistektomi yapılmayan ve TUR sonrası standart radyoterapi alan hastalarda eşzamanlı paklitaksel ve paklitaksel + trastuzumab tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği randomize olmayan bir fazl/II çalışma ile değerlendirilmektedir (149).

İn vitro ve prelinik çalışmaların sonuçları, HER2 gibi EGFR'nin de mesane kanser hücrelerinin proliferasyonundaki rolünü ve tedavi edici potansiyelini ortaya koymuştur (150,151,152). EGFR inhibitörleri ile tedavinin kemoterapi etkinliğini artırdığı gösterilmiştir (153). EGFR ailesini hedef alan 3 farklı tedavi stratejisi geliştirilmiştir. Hedefe yönelik moleküler ajanın tek başına kullanımı, kemoterapi ile birlikte kullanımı ve EGFR ve HER2'nin her ikisinin hedef alındığı tedaviler. ÜRK'da TKR'lerine karşı geliştirilmiş ajanların tek başına kullanımı tedavide önemli bir etki oluşturmamıştır. EGFR tirozin kinaz inhibitörü olan gefitinib metastatik ÜRK'da ikinci basamak tedavi için fazl çalışmada etkisiz bulunmuştur (154). Bir başka tirozin kinaz inhibitörü olan erlotinib klinik evresi T2 olan ve sistektomi planlanan hastalara neoadjuvan tedavi olarak verilmiş ve sistektomi materyallerinde hastaların %25'inde patolojik evrenin T0'a gerilediği gözlenmiştir. Ancak bu hastalarda 2 yıllık hastalısız sağkalıma bir katkısı olmamıştır (155). İleri evre ÜRK tedavisinde sispaltin ve gemcitabin gibi kemoterapötik ajanlara tirozin kinaz reseptör inhibitörü eklenmesinin de, tek başına kemoterapiye kıyasla bir katkı sağlamadığı gösterilmiştir (156). EGFR'nin hücre dışı parçasına (ekstrasellüler domain) karşı geliştirilen monoklonal antikor olan setuksimab da kemoterapi ile kombine edilip etkinliği test edilmiştir. İleri evre ÜRK'nın tedavisinde bu birliktelik yan etkileri artırırken, sağ kalıma bir katkı sağlamamıştır (157). Prelinik çalışmalar, HER2 ve EGFR pozitif mesane kanserlerinde, EGFR ve HER2'nin birlikte inhibisyonunun tedavide yararlı olabileceğini düşündürmektedir. EGFR ve HER2'yi birlikte bloke eden bir ajan olan lapatinib kullanılarak tedaviye dirençli ÜRK'da yapılan fazl çalışmaların sonuçları ümit vericidir (158).

Düşük dereceli non-invaziv tümörlerde daha sık olmak üzere, mesane tümörlerinde FGFR3 mutasyonları yaygın olarak mevcut olduğundan, bu tümörlerin tedavisinde FGFR3 inhibitörlerinin geliştirilmesi konusunda yoğun çaba harcanmaktadır. İn vitro ve in vivo olarak mutant FGFR3'ün inhibisyonu FGFR'ye bağlı ÜRK gelişimini bloke etmektedir (159). Bu prelinik bulgulara dayanarak FGFR3 mutasyonu olan ve olmayan metastatik ÜRK'da FGFR3 ve VEGFR inhibitörü bir molekül olan dovitinibin etkinliği araştırılmaktadır (160).

ÜRK'larda FGFR3'ün inhibisyonunda küçük moleküller dışında monoklonal antikorlar da kullanılmıştır (161). R3Mab FGFR3'e karşı hazırlanan bir monoklonal antikor olup mesane kanseri hücre kültüründe hücre döngüsü ilerlemesinde duraklamaya neden olduğu gösterilmiştir (162).

ÜRK'da görülen PIK3CA mutasyonları ve PTEN inaktivasyonu sonucu AKT-mTOR sinyal yolağı aktive olur ve sonuçta tümör hücrelerinin çoğalması teşvik edilmiş olur (163). BKM120 ve GSK2126458 mesane kanserlerinde geliştirilen ilk selektif PI3K inhibitörleridir. Her ikisi ile ilgili de metastatik ÜRK'nın tedavisinde kullanımına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Ön çalışmaların sonuçları PI3K inhibitörlerinin, sadece PIK3A mutasyonu olan tümörlerde değil bu yolaktaki diğer mutasyonların varlığında da etkili olabileceğini düşündürmektedir (164).

Ki67 proliferasyon indeksi yüksek ÜRK'lar neoadjuvan tedaviden fayda görebilirler. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)

ve fibroblast büyüme faktörü beta (bFGF) aşırı ekspresyonu ise sispaltine bağlı apoptoza dirençle ilişkilidir (165).

İleri evre ÜRK'nın tedavisinde anjiogenezi inhibe eden küçük moleküller ve monoklonal antikorların etkinliği de araştırılmaktadır. Metastatik mesane kanserlerinde VEGF'e karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan bavaezumabın sispaltin ve gemcitabinle kombinasyonu ilk basamak tedavi olarak fazl çalışma ile değerlendirilmektedir. Hastaların önemli bir kısmında tedaviye yanıt alınsa da belirgin derecede tedavi ilişkili toksisite ortaya çıkmıştır (166).

Sonuç olarak ileri evre ÜRK'larda hedefe yönelik tedavilerin klinik sonuçlarına yönelik pek çok çalışma olumsuz sonuçlanmış olmakla birlikte özellikle mTOR sinyal ileti yolağındaki değişiklikleri hedef alan tedavi yaklaşımları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Zafer Küçükodacı, Kutsal Yörükoğlu, Dizayn: Zafer Küçükodacı, Kutsal Yörükoğlu, Veri Toplama veya İşleme: Zafer Küçükodacı, Kutsal Yörükoğlu, Analiz veya Yorumlama: Zafer Küçükodacı, Kutsal Yörükoğlu, Literatür Arama: Zafer Küçükodacı, Kutsal Yörükoğlu, Yazan: Zafer Küçükodacı, Kutsal Yörükoğlu, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Netto GJ. Molecular diagnostics in urologic malignancies: a work in progress. Arch Pathol Lab Med 2011;135:610-621.
2. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. "Tissue renewal and repair: regeneration healing, and fibrosis," in Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 7th edition. Kumar V, Abbas AK, and Fausto N. Philadelphia, Pa, USA. Elsevier Saunders 2005. 95-100.
3. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. Cell 2007;128:683-692.
4. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. Cell 2007;128:693-705.
5. Suzuki MM, Bird A. DNA methylation landscapes: provocative insights from epigenomics. Nat Rev Genet 2008;9:465-476.
6. Jay C, Nemunaitis J, Chen P, et al. miRNA profiling for diagnosis and prognosis of human cancer. DNA Cell Biol 2007;26:293-300.
7. Eulalio A, Huntzinger E, Izaurralde E. Getting to the root of miRNA-mediated gene silencing. Cell 2008;132:9-14.
8. Mendell JT. MicroRNAs: critical regulators of development, cellular physiology and malignancy. Cell Cycle 2005;4:1179-1184.
9. Davalos V, Esteller M. MicroRNAs and cancer epigenetics: a macroevolution. Curr Opin Oncol 2010;22:35-45.
10. Lu J, Getz G, Miska EA, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. Nature 2005;435:834-838.
11. Netto GJ. Clinical applications of recent molecular advances in urologic malignancies: no longer chasing a "mirage"? Adv Anat Pathol 2013;20:175-203.
12. Mitra AP, Datar RH, Cote RJ. Molecular pathways in invasive bladder cancer: new insights into mechanisms, progression, and target identification. J Clin Oncol 2006;24:5552-5564.
13. Wu XR. Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways. Nat Rev Cancer 2005;5:713-725.

14. Oxford G, Theodorescu D. The role of Ras superfamily proteins in bladder cancer progression. *J Urol* 2003;170:1987-1993.
15. Mitra AP, Cote RJ. Molecular pathogenesis and diagnostics of bladder cancer. *Annu Rev Pathol* 2009;4:251-285.
16. Lopez-Knowles E, Hernandez S, Malats N, et al. PIK3CA mutations are an early genetic alteration associated with FGFR3 mutations in superficial papillary bladder tumors. *Cancer Res* 2006;66:7401-7404.
17. Kompier LC, Lurkin I, van der Aa MN, et al. FGFR3, HRAS, KRAS, NRAS and PIK3CA mutations in bladder cancer and their potential as biomarkers for surveillance and therapy. *PLoS One* 2010;5:13821.
18. Kubota Y, Miyamoto H, Noguchi S, et al. The loss of retinoblastoma gene in association with c-myc and transforming growth factor-beta 1 gene expression in human bladder cancer. *J Urol* 1995;154:371-374.
19. Mitra AP, Cote RJ. Molecular screening for bladder cancer: progress and potential. *Nat Rev Urol* 2010;7:11-20.
20. Houskova L, Zemanova Z, Babjuk M, et al. Molecular cytogenetic characterization and diagnostics of bladder cancer. *Neoplasma* 2007;54:511-516.
21. Cheng L, Zhang S, MacLennan GT, et al. Bladder cancer: translating molecular genetic insights into clinical practice. *Human Pathol* 2011;42:455-481.
22. Tsai YC, Nichols PW, Hiti AL, et al. Allelic losses of chromosomes 9, 11, and 17 in human bladder cancer. *Cancer Res* 1990;50:44-47.
23. Abraham R, Pagano F, Gomella L, Baffa R. Chromosomal deletions in bladder cancer: shutting down pathways. *Front Biosci* 2007;12:826-838.
24. Hirao S, Hirao T, Marsit C, et al. Loss of heterozygosity on chromosome 9q and p53 alterations in human bladder cancer. *Cancer* 2005;104:1918-1923.
25. Pollard C, Smith SC, Theodorescu D. Molecular genesis of non-muscle-invasive urothelial carcinoma (NMIUC). *Expert Rev Mol Med* 2010;12:10.
26. Hornigold N, Devlin J, Davies AM, et al. Mutation of the 9q34 gene TSC1 in sporadic bladder cancer. *Oncogene* 1999;18:2657-2661.
27. Knowles MA, Habuchi T, Kennedy W, Cuthbert-Heavens D. Mutation spectrum of the 9q34 tuberous sclerosis gene TSC1 in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 2003;63:7652-7656.
28. Aboukassim T, LaRue H, Lemieux P, et al. Alteration of the PATCHED locus in superficial bladder cancer. *Oncogene* 2003;22:2967-2971.
29. Larsen K, Momeni J, Farajzadeh L, et al. Cloning and characterization of the porcine DBC1 gene encoding deleted in bladder cancer. *Mol Biol Rep* 2015;42:383-391.
30. Lopez-Beltran A, Alvarez-Kindelan J, Luque RJ, et al. Loss of heterozygosity at 9q32-33 (DBC1 locus) in primary non-invasive papillary urothelial neoplasm of low malignant potential and low-grade urothelial carcinoma of the bladder and their associated normal urothelium. *J Pathol* 2008;215:263-272.
31. Habuchi T, Luscombe M, Elder PA, Knowles MA. Structure and methylation-based silencing of a gene (DBCCR1) within a candidate bladder cancer tumor suppressor region at 9q32-q33. *Genomics* 1998;48:277-288.
32. Chapman EJ, Harriden P, Chambers P, et al. Comprehensive analysis of CDKN2A status in microdissected urothelial cell carcinoma reveals potential haploinsufficiency, a high frequency of homozygous co-deletion and associations with clinical phenotype. *Clin Cancer Res* 2005;11:5740-5747.
33. Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Citro G, et al. Identification of gains and losses of DNA sequences in primary bladder cancer by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 1995;12:213-219.
34. Simon R, Bürger H, Brinkschmidt C, et al. Chromosomal aberrations associated with invasion in papillary superficial bladder cancer. *J Pathol* 1998;185:345-351.
35. Chan MW, Hui AB, Yip SK, et al. Progressive increase of genetic alteration in urinary bladder cancer by combined allelotyping analysis and comparative genomic hybridization. *Int J Oncol* 2009;34:963-970.
36. Nishiyama N, Arai E, Nagashio R, et al. Copy number alterations in urothelial carcinomas: their clinicopathological significance and correlation with DNA methylation alterations. *Carcinogenesis* 2011;32:462-469.
37. Iyer G, Al-Ahmadie H, Schultz N, et al. Prevalence and co-occurrence of actionable genomic alterations in high-grade bladder cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3133-3340.
38. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nature Rev Cancer* 2004;4:361-370.
39. Jebar AH, Hurst CD, Tomlinson DC, et al. FGFR3 and Ras gene mutations are mutually exclusive genetic events in urothelial cell carcinoma. *Oncogene* 2005;24:5218-5225.
40. Lacy S, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, et al. Molecular pathogenesis of urothelial carcinoma: the clinical utility of emerging new biomarkers and future molecular classification of bladder cancer. *Anal Quant Cytol Histol* 2009;31:5-16.
41. Lindgren D, Liedberg F, Andersson A, et al. Molecular characterization of early-stage bladder carcinomas by expression profiles, FGFR3 mutation status, and loss of 9q. *Oncogene* 2006;25:2685-2696.
42. Al-Ahmadie HA, Iyer G, Janakiraman M, et al. Somatic mutation of fibroblast growth factor receptor-3 (FGFR3) defines a distinct morphological subtype of high-grade urothelial carcinoma. *J Pathol* 2011;224:270-279.
43. Al Hussain TO, Akhtar M. Molecular basis of urinary bladder cancer. *Adv Anat Pathol* 2013;20:53-60.
44. Baffa R, Letko J, Mc Clung C, et al. Molecular genetics of bladder cancer: targets for diagnosis and therapy. *J Exp Clin Cancer Res* 2006;25:145-160.
45. Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res* 1989;49:4682-4689.
46. Czerniak B, Cohen GL, Etkind P, et al. Concurrent mutations of coding and regulatory sequences of the Ha-ras gene in urinary bladder carcinomas. *Hum Pathol* 1992;23:1199-1204.
47. Buyru N, Tigli H, Ozcan F, Dalay N. Ras oncogene mutations in urine sediments of patients with bladder cancer. *J Biochem Mol Biol* 2003;36:399-402.
48. Caraway NP, Katz RL. A review on the current state of urine cytology emphasizing the role of fluorescence in situ hybridization as an adjunct to diagnosis. *Cancer Cytopathol* 2010;118:175-183.
49. Larkin S, Kyprianou N. Molecular signatures in urologic tumors. *Int J Mol Sci* 2013;14:18421-18436.
50. Kubota Y, Miyamoto H, Noguchi S, et al. The loss of retinoblastoma gene in association with c-myc and transforming growth factor-beta 1 gene expression in human bladder cancer. *J Urol* 1995;154:371-374.
51. Lin HY, Huang CH, Yu TJ, et al. p53 codon 72 polymorphism as a progression index for bladder cancer. *Oncol Rep* 2011;27:1193-1199.
52. Kamat AM, Mathew P. Bladder cancer: imperatives for personalized medicine. *Oncology (Williston Park)* 2011;25:951-960.
53. Cairns P, Proctor AJ, Knowles MA. Loss of heterozygosity at the RB locus is frequent and correlates with muscle invasion in bladder carcinoma. *Oncogene* 1991;6:2305-2309.
54. Cordon-Cardo C, Wartinger D, Petrylak D, et al. Altered expression of the retinoblastoma gene product: prognostic indicator in bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1251-1256.
55. He F, Mo L, Zheng XY, et al. Deficiency of pRb family proteins and p53 in invasive urothelial tumorigenesis. *Cancer Res* 2009;69:9413-9421.

56. Gui Y, Guo G, Huang Y, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder. *Nat Genet* 2011;43:875-878.
57. Solomon DA, Kim JS, Bondaruk J, et al. Frequent truncating mutations of STAG2 in bladder cancer. *Nat Genet* 2013;45:1428-1430.
58. Catto JW, Miah S, et al. Distinct microRNA alterations characterize high- and low-grade bladder cancer. *Cancer Res* 2009;69:8472-8481.
59. Gottardo F, Liu CG, Ferracin M, et al. Micro-RNA profiling in kidney and bladder cancers. *Urol Oncol* 2007;25:387-392.
60. Dyrskjot L, Ostenfeld MS, Bramsen JB, et al. Genomic profiling of microRNAs in bladder cancer: miR-129 is associated with poor outcome and promotes cell death in vitro. *Cancer Res* 2009;69:4851-4860.
61. Catto JW, Alcaraz A, Bjartell AS, et al. MicroRNA in prostate, bladder, and kidney cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2011;59:671-681.
62. Volanis D, Kadiyska T, Galanis A, et al. Environmental factors and genetic susceptibility promote urinary bladder cancer. *Toxicol Lett* 2010;193:131-137.
63. Enokida H, Nakagawa M. Epigenetics in bladder cancer. *Int J Clin Oncol* 2008;13:298-307.
64. Serizawa RR, Ralfkiaer U, Steven K, et al. Integrated genetic and epigenetic analysis of bladder cancer reveals an additive diagnostic value of FGFR3 mutations and hypermethylation events. *Int J Cancer* 2011;129:78-87.
65. Kawamoto K, Enokida H, Gotanda T, et al. p16INK4a and p14ARF methylation as a potential biomarker for human bladder cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;339:790-796.
66. Horikawa Y, Sugano K, Shigyo M, et al. Hypermethylation of an E-cadherin (CDH1) promoter region in high grade transitional cell carcinoma of the bladder comprising carcinoma in situ. *J Urol* 2003;169:1541-1545.
67. Berber U, Haholu A, Yilmaz O, et al. Lack of association between glutathione s-transferase -M1 and -T1 gene polymorphisms with clinicopathological parameters in prostate cancer. *Dis Mol Med* 2014;2:1-6.
68. Ellinger J, El Kassem N, Heukamp LC, et al. Hypermethylation of cell-free serum DNA indicates worse outcome in patients with bladder cancer. *J Urol* 2008;179:346-352.
69. Han H, Wolff EM, Liang G. Epigenetic alterations in bladder cancer and their potential clinical implications. *Adv Urol* 2012;2012:546917.
70. Salem C, Liang G, Tsai YC, et al. Progressive increases in de novo methylation of CpG islands in bladder cancer. *Cancer Res* 2000;60:2473-2476.
71. Botteman MF, Pashos CL, Redaelli A, et al. The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature. *Pharmacoeconomics* 2003;21:1315-1330.
72. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008;54:303-314.
73. Vrooman OP, Witjes JA. Urinary markers in bladder cancer. *Eur Urol* 2008;53: 909-916.
74. Konety B, Lotan Y. Urothelial bladder cancer: biomarkers for detection and screening. *BJU Int* 2008;102:1234-1241.
75. Halling KC, Kipp BR. Bladder cancer detection using FISH (UroVysion assay). *Adv Anat Pathol* 2008;15:279-286.
76. Mao L, Schoenberg MP, Scicchitano M, et al. Molecular detection of primary bladder cancer by microsatellite analysis. *Science* 1996;271:659-662.
77. Legrand G, Soliman H, Dubosq F, et al. Prevalence and spectrum of microsatellite alterations in nonmuscle invasive bladder cancers. *Am J Cancer Res* 2011;1:595-603.
78. van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005;47:736-748.
79. van der Aa MN, Zwarthoff EC, Steyerberg EW, et al. Microsatellite analysis of voided-urine samples for surveillance of low-grade non-muscle-invasive urothelial carcinoma: feasibility and clinical utility in a prospective multicenter study (Cost-Effectiveness of Follow-Up of Urinary Bladder Cancer trial [CEFUB]). *Eur Urol* 2009;55:659-667.
80. Fradet Y, Lockhart C. Performance characteristics of a new monoclonal antibody test for bladder cancer. *Immunocyt Trade Mark. Can J Urol* 1997;4:400-405.
81. Tetu B. Diagnosis of urothelial carcinoma. *Mod Pathol* 2009;22(Suppl 2):53-59.
82. Mian C, Maier K, Comploj E, et al. uCyt+/ImmunoCyt in the detection of recurrent urothelial carcinoma: an update on 1991 analyses. *Cancer* 2006;108:60-65.
83. Messing EM, Teot L, Korman H, et al. Performance of urine test in patients monitored for recurrence of bladder cancer: a multicenter study in the United States. *J Urol* 2005;174:1238-1241.
84. van der Aa MN, Steyerberg EW, Bangma C, et al. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol* 2010;183:76-80.
85. O'Donnell MA. Advances in the management of superficial bladder cancer. *Semin Oncol* 2007;34:85-97.
86. Orsola A, Trias I, Raventós CX, et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. *Eur Urol* 2005;48:231-238.
87. Andius P, Johansson SL, Holmäng S. Prognostic factors in stage T1 bladder cancer: tumor pattern (solid or papillary) and vascular invasion more important than depth of invasion. *Urology* 2007;70:758-762.
88. van Rhijn BW, van der Kwast TH, Alkhateeb SS, et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol* 2012;61:378-384.
89. van Rhijn BW, Liu L, Vis AN, et al. Prognostic value of molecular markers, sub-stage and European Organisation for the research and treatment of cancer risk scores in primary T1 bladder cancer. *BJU Int* 2012;110:1169-1176.
90. Cho KS, Seo HK, Joung JY, et al. Lymphovascular invasion in transurethral resection specimens as predictor of progression and metastasis in patients with newly diagnosed T1 bladder urothelial cancer. *J Urol* 2009;182:2625-2631.
91. Kamat AM, Gee JR, Dinney CP, et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol* 2006;175:881-885.
92. Amin A, Epstein JI. Noninvasive micropapillary urothelial carcinoma: a clinicopathologic study of 18 cases. *Hum Pathol* 2012;43:2124-2128.
93. Comperat E, Roupert M, Yaxley J, et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. *Pathology* 2010;42:650-654.
94. Blochin EB, Park KJ, Tickoo SK, et al. Urothelial carcinoma with prominent squamous differentiation in the setting of neurogenic bladder: role of human papillomavirus infection. *Mod Pathol* 2012;25:1534-1542.
95. Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, et al. Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. *Urology* 2007;70:69-74.
96. Hansel DE, Amin MB, Compérat E, et al. A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Eur Urol* 2013;63:321-332.
97. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-675.

98. Rabbani F, Koppie TM, Charytonowicz E, et al. Prognostic significance of p27Kip1 expression in bladder cancer. *BJU Int* 2007;100:259-263.
99. Mengual L, Burset M, Ribal MJ, et al. Gene expression signature in urine for diagnosing and assessing aggressiveness of bladder urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res* 2010;16:2624-2633.
100. Birkhahn M, Mitra AP, Williams AJ, et al. Predicting recurrence and progression of noninvasive papillary bladder cancer at initial presentation based on quantitative gene expression profiles. *Eur Urol* 2010;57:12-20.
101. Mitra AP, Pagliarulo V, Yang D, et al. Generation of a concise gene panel for outcome prediction in urinary bladder cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3929-3937.
102. Rotterud R, Nesland JM, Berner A, Fossa SD. Expression of the epidermal growth factor receptor family in normal and malignant urothelium. *BJU Int* 2005;95:1344-1350.
103. van Rhijn BW, Zuiverloon TC, Vis AN, et al. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010;58:433-441.
104. Heijden AG, Witjes JA. Recurrence, progression, and follow-up in non-muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;8:556-562.
105. van Oers JM, Zwarthoff EC, Rehman I, et al. FGFR3 mutations indicate better survival in invasive upper urinary tract and bladder tumors. *Eur Urol* 2009;55:650-657.
106. van Rhijn BW, Lurkin I, Radvanyi F, et al. The fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) mutation is a strong indicator of superficial bladder cancer with low recurrence rate. *Cancer Res* 2001;61:1265-1268.
107. Cappellen D, De Oliveira C, Ricol D, et al. Frequent activating mutations of FGFR3 in human bladder and cervix carcinomas. *Nat Genet* 1999;23:18-20.
108. Billerey C, Chopin D, Aubriot-Lorton MH, et al. Frequent FGFR3 mutations in papillary non-invasive bladder (pTa) tumors. *Am J Pathol* 2001;158:1955-1959.
109. van Rhijn BW, Vis AN, van der Kwast TH, et al. Molecular grading of urothelial cell carcinoma with fibroblast growth factor receptor 3 and MIB-1 is superior to pathologic grade for the prediction of clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003;21:1912-1921.
110. Burger M, van der Aa MN, van Oers JM, et al. Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: a prospective study. *Eur Urol* 2008;54:835-843.
111. Burger M, Catto J, van Oers J, et al. Mutation of the FGFR3 oncogene is an independent and favorable prognostic factor for tumor-specific survival in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Verh Dtsch Ges Pathol* 2006;90:244-252.
112. Hernandez S, Lopez-Knowles E, Lloreta J, et al. Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas. *J Clin Oncol* 2006;24:3664-3671.
113. Miyake M, Sugano K, Sugino H, et al. Fibroblast growth factor receptor 3 mutation in voided urine is a useful diagnostic marker and significant indicator of tumor recurrence in non-muscle invasive bladder cancer. *Cancer Sci* 2010;101:250-258.
114. Zuiverloon TC, van der Aa MN, van der Kwast TH, et al. Fibroblast growth factor receptor 3 mutation analysis on voided urine for surveillance of patients with low-grade non-muscle-invasive bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:3011-3018.
115. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466-477.
116. Quintero A, Alvarez-Kindelan J, Luque RJ, et al. Ki-67 MIB1 labelling index and the prognosis of primary TaT1 urothelial cell carcinoma of the bladder. *J Clin Pathol* 2006;59:83-88.
117. Margulis V, Lotan Y, Karakiewicz PI, et al. Multi-institutional validation of the predictive value of Ki-67 labeling index in patients with urinary bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:114-119.
118. Bolenz C, Lotan Y. Translational research in bladder cancer: from molecular pathogenesis to useful tissue biomarkers. *Cancer Biol Ther* 2010;10:407-415.
119. Chakravarti A, Winter K, Wu CL, et al. Expression of the epidermal growth factor receptor and Her-2 are predictors of favorable outcome and reduced complete response rates, respectively, in patients with muscle-invasive bladder cancers treated by concurrent radiation and cisplatin-based chemotherapy: a report from the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:309-317.
120. Jimenez RE, Hussain M, Bianco FJ Jr, et al. Her-2/neu overexpression in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: prognostic significance and comparative analysis in primary and metastatic tumors. *Clin Cancer Res* 2001;7:2440-2447.
121. Bolenz C, Shariat SF, Karakiewicz PI, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 expression status provides independent prognostic information in patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *BJU Int* 2010;106:1216-1222.
122. Sarkis AS, Dalbagni G, Cordon-Cardo C, et al. Nuclear overexpression of p53 protein in transitional cell bladder carcinoma: a marker for disease progression. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:53-59.
123. Sarkis AS, Bajorin DF, Reuter VE, et al. Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC. *J Clin Oncol* 1995;13:1384-1390.
124. Garcia del Muro X, Condom E, Vignes F, et al. p53 and p21 expression levels predict organ preservation and survival in invasive bladder carcinoma treated with a combined-modality approach. *Cancer* 2004;100:1859-1867.
125. Tzai TS, Tsai YS, Chow NH. The prevalence and clinicopathologic correlate of p16INK4a, retinoblastoma and p53 immunoreactivity in locally advanced urinary bladder cancer. *Urol Oncol* 2004;22:112-118.
126. Shariat SF, Ashfaq R, Sagalowsky AI, Lotan Y. Predictive value of cell cycle biomarkers in nonmuscle invasive bladder transitional cell carcinoma. *J Urol* 2007;177:481-487.
127. Yun SJ, Jeong P, Kim WT, et al. Cell-free microRNAs in urine as diagnostic and prognostic biomarkers of bladder cancer. *Int J Oncol* 2012;41:1871-1878.
128. Pignot G, Cizeron-Clairac G, Vacher S, et al. microRNA expression profile in a large series of bladder tumors: identification of a 3-miRNA signature associated with aggressiveness of muscle-invasive bladder cancer. *Int J Cancer* 2013;132:2479-2491.
129. Neely LA, Rieger-Christ KM, Neto BS, et al. A microRNA expression ratio defining the invasive phenotype in bladder tumors. *Urol Oncol* 2010;28:39-48.
130. Maruyama R, Toyooka S, Toyooka KO, et al. Aberrant promoter methylation profile of bladder cancer and its relationship to clinicopathological features. *Cancer Res* 2001;61:8659-8663.
131. Abe M, Ohira M, Kaneda A, et al. CpG island methylator phenotype is a strong determinant of poor prognosis in neuroblastomas. *Cancer Res* 2005;65:828-834.
132. Roman-Gomez J, Jimenez-Velasco A, Castillejo JA, et al. Promoter hypermethylation of cancer-related genes: a strong independent prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2004;104:2492-2498.
133. Safar AM, Spencer H 3rd, Su X, et al. Methylation profiling of archived non-small cell lung cancer: a promising prognostic system. *Clin Cancer Res* 2005;11:4400-4405.
134. Dhawan D, Hamdy FC, Rehman I, et al. Evidence for the early onset of aberrant promoter methylation in urothelial carcinoma. *J Pathol* 2006;209:336-343.
135. Aleman A, Adrien L, Lopez-Serra L, et al. Identification of DNA hypermethylation of SOX9 in association with bladder cancer progression using CpG microarrays. *Br J Cancer* 2008;98:466-473.

136. Catto JW, Azzouzi AR, Rehman I, et al. Promoter hypermethylation is associated with tumor location, stage, and subsequent progression in transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:2903-2910.
137. Maruyama R, Toyooka S, Toyooka KO, et al. Aberrant promoter methylation profile of bladder cancer and its relationship to clinicopathological features. *Cancer Res* 2001;61:8659-8663.
138. Kim EJ, Kim YJ, Jeong P, et al. Methylation of the RUNX3 promoter as a potential prognostic marker for bladder tumor. *J Urol* 2008;180:1141-1145.
139. Nadal R, Bellmunt J. New treatments for bladder cancer: when will we make progress? *Current Treat Options Oncol* 2014;15:99-114.
140. Iyer G, Hanrahan AJ, Milowsky MI, et al. Genome sequencing identifies a basis for everolimus sensitivity. *Science* 2012;338:221.
141. Sjö Dahl G, Lauss M, Gudjonsson S, et al. A systematic study of gene mutations in urothelial carcinoma: inactivating mutations in TSC2 and PIK3R1. *PLoS One* 2011;6:18583.
142. Lindgren D, Sjö Dahl G, Lauss M, et al. Integrated genomic and gene expression profiling identifies two major genomic circuits in urothelial carcinoma. *PLoS One* 2012;7:38863.
143. Wester K, Sjöstrom A, de la Torre M, et al. HER-2: a possible target for therapy of metastatic urinary bladder carcinoma. *Acta Oncol* 2002;41:282-288.
144. Krüger S, Weitsch G, Buttner H, et al. HER2 overexpression in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: Prognostic implications. *Int J Cancer* 2002;102:514-518.
145. Chow NH, Chan SH, Tzai TS, et al. Expression profiles of ErbB family receptors and prognosis in primary transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res* 2001;7:1957-1962.
146. Lönn U, Lönn S, Friberg S, et al. Prognostic value of amplification of c-erb-B2 in bladder carcinoma. *Clin Cancer Res* 1995;1:1189-1194.
147. Lipponen P, Eskelinen M, Syrjänen S, et al. Use of immunohistochemically demonstrated c-erb B-2 oncoprotein expression as a prognostic factor in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Eur Urol* 1991;20:238-242.
148. Hussain MH, MacVicar GR, Petrylak DP, et al. Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in advanced human epidermal growth factor receptor-2/neu-positive urothelial carcinoma: results of a multicenter phase II National Cancer Institute trial. *J Clin Oncol* 2007;25:2218-2224.
149. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [online], <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/show/NCT00238420>. 2013.
150. Dominguez-Escrig JL, Kelly JD, Neal DE, et al. Evaluation of the therapeutic potential of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib in preclinical models of bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:4874-4884.
151. Nagasawa J, Mizokami A, Koshida K, et al. Novel HER2 selective tyrosine kinase inhibitor, TAK-165, inhibits bladder, kidney and androgen-independent prostate cancer in vitro and in vivo. *Int J Urol* 2006;13:587-592.
152. Nutt JE, Lazarowicz HP, Mellon JK, Lunec J. Gefitinib ('Iressa', ZD1839) inhibits the growth response of bladder tumour cell lines to epidermal growth factor and induces TIMP2. *Br J Cancer* 2004;90:1679-1685.
153. Lichtner RB, Wiedemuth M, Noeske-Jungblut C, Schirmacher V. Rapid effects of EGF on cytoskeletal structures and adhesive properties of highly metastatic rat mammary adenocarcinoma cells. *Clin Exp Metastasis* 1993;11:113-125.
154. Petrylak DP, Tangen CM, Van Veldhuizen Jr PJ, et al. Results of the southwest oncology group phase II evaluation (study S0031) of ZD1839 for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *BJU Int* 2010;105:317-321.
155. Pruthi RS, Nielsen M, Heathcote S, et al. A phase II trial of neoadjuvant erlotinib in patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing radical cystectomy: clinical and pathological results. *BJU Int* 2010;106:349-354.
156. Philips GK, Halabi S, Sanford BL, et al. A phase II trial of cisplatin (C), gemcitabine (G) and gefitinib for advanced urothelial tract carcinoma: results of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90102. *Ann Oncol* 2009;20:1074-1079.
157. Pea G. Randomized phase II trial of gemcitabine/ cisplatin (GC) with or without cetuximab (CET) in patients (pts) with advanced urothelial carcinoma (UC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl):4506.
158. Wülfing C, Machiels JP, Richel DJ, et al. A single-arm, multicenter, open-label phase 2 study of lapatinib as the 52. second-line treatment of patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma. *Cancer* 2009;115:2881-2890.
159. Lamont FR, Tomlinson DC, Cooper PA, et al. Small molecule FGFR receptor inhibitors block FGFR-dependent urothelial carcinoma growth in vitro and in vivo. *Br J Cancer* 2011;104:75-82.
160. Milowsky M, Dittrich C, Martinez ID, et al. Final results of a multicenter, open-label phase II trial of dovitinib (TKI258) in patients with advanced urothelial carcinoma with either mutated or nonmutated FGFR3 [abstract]. *J Clin Oncol* 2013;31:a255.
161. Bernard-Pierrot I, Brams A, Dunois-Lardé C, et al. Oncogenic properties of the mutated forms of fibroblast growth factor receptor 3b. *Carcinogenesis* 2006;27:740-747.
162. Qing J, Du X, Chen Y, et al. Antibody-based targeting of FGFR3 in bladder carcinoma and t(4;14)-positive multiple myeloma in mice. *J Clin Invest* 2009;119:1216-1229.
163. Platt FM, Hurst CD, Taylor CF, et al. Spectrum of phosphatidylinositol 3-kinase pathway gene alterations in bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:6008-6017.
164. Munster P. PI3K kinase inhibitor GSK2126458 (GSK458): clinical activity in select patient (PT) populations defined by predictive markers (study P3K112826) [abstract]. *Ann Oncol* 2012;23:4420.
165. Bellmunt J, Pons F, Orsola A. Molecular determinants of response to cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy. *Curr Opin Urol* 2013;23:466-471.
166. Hahn NM, Stadler WM, Zon RT, et al. Phase II trial of cisplatin, gemcitabine, and bevacizumab as first-line therapy for metastatic urothelial carcinoma: Hoosier Oncology Group GU 04-75. *J Clin Oncol* 2011;29:1525-1530.



Paratestiküler Tümörler ve Klinikopatolojik Yaklaşım

Paratesticular Tumors and Clinicopathologic Approach

Dr. Kemal Behzatoğlu, Dr. Ceren Boyacı, Dr. Buket Bambul Sığırcı

Istanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Paratestiküler bölge tümörlerin oldukça nadir görüldüğü bir lokalizasyondur. Bununla birlikte çok farklı anatomik yapılar içermesi, embriyolojik olarak da farklı yapılardan derive olmasından dolayı tümör çeşitliliği açısından çok zengindir. Tanı ve özellikle cerrahi tedavinin yönlendirilmesinde klinik ve radyolojik bulgular çok önemlidir. Ultrasonografi tanıda ön plana çıkarken iken bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme benign-kanser ayırımının yanı sıra kanserlerin evrelemesinde oldukça yardımcıdır. Adenomatoid tümör, lipom ve leiomyom en sık rastlanılan benign natürde neoplaziler olup sarkomlar da kanserlerin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Çocukluk çağında rhabdomyosarkom sık görülmekte iken erişkinlerde liposarkom, leiomyosarkom, rbdomyosarkom ve andiferansiye sarkom görülmektedir. Peritonun devamı olan tunika vajinalis nedeniyle mezotelyoma da görülmekte olup Müllerian metaplazi ve kalıntılardan da ovaryan tip epitelyal tümörler de gelişmektedir. Benign tümörlerde kitlenin eksizyonu küratiftir. Kanser kitlelerinde genelde yüksek kord ligasyonu inguinal radikal orşiektomi tercih edilmektedir. Kanserlerde lenfadenektomi, radyoterapi ve kemoterapinin yeri az sayıda olgu nedeniyle tartışmalıdır. Paratestiküler tümörlerin klinik, histolojik ve radyolojik açıdan benzer görünümünün olmasından dolayı bu bölge kitlelerine yaklaşımda üroonkolog, radyolog, patolog ve onkoloğun katılacağı multidisipliner bir ekibin çalışması zorunludur.

Anahtar Kelimeler: Paratestis, tümör, tanı, patoloji

Summary

Paratesticular region is a rare localization for tumor development. However, a great variety of tumors is observed due to its complicated embryological origin and various anatomical structures in the area. Clinical and radiological findings are important for diagnosis and guidance of surgical treatment. While ultrasonography is the primary diagnostic tool, computed tomography and magnetic resonance imaging are helpful on benign-malignant differentiation and staging of malignant tumors. Adenomatoid tumor, lipoma and leiomyoma are most frequently confronted benign neoplasms. Sarcomas constitute majority of malignant tumors. As rhabdomyosarcoma is frequent in children; liposarcoma, leiomyosarcoma, rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma are observed in adults. Tunica vaginalis, that shows continuity with peritoneum, is the source for mesothelioma. Ovarian type epithelial tumors originate from Müllerian remnants and metaplasia of mesothelium. Excision is curative for benign tumors. Radical inguinal orchiectomy with high cord ligation is preferred in case of malignancy. However, the role of lymphadenectomy, radiotherapy and chemotherapy is controversial due to limited number of cases. A multidisciplinary team is essential that consists of urooncologist, radiologist, pathologist and oncologist for best approach as paratesticular tumors are similar in the way of clinical, histological and radiological features.

Keywords: Paratestis, tumor, diagnosis, pathology

Giriş

Paratestistiküler alan farklı yapılardan oluşan, tümörlerin oldukça nadir görüldüğü bir anatomik bölge olup epididim, spermatik kord, tunika vajinalis, körelmiş embriyolojik kalıntılar ve yağ-bağ-kas gibi güçlü destek dokuları içermektedir (1). Bu yüzden paratestistiküler bölgenin en önemli özelliği, sayıca az ama çeşitlilik açısından çok farklı tümörlere ve lezyonlara kaynaklık etmesidir. Tunika vajinalisin hem mezotelle hem de çöломik epitelle olan embriyolojik ilişkisinden dolayı, tüm mezotelyal lezyonlar ve ovaryan yüzey epiteli tümörleri de görülebilmektedir. Ayrıca spermatik kord dahil testis eklerinin embriyolojik olarak Wolffian kanal kökenli olması da tümör çeşitliliğinden sorumlu olabilir. Erişkinde, skrotum içi kitlelerin büyük çoğunluğu testis

kaynaklıdır ve genellikle malign karakterdedir. Paratestistiküler kitleler ise tüm skrotal kitlelerin %2-3'ünü oluşturmaktadır ve intratestiküler kitlelere göre genellikle benign natürdedir (1,2,3,4). Dolayısıyla intratestiküler kitlelerde tedavi genelde radikal orşiektomi iken paratestistiküler kitlelerdeki yaygın benign natür nedeniyle testis koruyucu tedaviler ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle paratestistiküler yerleşimli kitlelere üroonkolog, radyolog ve patoloğun işbirliği ile multidisipliner yaklaşılmalıdır. Klinik olarak hastanın yaşı, lezyonun lokalizasyonu, klinik muayenede kitlenin kistik, solid, hareketli olması gibi birçok parametre değerlendirilmektedir. Radyolojik inceleme, kitlelerin lokalizasyonu, sınırları, yayılımı, kistik veya solid ayırımında yol gösterici önemli bir yardımcı tanı yöntemidir. Patolojik tanı öncesi tanı ve tedavinin planlanmasında radyoloji, esas rol

oynayan disiplinlerin başında gelmektedir. Ultrasonografi (USG) paratestiküler kitlelerde ilk başvuru yardımcı tanı yöntemidir. Kitlenin solid, kistik gibi özelliklerini tanımlamada yardımcı iken kitlenin tanısız özelliklerini saptamaya tam olarak izin vermez. Bununla birlikte bilgisayarlı tomografi (BT) kitlenin karakteristik özelliklerini tanımlamada ve evrelemede oldukça yardımcıdır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise kitlenin tam lokalizasyonunu, çevre dokularla ilişkisini, infiltrasyon sınırları hakkında aydınlatıcı bilgi vererek yapılacak cerrahi müdahaleye yol gösterir (5,6,7).

Biz bu yazıda paratestiküler tümörlere patoloji disiplininin genel bakış açısını, klinik ve radyolojik yaklaşımları da göz önüne alarak irdedeceğiz.

Benign Tümör ve Kitlelere Yaklaşım

Klinikte, paratestiküler bölgede en sık kistik kitleler görülmektedir ve çoğu neoplastik değildir. Hidrosel, epididimal kistler, varikozel ile sıklıkla karşılaşmakta olup klinik ve US inceleme ile kolayca tanı konulmaktadır (5,6). Epididimit de sık karşılaşılan, ekstratestiküler kitle yapan bir lezyondur. Akut ve kronik skrotum enflamasyonlarının da en sık sebebidir, skrotal abse ve epididimoorşit ise sık görülen komplikasyonlardır (5,6). Epididimal büyüme, deri kalınlaşması, hidrosel ve hiperemi klinik belirtileri olup ürolog tarafından kolayca gözlemlenebilmektedir. Ülkemizde ve benzer şekilde gelişmekte olan ülkelerde özellikle tüberküloza bağlı epididimit, tüm skrotumu tutan enflamasyona sebep olup oldukça sıktır. Ayrıca epididimin sarkoidoz gibi noninfeksiyöz granülatöz hastalıklar tarafından da tutulabileceği akılda tutulmalıdır. Hidrosel, malign paratestiküler kitlelerin büyük çoğunluğuna eşlik eden bir bulgu olup bazen benign kitlelere de eşlik edebilmektedir. Paratestiküler benign tümörlerin en önemli özelliklerinden birisi malign lezyonlara göre daha genç yaşlarda görülmeleridir. Benign tümörler daha çok üçüncü ve dördüncü dekatlarda karşımıza çıkmakta iken malign tümörler altıncı ve yedinci dekatlarda görülmektedir. Benign kitlelerde üroloji kliniklerine en sık başvuru sebebi yavaş büyüyen, ağrısız kitledir. Fizik muayenede hareketli, iyi sınırlı ve genelde küçük kitle en önemli bulgudur. Radyolojik olarak iyi sınırlı, çevreyi infiltre etmeyen, genelde solid, homojen eko gösteren kitlelerdir. Bununla birlikte bazı olgularda benign ve malign ayırımını yapmak zor olabildiğinden radikal orşiektomi sıklıkla uygulanmaktadır. Spermatik kord, neoplastik kitlelerin yaklaşık %70'inin lokalize olduğu bölgedir (7). En sık gözüken paratestiküler neoplazmlar ise adenomatoid tümör, leiomyom ve lipomdur. Lipom sıklıkla spermatik kord lokalizasyonunda görülürken, adenomatoid tümör ve leiomyom daha çok epididimde görülmektedir. Burada paratestis lokalizasyonunda sık karşılaşılan önemli bazı benign tümörler ile ilgili kısa bilgiler sunacağız.

Leiomyom

Leiomyom, benign davranışlı olup düz kas yönüne diferansiasyon gösteren bir yumuşak doku tümörüdür. Üriner ve erkek genital sistemde oldukça nadiren görülür. En sık böbrek kapsülünde lokalize olmaktadır ve mesane duvarı, epididim, spermatik kord ve tunika albuginoza diğer görüldüğü erkek genitouriner sistem lokalizasyonlarıdır (8). Oldukça yavaş büyüyen bir kitle olup en sık beşinci dekatda görülmektedir. Hidrosel olguların %50'sine eşlik etmektedir (9). Radyolojik olarak solid, bazen kistik,

kalsifikasyon içerebilen, homojen, iyi sınırlı, anjiioleiomom hariç kanlanması düşük bir kitledir. Uterus başta olmak üzere patoloji rutininde sık rastlanan ve tanı almasının nispeten kolay olduğu bir tümördür. Mikroskopide en dikkat çekici özelliği geniş-yoğun eozinofilik sitoplazmalı, büyük demetler yapan içsi-oval hücrelerden oluşmasıdır. Mitoz çok nadir olup nekroz görülmez. Bazen damar komponenti belirgin olup anjiioleiomom olarak isimlendirilmektedir (10). İmmünohistokimyasal çalışmada düz kas aktini (DKA), desmin pozitif olup Ki-67 proliferasyon indeksi oldukça düşüktür. Kitlenin total eksizyonu genelde küratiftir.

Lipom

Lipom, genelde orta yaşlarda rastlanan, vücutta en sık gözüken yumuşak doku tümörüdür ve paratestiküler bölge oldukça nadir bir lokalizasyondur (11). Makroskopik olarak iyi sınırlı, kesit yüzü normal yağ dokusuna benzemekte ve sarı renklidir. Mikroskopik olarak, hücreler normal matür yağ dokusu hücrelerine benzemektedir. Uniform bir nucleus, geniş, içi boş (berrak) sitoplazmalı matür adipositlerden oluşmaktadır. Değişik oranlarda fibröz bağ dokusu ve damar içerebilir. USG'de çevre yağ dokusuyla benzer eko vermesi, düzgün sınırlı olması ve yavaş büyüyen bir kitle olması tipik özellikleridir (7,11). Bununla birlikte radyolojik olarak liposarkomla ayırıcı tanı yapılması bazen oldukça zor olabilir. Liposarkomun oldukça büyük çaplara ulaşabilmesi, hızlı büyümesi, sınırlarının düzensiz olması ve daha çok ileri dekatlarda karşımıza çıkması ayırıcı tanıya yardımcı olabilmektedir. Ayrıca dediferansiye liposarkomlarda solid komponentin radyolojik olarak tespiti ayırıcı tanıya yardımcı bir bulgudur (4). Kitlenin total eksizyonu tedavi için yeterlidir. Klinik ve radyolojik olarak liposarkom ile ayırıcı tanı yapılamayan olgularda bazen radikal orşiektomi kaçınılmazdır.

Adenomatoid Tümör

Epididimal tümörlerin büyük bir kısmını oluşturan adenomatoid tümör, mezotelyal orijinli, nüks ve metastazın görülmediği benign davranışlı bir tümördür. Epididimde sıklıkla kuyruk kısmında lokalize, 2 cm'den küçük, radyolojik olarak iyi sınırlı, homojen, hiperekoik görünümlüdür (12). Epididim dışında daha az sıklıkla tunika vajinalis, tunika albuginoza, spermatik kord ve rete testiste lokalizedir. Bazen çevre lokalizasyonlardan testis parankimine yayılabilmektedir (Resim 1). Mikroskopide, basık ve kübik tek sıra epitelle döşeli yarı benzeri yapılar ve tübüllerden oluşur (Resim 1, 2). Ayrıca storiform patern, intralüminal müsün sekresyonu ve taşlı yüzük benzeri hücreler görülebilir (12). İmmünohistokimyasal incelemede neoplastik hücreler genellikle mezotel işaretleyicileriyle (kalretinin, HMBE1, WT1 gibi) pozitiflik göstermektedir (Resim 3). Tedavi için, kitlenin total eksizyonu yeterlidir. Çoğu olguda klinik ve radyolojik olarak malign bir tümörden ayırıcı tanısı zor yapıldığından patoloji laboratuvarlarına radikal orşiektomi ile gelmektedir.

Epididimal Papiller Kistadenom

Papiller kistadenom, epididimin benign epitelyal bir tümörüdür. Genelde dördüncü dekatda ve ağrısız kitle şikayetiyle kliniğe başvururlar. Sporadik olabileceği gibi ailesel de olabilir. Bu hastaların yaklaşık %17'si von Hippel-Lindau (VHL) hastalığı ile birlikte. Özellikle tümörün bilateral görüldüğü olgular VHL hastalığı yönünden araştırılmalıdır (13). VHL hastalığının

sık bulguları retinal, spinal ve serebellar hemanjioblastomlar, renal kist ve karsinomlar, feokromasitoma ve solid organ kistleridir. Radyolojik olarak epididimde lokalize, iyi sınırlı, kistik ve solid alanlar içeren kompleks ekolu bir kitle imajı yaratır. Bu lokalizasyonda ayırıcı tanıya adenomatoid tümör girmektedir. Makroskopik olarak iyi sınırlı, gri-kahverengi-sarı renkli, solid ve kistik alanlar içeren, bazen kist içinde küçük papiller yapıların görüldüğü bir kitledir. Mikroskopide kist yüzeyi, papiller yapılar ve tübül yapıları, tek ya da çift tabakalı kübik-kolumnar epitelle döşelidir. Nüve yuvarlak-oval, ince kromatinli, benign özelliktedir. Hücre sınırları belirgin olup sitoplazma zayıf eozinofilik bazen de berraktır. Berrak sitoplazmalı olgularda, böbrek hücreli karsinom ile ayırıcı tanı yapmak gerekebilir. İmmünohistokimyasal olarak neoplastik hücreler pankeratin, sitokeratin 7, epitelyal membran antijeni (EMA), vimentin, alfa-1-antitripsin ve PAX8 ile pozitif reaksiyon verir. AMACR ve renal hücreli karsinom genellikle negatif olup CD10 nadiren pozitifdir. Kitlenin total ekzizyonu kúratiftir.

Rete Testisin Benign Tümörleri

Rete testis tümörleri, diğer paratestiküler lokalizasyon tümörleri gibi oldukça nadirdir. Makroskopik olarak iyi sınırlı tümörlerdir. Tümörler, genelde tek sıra benign görümlü küboidal-kolumnar hücrelerle, bazen normal ve hiperplastik epitelle döşelidir. Benign tümörler mikroskopik paterne göre değişik isimler alırlar. Solid sırt sırta vermiş tübüler yapılardan oluşursa "adenom", kistik komponent belirgin ise "kistadenom", papiller arşitektür belirginse "papiller kistadenom" ve stromal komponent baskınsa "adenofibroma" isimlerini alırlar (14). Solid tübüler paternin belirgin olduğu olgular, testisin sertoli hücreli tümörüne oldukça benzemektedir olup ayırıcı tanı problemleri yaşanabilir. Anatomik olarak rete testisin testis parankimi ile devamlılık göstermesi ayırıcı tanıyı zorlaştırmaktadır. Ayrıca bu tümörler inhibin pozitifliği de gösterebilmektedir (14). Bu histolojik ve immünohistokimyasal benzerlikler, rete testisin mezonefroz ve seks kortlarından derivasyonu ile uyumludur. Çok nadir görülen rete testisin benign tümörlerinin klinik ve radyolojik olarak tanısı, lokalizasyondan dolayı intratestiküler neoplazmlara benzediğinden, oldukça zordur. Bu nedenle bu lokalizasyondaki benign ve malign tümörler genelde malign kabul edilip orşiektomi uygulanmaktadır.

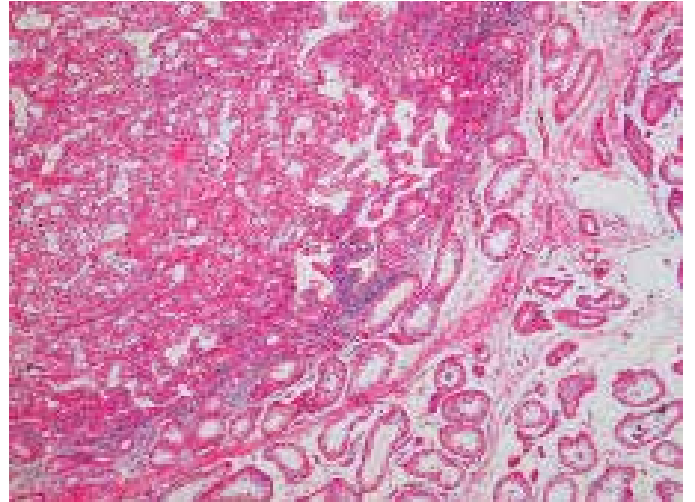
Malign Tümörlere Yaklaşım

Paratestiküler malign tümörler, genelde ileri yaşlarda görülen ve kısa sürede çok büyük çaplara ulaşabilen kitleler yaparlar. Tüm skrotum içi tümörlerin yaklaşık %2-3'ünü oluştururlar ve bunların da %30'unu sarkomlar oluşturmaktadır (1,2,3,4,14,15). Hastalar, üroloji polikliniklerine hızla büyüyen, bazen ağrılı, büyük kitle şikayeti ile başvururlar. Fizik muayenede sert, çevreye fikse, sınırları net seçilemeyen bir kitle tespit edilir. Radyolojik incelemelerde kötü sınırlı, çevre dokulara infiltrat, genelde solid, bazen kistik, heterojen eko gösteren kitlelerdir (7). Kitlelerin ortasında bazen nekroz da tespit edilebilir. Paratestiküler lokalizasyonda en sık görülen tümörler sarkomlardır. Bunun dışında daha nadir olarak mezotelyoma, ovaryan tip tümörler, epididimal adenokarsinom ve metastatik kitleler görülür. Burada sık karşılaştığımız ve ayırıcı tanısı önemli bazı tümörlerden kısaca bahsedeceğiz.

Sarkomlar

Paratestiküler bölgedeki malign tümörlerin çoğunluğunu, yaklaşık %30'unu sarkomlar oluşturmaktadır (16). En sık görülenler sırası ile liposarkom, leiomyosarkom, rabdomyosarkom, andiferansiye pleomorfik sarkom ve fibrosarkomdur (4,15,16). Çocukluk çağı sarkomlarının büyük çoğunluğunu rabdomyosarkom oluşturur (16,17). Hastaların başvuru şikayeti genellikle ele gelen, hızla büyük çaplara ulaşabilen kitledir. Ağrı bazen eşlik edebilir, hidrosel genellikle sarkomlara eşlik eden başka bir bulgudur. Paratestiküler sarkomlar nadir görülen tümörler olduğundan tedavi seçenekleri az sayıda olguya yapılmış retrospektif çalışmaya dayalıdır (16). Tedavide çevre yumuşak dokuların ekzizyonu ile birlikte radikal orşiektomi uygulanırken klinik ve radyolojik olarak metastaz saptanmayan hastalarda retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, adjuvan radyoterapi ve kemoterapinin yeri kesinleşmemiştir. Tedavi sonrası lokal nüks ve metastaz riski yüksektir (16).

Liposarkom çoğunlukla altıncı ve yedinci dekatta görülen, paratestiküler bölgedeki immatür yağ dokusuna diferansiye olan, en sık karşılaşılan sarkomdur (4,16,17). Genelde de novo çıkar, nadiren lipom zemininden çıkabileceğini bildiren yayın mevcuttur (17). Hastalar, inguinal herni veya subkütan lipomu taklit eden, kimi zaman ağrılı, ele gelen kitle şikayetiyle kliniğe başvururlar. Bazen akut skrotum nedeniyle acil operasyon gereksinimi yaratabilir (18). USG, hatta MRG ve BT ile liposarkomu yağ dokusundan, dolayısıyla inguinal herniden ayırt etmek güçtür. Ancak dediferansiyasyon alanları arttıkça radyolojik olarak preoperatif tanı koymak daha kolaylaşır (4,7). Makroskopik olarak lobüle, iyi sınırlı, normal yağ dokusu görünümünde, kimi zaman 30 cm çapa ulaşan kitle izlenir. Yerleşim yeri çoğunlukla spermatik kord ve epididimdir (4,19). Histopatolojik olarak en sık görülen alt tip iyi diferansiye/dediferansiye liposarkomdur (Resim 4) (4,17,18,19,20). Diğer alt tipler miksoid/yuvarlak hücreli ve pleomorfik liposarkomdur. Mikroskopik incelemede, iyi diferansiye liposarkom fibröz bağ dokusundan zengindir, pleomorfik, hiperkromatik, çentikli nükleuslu lipoblastlar ve iğsi hücrelerden oluşturur. Dediferansiye alanlar eşlik eden



Resim 1. Testis parankimine infiltrat biribirleriyle yer yer birleşen yarı yapılılardan zengin adenomatoid tümör (Hematoksilen-Eosin x100)

komponente göre düşük ve yüksek dereceli olabilir. Histolojik derece selülerite, mitoz, pleomorfizm ve nekrozun varlığına göre değişmektedir. Dediferansiye alanlar daha çok tipik fibrosarkom ve andiferansiye pleomorfik sarkom şeklindedir. Nadiren leiomyosarkom veya meningiom benzeri alanlar da bildirilmiştir (4,20). Düşük dereceli dediferansiyasyon belirgin atipi göstermeyen fibroblastik iğsi hücrelerle karakterizedir (Resim 5) (4). Yüksek dereceli dediferansiyasyon alanları ise bol mitoz içeren yüksek dereceli iğsi hücreli sarkom görünümündedir (4,20). Benign lipomatöz lezyonlardan ayırıcı tanısı temel olarak morfolojiye dayalıdır. Farklı alt tip alanları içerebileceği için bol ve dikkatli örnekleme yapılması gereklidir (20).

Leiomyosarkom, çoğunlukla altıncı-yedinci dekatta, spermatik kord veya epididimle ilişkili izlenen iyi sınırlı, mobil, elastik kıvamlı, ağrısız kitle şeklinde karşımıza çıkar (4,15,21). Nadiren subkutan doku veya deriden de köken alabilir (21). Ortalama çapı 5 cm'dir (4,15,21). USG ile heterojen, hipoekoik lezyonlar şeklinde izlenir. Renkli doppler USG artmış vaskülarizasyonu gösterebilir (7). Mikroskopik olarak uterusda görülen leiomyosarkomlara benzer şekilde, uzun demetler yapan eozinofilik sitoplazmalı, künt sonlanan nüvelere sahip iğsi hücrelerden oluşur ve çoğunlukla iyi diferansiyedir (21,22). Malignite tanısı, nükleer pleomorfizm, mitoz, nekroz, çevre dokuya infiltrasyon varlığı gibi kriterleri mikroskopik olarak değerlendirerek konur. Az diferansiye leiomyosarkomu morfolojik olarak tanımak zorken, düz kas yönüne diferansiyasyonunu immünohistokimyasal yöntemlerle göstermek (kasa spesifik aktin, DKA ve desmin pozitifliği) yardımcı olabilir.

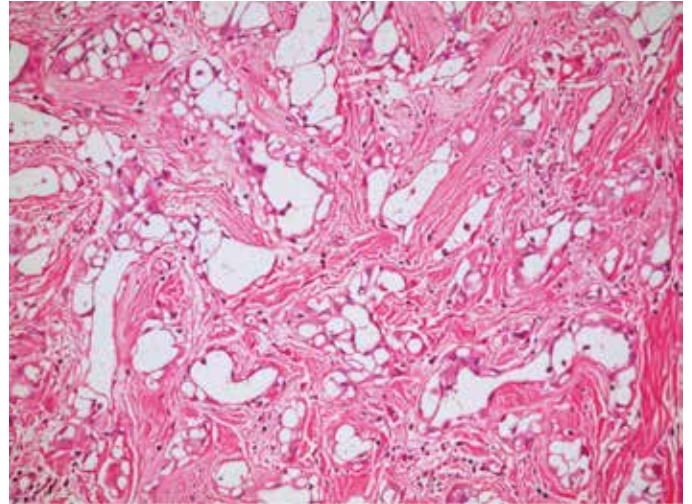
Rabdomyosarkom, paratestiküler bölgede çocuklarda en sık gözüken sarkom olup yaklaşık %80'i 21 yaşından önce görülür (23). Paratestiküler bölgede geliştiğinde spermatik kord veya epididimle ilişkili, makroskopik olarak lobüle, parlak, iyi sınırlı bir kitle olarak izlenir. Ancak mikroskopik olarak çevreye infiltrate olduğu görülür (23,24). Hastalar hızla büyüyen, ağrısız kitle şikayetiyle kliniğe başvururlar. En sık görülen alt tipi embriyonal rabdomyosarkomdur (Botroid ve iğsi hücreli tip) (16,23). Botroid tipte, mikroskopik incelemede miksoid veya kollajenöz zeminde geniş, yoğun eozinofilik sitoplazmalı, sitoplazmasında bazen çizgilenmeler seçilen malign hücreler izlenir. İğsi hücreli tipte ise iğsi hücreler belirgin olup demet yapıları da yapabilmektedir. İğsi hücreli alt tipin prognoz olarak daha iyi olduğu bildirilmektedir (25). Diğer alt tipler pleomorfik ve alveolar rabdomyosarkomdur. Morfolojik olarak rabdomyoblastların seçilmediği olgularda immünohistokimyasal olarak desmin, kasa spesifik aktin, myogenin ve myoD1 ile pozitif boyanma tanıya yardımcı olur (23,24,25). Rabdomyosarkom kemosenzitif bir tümördür. En yaygın protokol VAK'tır (aktinomisin, vinkristin ve siklofosamid) (25). Lenf nodu diseksiyonu ile birlikte radikal orşiektomi, hemiskrotektomi ve yüksek inguinal diseksiyon esas cerrahi tedavidir.

Andiferansiye pleomorfik sarkom, ileri yaşlarda gözüken, histolojik, immünohistokimyasal ve moleküler incelemelerde belirgin bir yöne diferansiye olmayan hücreleri oldukça pleomorfik olan sarkomların toplandığı bir gruptur. Storiform-pleomorfik malign fibröz histiositom bu tür neoplaziler için kullanılan eski bir adlandırmadır. Mikroskopide iğsi, bazen oval, pleomorfik hücreler ve storiform patern siktir. İmmünohistokimyasal olarak çoğunlukla sadece vimentin pozitifliği mevcuttur (16). Büyük çaplara ulaşabilen ve agresif bir tümör olup lokal nüks

ve metastaz yapma kapasitesi yüksektir (16). Fibrosarkom, paratestiküler bölgede, diğer yumuşak doku lokalizasyonlarına da benzer şekilde az görülen bir sarkomdur. Çocukluk çağında da görülmekle beraber daha çok yaşlılarda gözüktür. Düşük dereceli fibromiksoid sarkom da fibrosarkomun bir alt tipi olup bu lokalizasyonda bildirilen sadece iki olgu mevcuttur (4). Bu alt tipte mitoz ve nekroz nadirdir. Benign görünümüne fibroblastlar, girdap yapıları ve daha az hücreli miksoid alanlar içeren bir mikroskopiye sahiptir, bazen damar duvarlarında hyalinizasyon da seçilebilir (Resim 6, 7). Pleomorfizm nadirdir. Andiferansiye pleomorfik sarkom ve fibrosarkomda da tedavi yüksek ligasyonlu radikal orşiektomidir. Cerrahi sınır pozitifliğinde ve nükslerde radyoterapi alternatif bir tedavidir.

Mezotelyoma

Mezotelyoma, paratestiküler alanda, genellikle tunika vajinalisten köken alan, lokal nüks ve metastazlarla seyreden agresif bir tümördür (14,26,27). Spermatik kord ve epididimden de gelişebileceği bilinmektedir (14,26). Genellikle altıncı dekattan sonra görülür. Çocukluk çağında asbest maruziyeti bilinen risk faktörü olmasına rağmen risk faktörü taşımayanlarda da gelişen mezotelyoma olguları mevcuttur (14,26). Hastaları kliniğe başvurmaya en sık iten bulgu skrotal şişlik ve tekrarlayan dirençli hidrosel gelişimidir (14,26,27). Bu hastalarda USG ile vaskülarizasyon artışı ve çevrede vejetasyonların tespit edilmesi mezotelyomayı akla getirmelidir (7,27). Solid kitle saptanan hastalarda ise radyolojik olarak ayırıcı tanı yapmak oldukça zordur (7). Tümör, makroskopik olarak tunika vajinalisi diffüz olarak kalınlaştırılabilir ya da yüzeyde çeşitli büyüklüklerde papiller nodüller oluşturabilir. Çevre yumuşak dokuları, testisi ya da deriyi infiltre edebilir. En sık epitelyal ve bifazik formu izlenir, saf sarkomatöz formu daha nadirdir (14,26). Mikroskopik olarak, epitelyal formunda tek ya da çok sıralı atipik mezotelyal hücreler genelde papiller ve tübülopapiller patern oluştururken, solid tabakalar dahil her türlü glandüler yapılanmayı izlemek mümkündür (14,28). Sarkomatöz formu, belirgin olmayan kısa demetler oluşturan iğsi hücrelerden oluşur. Genelde 2 cm'den

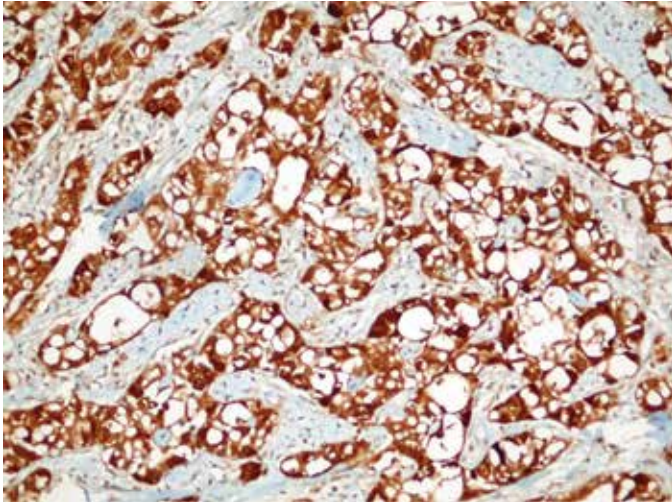


Resim 2. Adenomatoid tümörde, taşlı yüzük benzeri hücreler, kübik epitelle döşeli tübül ve yarık yapıları (Hematoksilen-Eosin x300)

küçük, asemptomatik, soliter, düşük nükleer dereceye sahip ve mitotik aktivitenin düşük olduğu olgular "iyi diferansiye papiller mezotelyoma" olarak adlandırılmaktadır (29). Ayrıca büyük, multikistik, düz ve düşük küboidal epitelle döşeli, sitolojik atipinin düşük olduğu tümörler için de "benign kistik mezotelyoma" tanımı kullanılmaktadır (30). Bununla birlikte uzun süreli izlemlerde benign seyirin çok net olmaması ve bazılarında progresif hastalığın gelişmesinden dolayı hepsini "malign mezotelyoma" adı altında toplamanın daha uygun olduğu vurgulanmaktadır (14,28). İmmünohistokimyasal olarak mezotelyomalarda kalretinin, EMA, HMBE1, WT1 ve keratin 5/6 ile pozitiflik izlenirken; CEA, keratin 20 ve Ber-Ep4 ile pozitif reaksiyon görülmez. Mezotelyomanın ayırıcı tanısında bulunan reaktif mezotelyal hiperplazi ile bu bölgenin metastatik ve primer adenokarsinomları, klinik, morfolojik ve immünohistokimyasal bulgular yardımıyla tanınabilir. Tedavide, inguinal radikal orşiektomi uygulanırken adjuvan tedavinin yeri tartışmalıdır (14,28).

Ovarian Tip (Müllerian) Epitelyal Tümörler

Ovarian tip epitelyal tümörler, paratestiküler bölgede daha çok olmak üzere testiste de görülebilen, overin yüzey epiteli tümörlerinin bu lokalizasyondaki analogudur. Histogenezi tartışmalı bir konudur. Tunika vajinalisin Müllerian metaplazisinden, paratestiküler yumuşak doku veya testisin apendiksindeki Müllerian kalıntılardan çıkabileceği düşünülmektedir (14,31,32). Ovarian tip epitelyal tümörler erkeklerde sıklıkla beşinci dekatta görülmekte olup ortalama görülme yaşı 46'dır (8). Hastalar ağrı, ele gelen kitle şikayetleriyle kliniğe başvururlar. Bu şikayetlere muayene bulgusu olarak sıklıkla hidrosel de eşlik edebilir (14,31). Paratestis, anatomik olarak sıkı bağ dokularından zengin olduğu için bu bölgenin Müllerian tip tümörleri, over tümörleri gibi büyük kitlelere ulaşmazlar. Paratestiküler bölgede en sık görülen alt tip seröz borderline tümördür. Nadir olgular şeklinde bildirilen müsinöz tümör, endometrioid tümör, berrak hücreli tümör ve Brenner tümörü de mevcuttur ancak literatürde şu ana dek bildirilen paratestiküler orjinli seröz kistadenom yoktur. Makroskobik

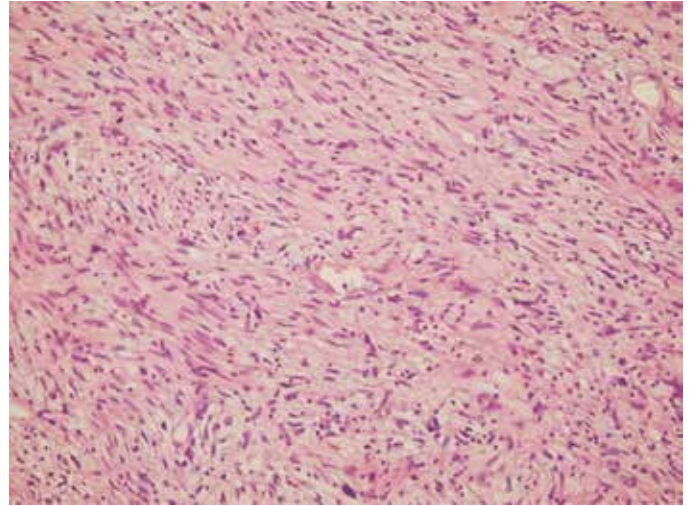


Resim 3. Adenomatoid tümör hücrelerinde immünohistokimyasal çalışmada kalretinin ile pozitiflik

olarak invaziv karsinomlar çoğunlukla solid, infiltratif sınırlı kitleler şeklinde izlenirken borderline ve benign tümörler belirgin kistik component içerirler (14,31,32). Mikroskopik olarak ovarian tip epitelyal tümörlerin tanısı, over lokalizasyonlu tümörlerin histolojik ve immünohistokimyasal tanı kriterlerine göre yapılır. Benign kistadenomlar, belirgin atipi göstermeyen genelde tek sıralı epitelle döşelidir. Hangi tür epitel ile döşeli ise ona göre isimlendirilir (müsinöz kistadenom vs.). Borderline tümörlerde kist içine büyümüş kompleks papiller ve kribriform yapılar ve mikroinvazyon görülebilir. Hücresel olarak kimi zaman masum görünüşlü epitelyal hücreler, kimi zamansa bol mitoz izlenen oldukça atipik hücrelerden oluşabilir. Seröz karsinomlar genelde stromaya invaze papiller yapılar ve bol psammom cismi içermekte iken müsinöz karsinomlarda çevre dokulara müsin ekstrasvasyonu ve distrofik kalsifikasyon görülebilir (14). Müllerian tip paratestiküler tümörleri over kaynaklı tümörlere olan benzerliklerinden dolayı tanımak nispeten kolaydır, ancak



Resim 4. Paratestiküler yerleşimli dediferansiye liposarkom olgusunun makroskobik görünümü. Normal testis dokusu periferde seçilmektedir

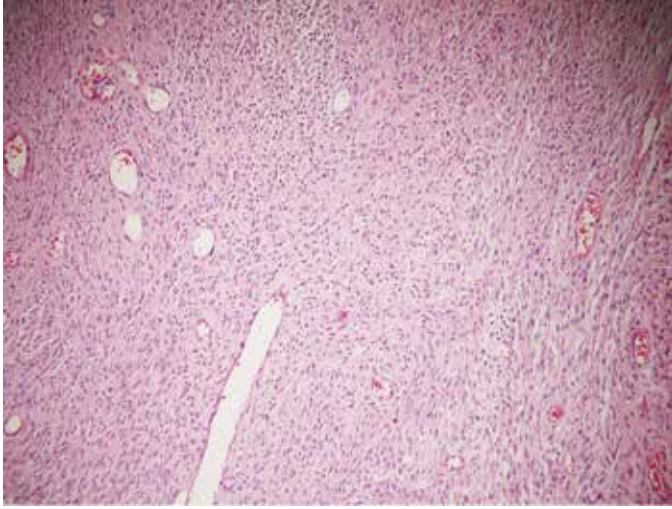


Resim 5. Dediferansiye liposarkomda myofibrosarkom benzeri alan (Hematoksilen-Eosin x300)

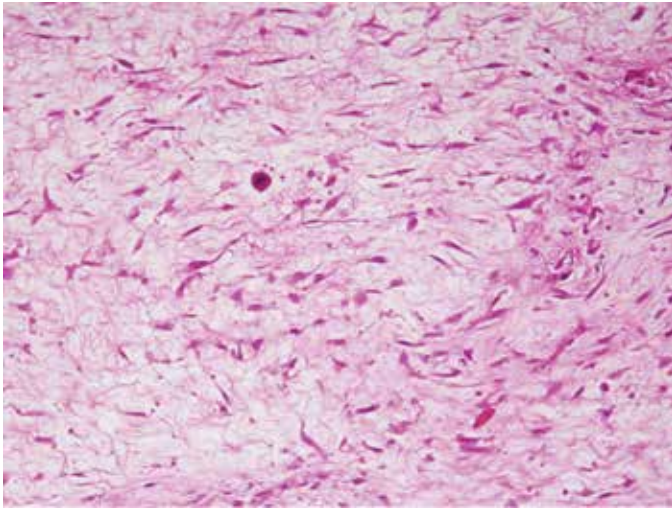
nadir oluşları nedeniyle ayırıcı tanıda ilk sırada bu grup tümörler akla gelmeyebilir. Özellikle müsinöz karsinom varlığında öncelikle metastatik lezyonların ve apendiks kaynaklı neoplazinin herni yoluyla direkt yayılımının ekarte edilmesi gereklidir (14). Müsinöz kistadenomlar testis içinde geliştiklerinde başka bir teratomatöz komponent ve intratübüler germ hücreli neoplazi varlığı mutlaka araştırılmalıdır. Borderline tümörlerde ise olası invazyonu araştırmak amacıyla bol örnekleme yapılmalıdır. Morfolojik ayırıcı tanıda zorlanıldığında, immünohistokimyasal olarak ovaryan tip tümörlerdeki CEA ve CA-125 pozitifliği yardımcı olabilir. Prognozuyla ilgili bilgilerimiz sınırlı olsa da ekzizyon sonrası benign ve borderline tümörler iyi seyrederken, karsinomlar nüks edebilir ve uzak metastaz yapabilir (14,33).

Epididimal Adenokarsinom

Primer epididim kaynaklı adenokarsinom oldukça nadirdir. Literatürde bildirilen az sayıdaki olgudan bazılarının gerçekten



Resim 6. Düşük dereceli fibromiksosarkomda hücreden biraz zengin fibroblast benzeri hücreler, damar duvarlarında hafif derecede hyalinizasyon (Hematoksilen-Eosin x200)



Resim 7. Düşük dereceli fibromiksosarkomda hücreden fakir mikroid alanlar (Hematoksilen-Eosin x200)

epididimal adenokarsinom olduğu şüphelidir (14,34,35). Görülme yaşı 27-82 arasında değişmekte olup hastalar skrotal kitle ve ağrı şikayetiyle kliniğe başvururlar (35). Makroskopik incelemede, solid bir tümöral kitlenin epididimle ilişkili olduğu, bu bölgeyi destrüktive ettiği izlenir. Nadiren sınırlı, kistik lezyonlar şeklinde de karşımıza çıkabilir (14,35). Mikroskopik olarak tümörü oluşturan malign hücreler küboidal-kolumnar şekilli, silyasız, çoğunlukla berrak sitoplazmalı olup tübüler, kistik ve papiller yapılar oluştururlar (14,34,35). İmmünohistokimyasal incelemede tümöral hücreler sitokeratin (AE1/3, Cam 5.2) ve EMA ile pozitif boyanma gösterirken CEA, Leu M1, Ber-Ep4 ile negatiflik izlenir. Epididimal adenokarsinom tanısı koyarken öncelikle metastaz olasılığının ekarte edilmesi önemlidir. Hastanın bilinen başka bir primer tümörü olması, epididimdeki lezyonun multifokalite, vasküler ve lenfatik invazyon göstermesi, anatomik yapıların arasından ilerlemesi metastaz lehine bulgulardır (14). Ayırıcı tanıda ayrıca, malign lezyonlar içinden, paratestiküler bölgenin diğer primer karsinomları, benign lezyonlar içinden ise adenomatoid tümör ve papiller kistadenom vardır. Hastalığın gidişatı hakkında bilgilerimiz sınırlıdır ancak ileri evre epididimal adenokarsinom kemoterapi ve radyoterapiye yanıt vermediğinden erken evrede radikal orşiektomi ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapılması önerilmektedir (14,34,35).

Metastatik Tümörler

Paratestiküler bölgeye metastaz yapan tümörlerle ilgili literatürde yalnızca olgu sunumları şeklinde çalışmalar mevcuttur (14). Bu bölgenin malign tümörlerinin yalnızca %8,1'i metastatik tümörlerdir ve en sık olarak mide ve prostat adenokarsinomu metastazı izlenmektedir (14). Akciğer, böbrek, pankreas karsinomu, malign melanom, apendiks ve kolorektal kanserlerin paratestiküler metastazları da bildirilmiştir (14,16). Ayrıca her tip lenfoma ve lösemi paratestiküler bölgede görülebilmektedir (14). Yaşı 50'den büyük ve bilinen primer bir tümörü olan hastalarda paratestiküler kitle varlığında öncelikle metastaz olasılığı dışlanmalıdır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Kemal Behzatoğlu, Dizayn: Kemal Behzatoglu, Veri Toplama veya İşleme: Buket Bambul Sığırcı, Analiz veya Yorumlama: Kemal Behzatoğlu, Literatür Arama: Ceren Boyacı, Yazan: Kemal Behzatoğlu, Ceren Boyacı, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Lioe TF, Biggart JD. Tumours of the spermatic cord and paratesticular tissue. A clinicopathological study. Br J Urol 1993;71:600-606.
2. Sogani PC, Grabstald H, Whitmore WF Jr. Spermatic cord sarcoma in adults. J Urol 1978;120:301-305.
3. Russo P, Brady MS, Conlon K, et al. Adult urological sarcoma. J Urol 1992;147: 1032-1036.
4. Unlü Y, Huq GE, Ozyalvaçlı G, et al. Paratesticular sarcomas: A report of seven cases. Oncol Lett 2015;9:308-312.
5. Beccia DJ, Krane RJ, Olsson CA, et al. Clinical management of non-testicular intrascrotal tumors. J Urol 1976;116:476-479.

6. Frates MC, Benson CB, DiSalvo DN, et al. Solid extratesticular masses evaluated with sonography: pathologic correlation. *Radiology* 1997;204:43-46.
7. Akbar SA, Sayyed TA, Jafri SZ, Hasteh F, Neill JS. Multimodality imaging of paratesticular neoplasms and their rare mimics. *Radiographics* 2003;23:1461-1476.
8. Thomas J, Rifkin M, Nazeer T. Intratesticular leiomyoma of the body of the testis. *J Ultrasound Med* 1998;17:785-787.
9. Hertzberg BS, Kliewer MA, Hertzberg MA, Distell BM. Epididymal leiomyoma: sonographic features. *J Ultrasound Med* 1996;15:797-799.
10. Çömez K, Çelik S, Bozkurt O, ve ark. Paratestiküler vasküler leiomyom (Anjiioleiomyom) Olgu Sunumu. *Üroonkoloji Bülteni* 2014;13:190-191.
11. Rodríguez Toves LA, Estebanez Zarranz J, Camacho Parejo J, et al. Paratesticular lipoma. *Actas Urol Esp* 1997;21:620-622.
12. Karayığıt E, Mete Ö, Kılıçaslan I, Uysal V. Paratestiküler adenomatoid tümör (dokuz olguda morfolojik ve immünhistokimyasal inceleme). *Türk Patoloji Dergisi* 2006;22:32-36
13. Alkılıb TR, Erkan I, Özen H, ve ark. Bilateral epididimal papiller kistadenoma. *Türkiye Klinikleri J Med Res* 1985;3:357-359.
14. Amin MB. Selected other problematic testicular and paratesticular lesions: rete testis neoplasms and pseudotumors, mesothelial lesions and secondary tumors. *Mod Pathol* 2005;18:131-145.
15. Günlüsoy B, Vardar E, Çiçek S, ve ark. Beş olgu nedeniyle paratestiküler tümörler. *Türk Üroloji Dergisi* 2002;28:38-41.
16. Khoubehi B, Mishra V, Ali M, et al. Adult paratesticular tumours. *BJU Int* 2002;90:707-715.
17. Fitzgerald S, MacLennan GT. Paratesticular liposarcoma. *J Urol* 2009;181:331-332.
18. Gabriele R, Ferrara G, Tarallo MR, et al. Recurrence of paratesticular liposarcoma: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2014;12:276.
19. Chondros K, Heretis I, Papadakis M, et al. Dedifferentiated paratesticular liposarcoma with osseous metaplasia. *Case Rep Urol* 2015;2015:965876.
20. Kryvenko ON, Rosenberg AE, Jorda M, Epstein JI. Dedifferentiated liposarcoma of the spermatic cord: a series of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 2015;39:1219-1225.
21. Batra A, Marwah N, Marwah S, et al. Subcutaneous leiomyosarcoma of scrotum presenting as an exophytic mass: An unusual presentation. *Indian Dermatol Online* 2015;6:193-195.
22. Erdemir F, Atılğan D, Parlaktaş BS, ve ark. Paratestiküler Leiomyosarkom: olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *J Clin Anal Med* 2012;3:227-230.
23. Boudahna L, Benbrahim Z, Amaadour L, et al. Paratesticular rhabdomyosarcoma in adults: three case reports and review of literature. *Pan Afr Med J* 2014;19:279.
24. Kosan M, Gonulalan U, Ugurlu O, et al. Embryonal paratesticular rhabdomyosarcoma: a case of young adult patient who has inguinal relapse. *Int Urol Nephrol* 2007;39:1159-1161.
25. Sinha NK. Paratesticular rhabdomyosarcoma in young adult- a case report. *J Clin Diagn Res* 2015;9:ED01-2.
26. Akin Y, Bassorgun I, Basara I, Yucel S. Malignant mesothelioma of tunica vaginalis: an extremely rare case presenting without risk factors. *Singapore Med J* 2015;56:53-55.
27. Boyum J, Wasserman NF. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis: a case illustrating Doppler color flow imaging and its potential for preoperative diagnosis. *J Ultrasound Med* 2008;27:1249-1255.
28. Brimo F, Illei PB, Epstein JI. Mesothelioma of the tunica vaginalis: a series of eight cases with uncertain malignant potential. *Mod Pathol* 2010;23:1165-1172.
29. Butnor KJ, Sporn TA, Hammar SP, Roggli VL. Well-differentiated papillary mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1304-1309.
30. Lane TM, Wilde M, Schofield J, Trotter GA. Benign cystic mesothelioma of the tunica vaginalis. *Br J Urol Int* 1999;84:533-534.
31. Henley JD, Ferry J, Ulbright TM. Miscellaneous rare paratesticular tumors. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:319-339.
32. Nochomovitz LE, Orenstein JM. Adenocarcinoma of the rete testis: consolidation and analysis of 31 reported cases with a review of the literature. *J Urol Pathol* 1994;2:1-37.
33. Uschuplich V, Hilsenbeck JR, Velasco CR. Paratesticular mucinous cystadenoma arising from an oviduct-like müllerian remnant: a case report and review of the literature. *Arch Lab Pathol Med* 2006;130:1715-1717.
34. Stanik M, Dolezel J, Macik D, et al. Primary adenocarcinoma of the epididymis: the therapeutic role of retroperitoneal lymphadenectomy. *Int Urol Nephrol* 2012;44:1049-1053.
35. Jones MA, Young RH, Scully RE. Adenocarcinoma of the epididymis: a report of four cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1474-1480.



Böbrek Tümörlerinin Morfolojik ve Moleküler Özellikleri

Morphologic and Molecular Characteristics of Renal Tumors

Dr. Sait Şen

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Böbrek hücreli karsinomlar (BHK) tübüler hücrelerden köken alan heterojen kanser grubudur ve primer böbrek tümörlerinin %80-85 kadarını oluşturlar. Tüm BHK'ların %5'inden azına herediter sendromların neden olduğu düşünülür. Ailelerdeki çalışmalar ve moleküler genetik bulgular BHK sınıflandırmasına yeni görüşler getirmesi kadar BHK'ların patogenezinde yer alan moleküler yolları anlamamızda önemli bilgiler sağlamıştır. Morfolojiye dayanan BHK sınıflandırması, BHK'ların tanınan özelliklerine moleküler genetiğin katılması ile son 30 yılda gelişim göstermiştir. Son 2012 Vancouver sınıflandırması tübülökistik BHK, berrak hücreli (tübulo) papiller BHK, MiT ailesi translokasyon BHK ve herediter leyomyomatosis BHK sendrom ilişkili BHK gibi yeni tanımlanmış antiteleri tanımlamaktadır. Bu makalede BHK'ların moleküler ve genetik özellikleri özetlenmiş olup yeni antitelerin altında yatan mekanizmalar tartışılmıştır. Yeni antitelerin uygun tanısı için immünohistokimyasal yöntemler ve moleküler tekniklerin kullanımında değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek karsinomu, böbrek hücreli karsinom, sınıflandırma

Summary

Renal cell carcinomas (RCCs) are heterogeneous group of cancers that arise from the tubular cells and are responsible for 80-85% of all primary renal neoplasms. Less than 5% of all RCCs are thought to be due to a hereditary syndrome. Family studies and molecular genetics have provided important insights into the molecular pathways underlying the pathogenesis of RCCs as well as new insights into classification of RCC. Morphologically based classification of RCCs has evolved over the last 3 decades with the incorporation of molecular genetics into the diagnostic features RCCs. The most recent 2012 Vancouver classification recognized the newly established entities tubulocystic RCC, acquired cystic disease-associated RCC, clear cell (tubulo) papillary RCC, microphthalmia transcription factor family translocation RCC and hereditary leiomyomatosis RCC syndrome-associated RCC. In this article, the molecular and genetic properties of RCCs were summarized and the mechanisms underlying the development new entities of RCCs were discussed. The use of immunohistochemistry and molecular techniques were also evaluated in establishing an accurate diagnosis in new entities.

Keywords: Renal carcinoma, renal cell carcinoma, classification

Giriş

Malign böbrek tümörlerinin yaklaşık %80-85'ini böbrek hücreli karsinomlar (BHK), %12'sini ürotelyal neoplazmlar ve geri kalanını ise diğer nadir maligniteler oluşturmaktadır. Böbreğin farklı özelliklere sahip tübüler sistem hücrelerinin oluşturduğu, böbrek hücreli neoplazmların %5'ten azı herediter özellikte olup, hücresel ve yapısal olarak farklı özellikler taşıyabilirler, bazen bu özellikler içiçe geçer ve tanıyı zorlaştırır.

Böbrek tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması dinamik bir süreç izlemektedir. Makroskopik olarak 1826'lara dayanan böbrek tümörlerinin sınıflandırma süreci morfolojik, moleküler ve genetik değerlendirmeler sürekli gelişmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2004 sınıflandırmasından sonra 2012 Vancouver sınıflandırması ile yeni alt tipler tanımlanmaya alınmıştır (1,2,3). Sınıflandırmaya henüz alınmayan bazı alt tipler bulunmaktadır. Benign olan tümörler onkositom, papiller adenom ile sınırlıdır,

ayırıcı tanıda BHK'lara benzeyebilirler. Berrak, papiller ve kromofob hücreli olarak sık görülen BHK'lar, berrak, asidofil veya eozinofilik gibi sitoplazmik hücre özellikleri ile solid, papiller, kribriform, kistik, müsinöz gibi yapısal özellikler karşımıza çıkabilir. Bu durum tanınan sorunlar oluşturur, ayırıcı tanı açısından yardımcı tekniklere ihtiyaç doğurur.

Üropatolojideki yardımcı teknikler immünohistokimya ve genetik teknikler olarak ayrılanabilir (4,5,6,7,8,9,10,11). İmmünohistokimyasal teknikler daha kolay ulaşılabilir, rutin teknikler olup, genetik incelemeler bazı böbrek dışı kanserlerde kişiselleştirilmiş tedaviler için rutine girmişse de, böbrek tümörleri tanısında sık kullanılmamaktadır.

Böbrek Hücreli Tümörlerin Güncel Sınıflandırılması

2012 Vancouver sınıflandırması ile böbrek hücreli tümörlere yeni kategoriler eklenmişse de, bazı tümörler yeterli veri olmadığından sınıflandırmaya dahil edilmeyi beklemektedir (Tablo 1) (2,3).

Klasifikasyonuna yeni giren tümörler geçmişte berrak ve kromofob hücreli BHK ile papiller BHK olarak tanı almış olabilir. Klasifiye edilemeyen BHK kategorisinde son sınıflamada hala korunmaktadır (1,2,12,13). Örnek verilecek olursa berrak hücreli tübülo-papiller BHK, geçmiş dönemde hem papiller, hemde berrak hücreli BHK olarak tanı almış olabilir. Halbuki bu tümör immünohistokimyasal olarak her iki gruba ait özellikleri tam içermediğinden, immünohistokimya uygulaması olan bazı patoloğlar tarafından sınıflandırılmayan BHK olarak da değerlendirilmiş olabilir. Benzer olarak geçmişte tip 2 papiller BHK'da olarak değerlendirilen kalıtsal leyomyomatozis sendrom ilişkili BHK olarak yeni kendi başlığı altında yer almaktadır.

Genetik özellikler Von hippel Lindau, tuberoz skleroz kompleksi, mikroftalmi transkripsiyon (MiT) faktörü ailesi translokasyon BHK, herediter leyomyomatozis BHK sendrom ilişkili BHK, gibi olgularda iyi bilinmektedir. BHK geçmiş sınıflamaları, güncellemeleri ve moleküler özelliklere ilişkin çeşitli derlemeler derginin önceki sayılarında yayınlanmıştır (14,15,16,17). Moleküler ve ailesel özelliklere ait özet bilgiler Tablo 2 ve 3'te verilmiştir. Ayırıcı tanıda genetik tetkikler içinde floresan in situ hibridizasyon (FISH) patolojide daha sık yer bulmuştur. Diğer genetik tetkiklerin kullanımı ise daha sınırlıdır (11).

Bu yazıda daha çok sınıflamaya yeni girmiş tümörlerde morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler özellikler üzerinde durulacaktır.

Tablo 1. Malign böbrek tümörlerinin Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği Vancouver güncellemesi
Berrak hücreli BHK
Multiloküler kistik berrak hücreli böbrek hücreli neoplazi, düşük malignite potansiyelli*
Papiller BHK
Kromofob BHK
Hibrid onkositik kromofob tümör*
Toplayıcı (Bellini) duktus karsinomu
Böbrek medüller karsinomu
MiT ailesi transokasyon karsinom
Xp11 translokasyon karsinomu (TFE3)
T(6;11) BHK (TFEB)*
Nöroblastomla birliktelik gösteren karsinom
Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom
Tübülökistik BHK*
Edinilmiş kistik hastalıkla birlikte BHK*
Berrak hücreli (tübülo) papiller BHK*
Kalıtsal leiomyomatozis sendrom ilişkili BHK
BHK, sınıflandırılmayan
Vancouver sınıflamasına henüz dahil edilmeyen tümörler
Tirod benzeri folliküler BHK
Suksinik dehidrogenaz B yetmezlikle birlikte BHK
ALK translokasyon BHK
*2013 Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği Vancouver güncellemesi ile eklenen değişiklikler, BHK: Böbrek hücreli karsinom, ALK: Anaplastik lenfoma kinaz, MiT: Mikroftalmi transkripsiyon faktörü

Mikroftalmi Transkripsiyon Faktörü Ailesi Translokasyon RHK

MiT alt ailesi transkripsiyon faktörleri TFE3, TFEB, TFEC ve MiTF'i içerir. İki antite Xp11.2 (TFE3) ve t(6;11) (TFEB) böbrekte önemlidir (Tablo 3) (2,3,18). TFE3, 2004 DSÖ sınıflamasına girmiş, t(6;11) translokasyon (TFEB) 2012'de Vancouver güncellemesinde gruba dahil edilmiştir. Genç yaş grubunda görülme eğilimi taşıyan bu tümörlerin histopatolojik özellikleri diğer BHK'ları andırabilir.

Xp11 Translokasyon Karsinomu

Xp11 translokasyon karsinomu karakteristik özellikleri 1996'dan sonra yayımlanmaya başlamıştır (18,19,20,21,22,23). Xp11.2 lokalizasyonunda bulunan TFE3 transkripsiyon faktör gen translokasyonları en sık PRCC ve TFE3 ile ASPSRC1 ve TFE3 translokasyonları olarak bilinir (18).

Bu tümörlere sahip olguları yaklaşık %15'inde geçmişte uygulanmış kemoterapi öyküsü bulunur. TFE3 translokasyon karsinomların, berrak BHK ve papiller BHK benzerlikleri ve bu olgularda TFE3 immünohistokimya uygulanmaması nedeniyle erişkinlerdeki görülme sıklığı tam bilinmemekte, yaklaşık %4 olarak tahmin edilmektedir. Berrak hücre ve papiller morfoloji yanı sıra granüler, eozinofilik sitoplazmalı hücre yuvaları şeklinde morfoloji görülebilir. Geniş sitoplazma, belirgin hücre sınırları, veziküler kromatin ve belirgin nükleol izlenir (Resim 1). Psammom cisimleri olabilir. Farklı TFE3 gen füzyonları farklı morfolojik özelliklerle birlikte olabilir, ASPSRC-TFE3 translokasyonda hücreler daha büyük, hücre membranı farklı, veziküler kromatinli, nükleol belirgindir. Belirgin psammom cisimleri radyolojik bulguları da etkileyebilir.

Bu tümörlerde karakteristik özellik immünohistokimyasal olarak TFE3 proteini ile boyanmadır. TFE3 uygulanmadığında tanı konulamaz. İmmünohistokimyasal olarak TFE3 hassas ve özgündür (18). TFEB de olan katepsin K boyanması, Xp11.2 de %60 oranındadır (18). İmmünohistokimyasal TFEB boyanması diğer BHK'larda saptanmamıştır. FISH yöntemi ile de formalin fikse parafine gömülü dokuda spesifik translokasyonlar saptanabilir (11,18,19,20,21,22,23).

T(6;11) Böbrek Hücreli Karsinom

T(6;11) BHK, alfa TFEB gen füzyonu ile birlikte olup, daha seyrek ve Vancouver sınıflamasında yeni yer almıştır.

Histolojik olarak TFE3 translokasyon karsinomlara benzese de, eozinofilik bazal membran benzeri materyal etrafında rozetler oluşturan küçük epitel adaları tipiktir (18,24,25,26,27). Ancak az sayıda tümörlerde morfolojik spektrum tam bilinmemektedir. Küçük hücre içermeyen, berrak hücreler ve papiller yapılar içeren örnekler de tanımlanmıştır (Resim 2).

Erişkin dönemde berrak hücreli BHK morfolojisinde immünohistokimya sık yapılmadığından TFEB translokasyon BHK'da tam tanınamıyor olabilir. TFEB, immünohistokimyasal olarak katepsin K boyanması ile birlikte, Melan-A ve HMB45 gibi melanositik belirleyiciler ile de tipik boyanır (18,25,26,27). Alışılmadık histolojik özellikler taşıyan, CD10 ve sitokeratin 7 boyanması göstermezken PAX8 boyanan olgularda, katepsin K yokluğunda genetik değerlendirmede yapılamıyorsa, melan A ve HMB45 boyanması ile TFEB translokasyon BHK lehine yorum yapılabilir. Epiteloid anjiyomiyolipomdan ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Tablo 2. Böbrek tümörlerinde genetik özellikler

Tümör	Kromozom	Gen	Mekanizma ve bulgular
Berrak hücreli BHK	3p25	VHL	Delesyon, mutasyon, metilasyon
	3p14.2	FHIT	
	3p21	RASSF1A	
Papiller BHK	7		Trizomi
	17		Trizomi
	7q31.1	FRA7G	Kazanım
	7q31	c-MET	Kazanım
	Y		Kayıp
Kromofob BHK	1, 2, 6, 10, 13, 17, 21, Y		Çok sayıda kromozom kaybı
Xp11.2 translokasyon BHK	1q21	PRCC-TFE3	t(X;1) (p11.2;q21)
	17q25	ASPSCR1-TFE3	t(X;17) (p11.2;q25)
	1p34	PSF-TFE3	t(X;1) (p11.2;p34)
6p21 translokasyon BHK	11q12	Alpha-TFEB	t(6;11) (p21;q12)
Müsinöz tübüler iğsi hücreli karsinom	1, 4, 6, 8, 9, 11, 13, 14, 15, 18, 22		Çok sayıda kromozom kaybı
Edinilmiş kistik hastalıkta BHK	1, 2, 6, 10		Kazanım
ALK birlikte BHK		VCL-ALK	Füzyon, füzyon protein
Onkositom	1, 14		Kayıp
	11q13		Translokasyon
Metanefrik adenom	2p		Delesyon, monosomi
		BRAF V600E	Mutasyon

BHK: Böbrek hücreli karsinom, ALK: Anaplastik lenfoma kinaz, VHL: Von Hippel Landau sendromu

Tablo 3. Herediter böbrek hücreli karsinomlarda özellikler

Sendrom	Kromozom gen ürünü	Özellik	Olası yolak	Böbrek ve böbrek dışı tümörler
Von Hippel Lindau (VHL sendrom)	3p25-26 VHL gen	OD-mutasyon	HIF 1	Berrak hücreli BHK, hemanjiyoblastom, feokromositoma, pankreas kisti
Tuberoz skleroz kompleksi	9q34/16p13 TSC1/TSC2 hamartin/tuberin	OD-mutasyon	mTOR	Anjiomiyolipom, renal kistler, hibrid tümör, anjiomiyomatöz BHK, pulmoner lenfanjiyoleyomiyomatozis, periungal fibrom, hipopigmente makül, kardiyak rabdomiyom, retinal hamartom, fasyal anjiyofibrom
Herediter leyomiyomatozis ve BHK	1q42-Fumarat hidrataz	OD-mutasyon	Krebs siklusu/HIF1	Papiller BHK, leyomiyomlar (deri, uterus), sürrenal makronodüler hiperplazisi
Birt-Hogg-Dubé sendromu	17p11.2-folliculin	OD-mutasyon	mTOR	Hibrid tümör, deri tümörleri (fibrofollicüloma) akciğer kisti, tiroid medüller karsinomu
Suksinik Dehidrogenaz eksikliğinde BHK	1p36-Süksinat Dehidrogenaz SDHB	OD-mutasyon	Krebs siklusu/Hipoksi	Berrak hücreli BHK, paraganglioma, papiller tioid karsinomu Hereditary paraganglioma, tip 4 (PGL-4)
Herediter papiller BHK	7q31-c-Met	OD-mutasyon	HGFR	Çok odaklı ve iki taraflı papiller BHK
Herediter BHK	3p ve 3q -FHIT ve diğerleri	OD-translokasyon		Berrak hücreli BHK

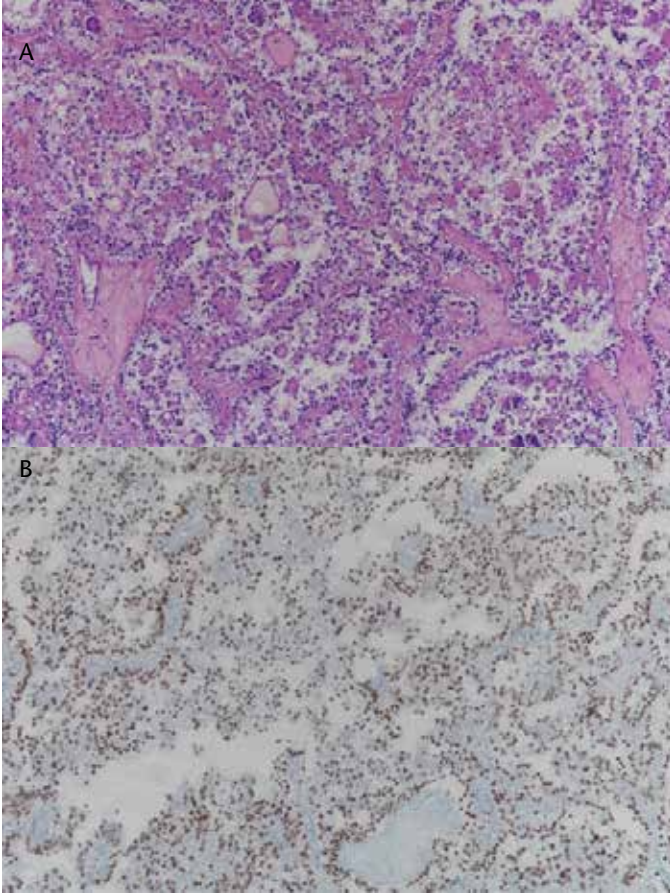
BHK: Böbrek hücreli karsinom, OD: Otozomal dominant, SDHB: Süksinat dehidrogenaz B

İmmünohistokimyasal olarak TFEB fiksasyon bağımlıdır, güvenilir boyanma saptanamayabilir. Tanıda parafin materyalde FISH çalışılması uygundur (18).

Berrak Hücreli (tübulo) Papiller Böbrek Hücreli Karsinom

Berrak hücreler ve papiller yapılarla daha önce dikkat çekilmiş olmakla birlikte 2006 yılına kadar ayrı bir tanımlama getirilmemiştir. Edinilmiş kistik hastalık ve son dönem böbrek hastalıklı olgularda tanımlanan bu antitenin daha sonra diğer olgularda da görüldüğü saptanmıştır. Berrak hücreli tübulo papiller BHK'nın 4. sıklıkta görülen BHK grubunu oluşturduğu belirtilmektedir (28).

Bu tümörler başlangıçta morfolojik olarak papiller olarak tanımlanmışken, daha sonra tübüler, asiner ve kistik görünümle de tanımlanmıştır (28,29,30,31,32,33,34,35,36). Asinüsler sıkıca olduğunda solid görünüm olabilir. Nükleuslar düşük dereceli olup, bazal membrandan uzakta apikal yerleşimleri tipiktir (Resim 3). Distrofik kalsifikasyon ve köpük hücreleri bulunmaz. Bazı olgularda belirgin düz kas proliferasyonu veya fibromusküler stroma dikkat çekici olup farklı terminolojiler kullanılabilir (29,33,35). Vancouver klasifikasyonu tüm olguları bir grupta toplamaktadır. Renal anjiyomiyoadenomatöz tümör gibi sub grupların kullanımını önermemektedir.



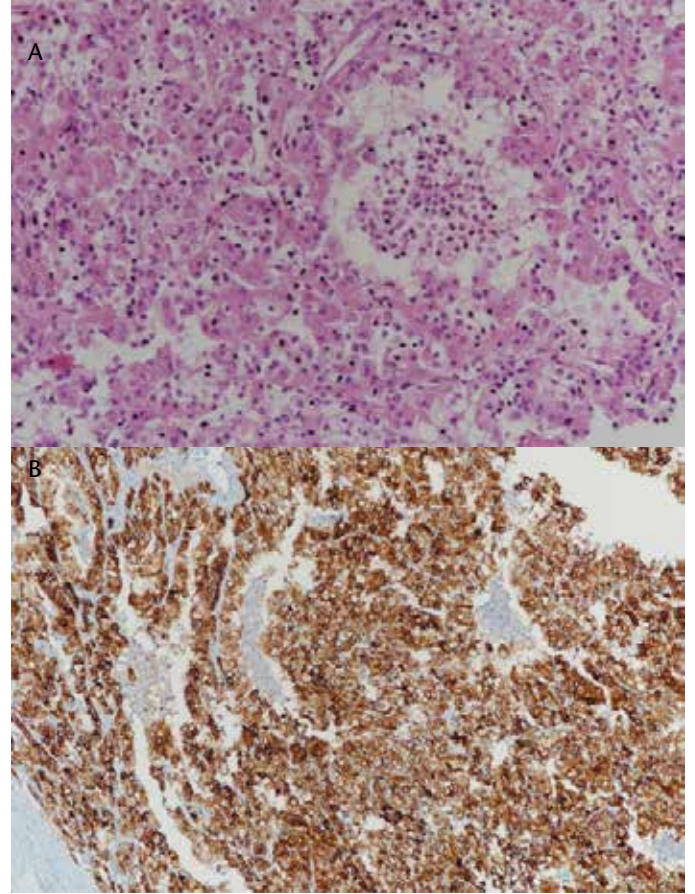
Resim 1. A) TFE3 translokasyon karsinom; Berrak hücreler ve tübülöpapiller yapılarla karakterize tümörde, B) TFE3 nükleer boyanması taniya yardımcıdır

Bu tümörde berrak hücreli görünmesine rağmen sitokeratin 7 boyanması gösterir. Berrak hücreli BHK belirgin sitokeratin 7 boyanması göstermemelidir. Ayrıca tipik papiller tümörlerden farklı olarak CD10, RCCma ve AMACR boyanması da içermez. PAX8 ile boyanır. Karbonik anhidraz ile güçlü boyanması karakteristikdir. Genetik özellikler hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Papiller BHK'daki gibi kromozom 7 kazanımı ve kromozom Y kaybı tanımlanmamış olup, VHL mutasyonu ve 3p25 kromozom bölgesi kaybı da bulunmamıştır.

Kalıtıl Leyomyomatozis Sendrom İlişkili Böbrek Hücreli Karsinom

İlk olarak 1973'lerde tanımlanan uterus ve deri leiomyomları ile birlikte böbrek tümörü birlikteliği, 2001 yılında fumarat hidrataz (FH) genindeki mutasyon değişiklikleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu genin aktivitesindeki azalma ile fumarat düzey artışı, vasküler endotelial büyüme faktöründe (VEBF) artış ile birliktedir. Otozomal dominant kalıtımı olan tabloda FH gen değişikliği kısmi veya tam delesyonlar ile birliktedir.

Bu olgulardaki BHK'lar sıklıkla tek ve karakteristik olarak papiller veya tübülöpapiller morfolojide olup, tip 2 papiller tümör özellikleri bulunmaktadır. Tümörlerde ara sıra solid, kribriform, kistik özellikler bulunabilir (35,37,38,39,40). Karakteristik özellik tümör nükleuslarında yalancı stratifikasyon ve belirgin eozinofilik



Resim 2. TFEB translokasyon karsinom; A) Solid eozinofilik sitoplazma özellikli tümörde, B) Katepsin K yapılamadığında melan A boyanması taniya yardımcıdır

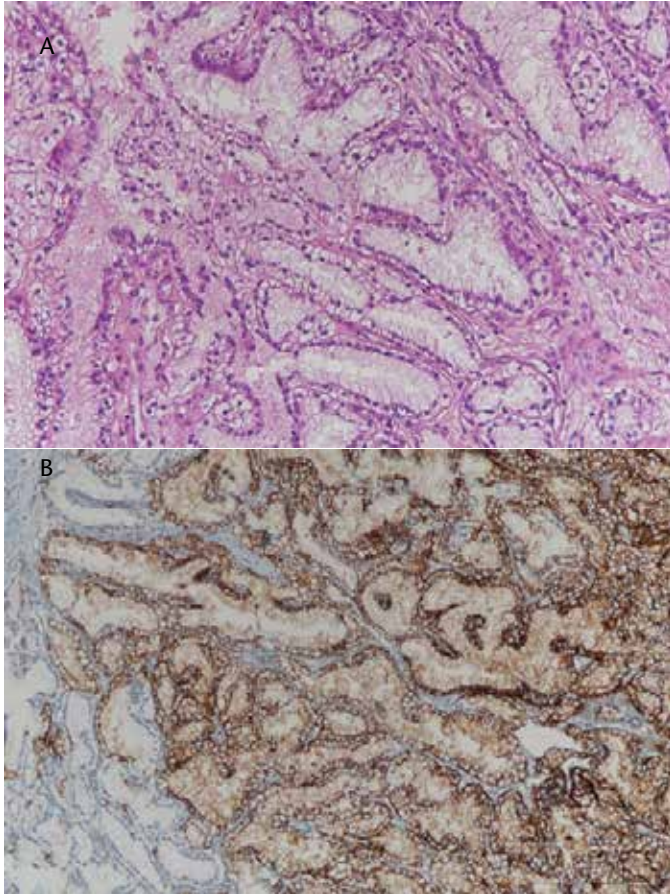
nükleolus ile grade 3 nükleer özelliklerdir. Nükleolus çevresinde boşluk ile birlikte sitomegalo virüs enfeksiyonu nükleer özelliklerini çağrıştırabilir. Bu nükleer özellikler hastalardaki leyomiyomlarda da bulunabilir.

Bu tümörler papiller tümörler gibi CD10 ile boyanırken, sitokeratin 7 ve RCC ile boyanmaz AMACR fokal boyanabilir veya boyanmaz. Bu olgularda 2SC immün boyanması tanısal olarak tanımlanmıştır. Hücre içindeki fumarat birikimini gösterir ve nükleer sitoplazmik boyanma ile birliktedir (37).

Bu tümörler kötü prognoza sahip olarak tanımlanmıştır. Leyomiyom olmayan olgularda mutasyon çalışılması gerekmektedir. FH mutasyonu bulunanlarda renal karsinom riski bulunur, ailelerin %2-50'sinde BHK görülebilir. Olgularda 11 yaşa inen erken tümörler tanımlanmıştır. Bu nedenle mutasyonlu olgularda 20 yaş sonrasında önerilen tarama 10 yaştan itibaren ultrason, 16-18 yaş sonrası ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme olarak değiştirilmiştir (2,3,40,41).

Tübülokistik Böbrek Hücreli Karsinom

Toplayıcı duktus karsinomunun düşük dereceli formu kabul edilen tümörde tanı anında bulgu yoktur. Görüntüleme yöntemleriyle Bosniak 3-4 olarak tanımlanan komplike kistik kitler olarak saptanırlar.



Resim 3. Berrak hücreli tübülo papiller renal hücreli karsinom; A) Berrak sitoplazmalar ve apikal yerleşimli nükleuslar ile dikkat çekicidir. B) Sitokeratin 7 ve karbonik anhidraz IX pozitifliği tanıda yardımcıdır

Mikroskobik olarak küçük orta çapta ve arada kistik tübüllerle karışık, sıkışık tübüller ve ince fibrovasküler septalı kistlerden oluşur (42,43,44,45). Olguların azında papiller BHK morfolojisi görülür. Epitel hücreleri küboidal veya kolumnar olup, belirgin nükleollü, büyük nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalıdır. Bu nükleer özellikler (derece III) tübülokistik karsinoma özgün olup yüksek dereceli tümör olarak düşünülmemelidir.

İmmünohistokimyasal özellikler papiller BHK ile benzerlik gösterir. Her ikisinde AMACR, RCCma, CD10 ile boyanır (42,43,44,45). Sitokeratin 7 boyanması ise fokaldır, olmayabilir. Moleküler düzeyde trisomi 17 ve 7 ile Y kromozom kaybı, papiller BHK'ya benzerlik gösterir (42).

Edinilmiş Kistik Hastalıkla Birlikte Böbrek Hücreli Karsinom

Edinilmiş kistik hastalıklı olgularda, edinilmiş kistik hastalıkla birlikte BHK tipik morfoloji olarak tanımlanmıştır. Günümüzde sadece son dönem böbrek hastalıklı olgularda en sık bulunan BHK'dır. Bu olgularda ayrıca papiller, berrak, kromofob ve berrak hücreli tübülopapiller BHK gibi diğer BHK morfolojileri de tanımlanmıştır (46,47,48).

Olgular sıklıkla son dönem böbrek hastalığı ve edinilmiş böbrek kistleriyle tanımlanır. Edinilmiş kistler genelde çok sayıda ve ünülöküldür. Kistler baskın olarak eozinofilik sitoplazmalı, büyük nükleus ve belirgin nükleollü hücreler ile döşelidir. Bu kistlerde genelde tek sıra olmasına rağmen çok tabakalılaşma ve papiller proliferasyon sıklıkla gözlenir. Proliferasyon olan olgularda kistler atipik kistler veya epitelyal proliferasyonlu kistler olarak adlandırılabilir.

Tümörler renal kist duvarında nodül şeklinde olabilir veya lümeni doldurur. Mikroskobik olarak alveoler solid görümlü olup, nodüler asiner, papiller alanlar olabilir. Tümör içi okzalat kristalleri ile birlikte eozinofilik sitoplazmalı kribriform yapılar tümöre karakterizedir. Son dönem böbrek hastalıklı olguların yaklaşık 3'te birinde rastlantısal görülür ve olguların yaklaşık yarısında edinilmiş kistik hastalık bulguları eşlik eder.

Tümörler immünohistokimyasal olarak CD10, RCCma ve AMACR ile boyanır, sitokeratin 7 ile genelde boyanmaz veya odakal boyanma görülebilir.

Genetik bulgular papiller ve berrak hücreli tübülo papiller BHK ile benzer olup 16, 1, 2, 3, 5, 6, 12 ve Y kromozomlarında da trisomiler bulunur.

Hibrit Onkositik/Kromofob Tümörler

Hibrit onkositik/kromofob tümörler (HOKT) tanımlaması, özgün olarak böbrek onkositom ve kromofob BHK özelliklerini taşıyan tümörler için kullanılmaktadır (49). Vancouver klasifikasyonunda kromofob BHK alt grubunda değerlendirilir.

HOKT, sporadik, böbrek onkositozisi veya Birt-Hogg-Dubé sendromu olan olgular olmak üzere 3 farklı grupta olabilir. Özgün klinik özellik Birt-Hogg-Dubé sendromundadır.

Mikroskobik olarak, solid alveoler paternde, hafif nükleer pleomorfizm içerebilen, onkositik sitoplazmalı hücreler tümörü oluşturur ve perinükleer halo, binükleasyon olabilir.

Tiroid Benzeri Folliküler Böbrek Hücreli Karsinom

Tiroid benzeri folliküler BHK, tiroid iyi diferansiye folliküler karsinomunu andıran BHK olarak tanımlanmıştır.

Mikroskobik olarak tipik kapsüllü ve yoğun kolloid benzeri materyal ile birlikte makro ve/veya mikrofolliküler yapısal

özellikleri taşıyan olgularda tanı konulmalıdır. Nükleuslar genellikle düzgün, yuvarlak ve iri nükleolle birlikte (nükleer derece 2 veya 3).

Sitokeratin 7, PAX2 ve PAX8 boyanması tanımlanan olgularda, TTF-1 ve tiroglobülin boyanmaması beklenir.

Süksinat Dehidrogenaz B Mutasyonu ile Birlikte Böbrek Hücreli Karsinom

Süksinat dehidrogenaz B (SDHB) mutasyonu ile birlikte tanımlanan BHK'lar, feokromositoma/paraganglioma sendromu tip 4 (PGL4) ile birlikte. Bu sendrom; paraganglioma, feokromositoma, tip 2 gastrointestinal stromal tümörler ile birliktelik eğilimi taşır ve olguların yaklaşık %14'ünde böbrek neoplazisi gelişeceği tahmin edilmektedir.

Mikroskobik olarak tümörler genellikle kapsüllü ve sınırlıdır. Kompakt, eozinofilik, vakuol veya inklüzyonlar içeren poligonal sitoplazmalı, oval düşük dereceli nükleuslu (nükleer derece 2), tekdüze sitolojiye sahiptir. İçerisinde hapsolmuş böbrek tübüleri bulunabilir. Tümör içinde mast hücrelerinde belirginleşme tariflenmektedir.

Olgularda SDHB protein kaybı immünohistokimyasal olarak gösterilmelidir. Bu olgularda SDHA boyanması devam etmektedir. Hiç değilse odaksal PAX8 boyanması beklenmektedir. Sitokeratin 7'yi de içeren immünohistokimyasal boyamalar özgün değildir.

Anaplastik Lenfoma Kinaz Translokasyon Böbrek Hücreli Karsinom

Tanımlanan olgular genç yaşta ve orak hücre anemisi ile birlikte, bu nedenle medüller karsinomdan ayırım önemlidir. Tümör, sıklıkla intrasitoplazmik lümen içeren poligonal işi eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşmaktadır.

İmmünohistokimyasal olarak pan sitokeratin, PAX8 ve INI-1 boyanır. Anaplastik lenfoma kinaza (ALK) karşı antikorlar ALK+ anaplastik büyük hücreli lenfoma, enflamatuvar myofibroblastik tümör ve ALK+ büyük B hücreli lenfoma tanısında kullanılmaktadır. Akciğer ALK gen translokasyonlu olgularda immünohistokimyasal olarak 5A4, D3F3 ve D9E4 gibi yeni klonlar daha duyarlı olup bu olgularda da denenebilir.

Metanefrik Adenom

Metanefrik adenom, genellikle orta yaşta ve çocuklarda görülebilen nadir rastlantısal benign tümördür. Mikroskobik olarak sıkışık asini, tübüller, nadiren papiller ve kistik yapılarla karakterize hücreli bir tümördür (35). Dar sitoplazmalı yuvarlak nükleuslar ve nükleolü belirsiz küçük hücreler tümörü oluşturur. Morfoloji papiller BHK ve epitelyal Wilms tümörü ile karışabilir (35).

İmmünohistokimyasal incelemede WT-1 ve CD57 ile boyanma metanefrik adenom tanısında yardımcıdır. Papiller tip 1 tümörlerden ayırımında sitokeratin 7, EMA ve AMACR ile boyanmaması önem taşır (35).

BRAFV600E mutasyonları olguların %90'ında bulunur, bu immünohistokimyasal boyanma ile gösterilebilir (50,51). Tanımlanan immünohistokimyasal bulgularda uyumsuzluk varsa olgularda FISH analiz önerilmektedir.

Sonuç olarak; böbrek tümörlerinin Vancouver sınıflaması yeni tanı başlıkları ile daha önce klasifiye edilemeyen BHK yanı sıra immünohistokimya yapılmaması ile sık görülen berrak papiller

ve kromofob BHK gruplarına girmiş olabilecek tümörlerin yeni kendi başlıkları altında yer almalarını sağlamaktadır. Yeni tümörlerin bir kısmında tanıda TFE3, karbonik anhidraz, katepsin K, BRAFV600E, 2SC gibi immünohistokimyasal belirleyicilerin kullanımı önemli ve gereklidir. Bazı olgularda ise immünohistokimyasal bulgular yeterli olmadığından FISH gibi moleküler çalışmalar ile spesifik genetik özelliklerin saptanması (başta TFE3 olmak üzere TFE3, ALK gibi) gerekmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir. Çıkar Çatışması: Yazar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir. Finansal Destek: Çalışmam için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. 2004.
2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. Am J Surg Pathol 2013;37:1469-1489.
3. Delahunt B, Srigley JR. The evolving classification of renal cell neoplasia. Semin Diagn Pathol 2015;32:90-102.
4. Cheng L, Zhang S, MacLennan GT, et al. Molecular and cytogenetic insights into the pathogenesis, classification, differential diagnosis, and prognosis of renal epithelial neoplasms. Hum Pathol 2009;40:10-29.
5. Kuroda N, Tanaka A, Ohe C, Nagashima Y. Recent advances of immunohistochemistry for diagnosis of renal tumors. Pathol Int 2013;63:381-390.
6. Reuter VE, Argani P, Zhou M, et al. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the kidney tumors: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. Am J Surg Pathol 2014;38:35-49.
7. Shen SS, Truong LD, Scarpelli M, Lopez-Beltran A. Role of immunohistochemistry in diagnosing renal neoplasms: when is it really useful? Arch Pathol Lab Med 2012;136:410-417.
8. Skinnider BF, Amin MB. An immunohistochemical approach to the differential diagnosis of renal tumors. Semin Diagn Pathol 2005;22:51-68.
9. Şen S, B Sarsık, B, Şimşir A. Renal tümörlerde immünohistokimyasal belirleyiciler ve tümör dışı renal parankim bulguları. Türk Patoloji Dergisi 2010;26:120-129.
10. Truong LD, Shen SS. Immunohistochemical diagnosis of renal neoplasms. Arch Pathol Lab Med 2011;135:92-109.
11. Tan PH, Cheng L, Rioux-Leclercq N, et al. Renal tumors: diagnostic and prognostic biomarkers. Am J Surg Pathol 2013;37:1518-1531.
12. Lopez-Beltran A, Kirkali Z, Montironi R, et al. Unclassified renal cell carcinoma: a report of 56 cases. BJU Int 2012;110:786-793.
13. Şen S, Sarsık B. Sınıflandırılmayan böbrek tümörü ne demektir ve önemi nedir? Üroonkoloji Bülteni 2010;9:63-67.
14. Yıldız K. Böbrek tümörlerinin patolojik sınıflamasında güncel gelişmeler. Üroonkoloji Bülteni 2011;10:86-90.
15. Yıldız K. Nadir görülen böbrek tümörleri ve patolojisi. Üroonkoloji Bülteni 2012;11:246-251.
16. Yıldız K. Böbrek tümörlerinde moleküler sınıflandırma: tanı ve tedavide yeni olanaklar. Üroonkoloji Bülteni 2009;8:44-48.
17. Tuna B. Renal hücreli kanserlerin patolojisi ve moleküler biyoloji. Üroonkoloji Bülteni 2013;12:201-204.
18. Argani P. MiT family translocation renal cell carcinoma. Semin Diagn Pathol 2015;32:103-113.

19. Argani P, Olgac S, Tickoo SK, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1149-1160.
20. Argani P, Hicks J, De Marzo AM, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma (RCC): extended immunohistochemical profile emphasizing novel RCC markers. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1295-1303.
21. Green WM, Yonescu R, Morsberger L, et al. Utilization of a TFE3 break-apart FISH assay in a renal tumor consultation service. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1150-1163.
22. Rao Q, Williamson SR, Zhang S, et al. TFE3 break-apart FISH has a higher sensitivity for Xp11.2 translocation-associated renal cell carcinoma compared with TFE3 or cathepsin K immunohistochemical staining alone: expanding the morphologic spectrum. *Am J Surg Pathol* 2013;37:804-815.
23. Hayes M, Peckova K, Martinek P, et al. Molecular-genetic analysis is essential for accurate classification of renal carcinoma resembling Xp11.2 translocation carcinoma. *Virchows Arch* 2015;466:313-322.
24. Argani P, Yonescu R, Morsberger L, et al. Molecular confirmation of t(6;11)(p21;q12) renal cell carcinoma in archival paraffin-embedded material using a break-apart TFEB FISH assay expands its clinicopathologic spectrum. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1516-1526.
25. Smith NE, Illei PB, Allaf M, et al. t(6;11) renal cell carcinoma (RCC): expanded immunohistochemical profile emphasizing novel RCC markers and report of 10 new genetically confirmed cases. *Am J Surg Pathol* 2014;38:604-614.
26. Martignoni G, Pea M, Gobbo S, et al. Cathepsin-K immunoreactivity distinguishes MiTF/TFE family renal translocation carcinomas from other renal carcinomas. *Mod Pathol* 2009;22:1016-1022.
27. Rao Q, Liu B, Cheng L, et al. Renal cell carcinomas with t(6;11)(p21;q12): A clinicopathologic study emphasizing unusual morphology, novel alpha-TFEB gene fusion point, immunobiomarkers, and ultrastructural features, as well as detection of the gene fusion by fluorescence in situ hybridization. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1327-1338.
28. Zhou H, Zheng S, Truong LD, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma is the fourth most common histologic type of renal cell carcinoma in 290 consecutive nephrectomies for renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2014;45:59-64.
29. Alexiev BA, Thomas C, Zou YS. Clear cell papillary renal cell carcinoma with angiomatous stroma: a histological, immunohistochemical, and fluorescence in situ hybridization study. *Virchows Arch* 2014;464:709-716.
30. Aron M, Chang E, Herrera L, et al. Clear cell-papillary renal cell carcinoma of the kidney not associated with end-stage renal disease: clinicopathologic correlation with expanded immunophenotypic and molecular characterization of a large cohort with emphasis on relationship with renal angiomyoadenomatous tumor. *Am J Surg Pathol* 2015;39:873-888.
31. Aydin H, Chen L, Cheng L, et al. Clear cell tubulopapillary renal cell carcinoma: a study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1608-1621.
32. Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1239-1245.
33. Martignoni G, Brunelli M, Segala D, et al. Renal cell carcinoma with smooth muscle stroma lacks chromosome 3p and VHL alterations. *Mod Pathol* 2014;27:765-774.
34. Williamson SR, Eble JN, Cheng L, Grignon DJ. Clear cell papillary renal cell carcinoma: differential diagnosis and extended immunohistochemical profile. *Mod Pathol* 2013;26:697-708.
35. Deng FM, Kong MX, Zhou M. Papillary or pseudopapillary tumors of the kidney. *Semin Diagn Pathol* 2015;32:124-139.
36. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2006;30:141-153.
37. Chen YB, Brannon AR, Toubaji A, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome-associated renal cancer: recognition of the syndrome by pathologic features and the utility of detecting aberrant succination by immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* 2014;38:627-637.
38. Bardella C, El-Bahrawy M, Frizzell N, et al. Aberrant succination of proteins in fumarate hydratase-deficient mice and HLRCC patients is a robust biomarker of mutation status. *J Pathol* 2011;225:4-11.
39. Sanz-Ortega J, Vocke C, Stratton P, et al. Morphologic and molecular characteristics of uterine leiomyomas in hereditary leiomyomatosis and renal cancer (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol* 2013;37:74-80.
40. Smit DL, Mensenkamp AR, Badeloe S, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families referred for fumarate hydratase germline mutation analysis. *Clin Genet* 2011;79:49-59.
41. van Spaendonck-Zwarts KY, Badeloe S, Oosting SF, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer presenting as metastatic kidney cancer at 18 years of age: implications for surveillance. *Fam Cancer* 2012;11:123-129.
42. Zhou M, Yang XJ, Lopez JL, et al. Renal tubulocystic carcinoma is closely related to papillary renal cell carcinoma: implications for pathologic classification. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1840-1849.
43. Alexiev BA, Drachenberg CB. Tubulocystic carcinoma of the kidney: a histologic, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Virchows Arch* 2013;462:575-581.
44. Amin MB, MacLennan GT, Gupta R, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic analysis of 31 cases of a distinctive rare subtype of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:384-392.
45. Azoulay S, Vieillefond A, Paraf F, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: a new entity among renal tumors. *Virchows Arch* 2007;451:905-909.
46. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2006;30:141-153.
47. Kuroda N, Shiotsu T, Kawada C, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma and clear cell renal cell carcinoma arising in acquired cystic disease of the kidney: an immunohistochemical and genetic study. *Ann Diagn Pathol* 2011;15:282-285.
48. Bhatnagar R, Alexiev BA. Renal-cell carcinomas in end-stage kidneys: a clinicopathological study with emphasis on clear-cell papillary renal-cell carcinoma and acquired cystic kidney disease-associated carcinoma. *Int J Surg Pathol* 2012;20:19-28.
49. Fleming S. Distal nephron neoplasms. *Semin Diagn Pathol* 2015;32:114-123.
50. Kinney SN, Eble JN, Hes O, et al. Metanephric adenoma: the utility of immunohistochemical and cytogenetic analyses in differential diagnosis, including solid variant papillary renal cell carcinoma and epithelial-predominant nephroblastoma. *Mod Pathol* 2015;28:1236-1248.
51. Udager AM, Pan J, Magers MJ, et al. Molecular and immunohistochemical characterization reveals novel BRAF mutations in metanephric adenoma. *Am J Surg Pathol* 2015;39:549-557.



Renal Tümörlerde Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği 2012 Vancouver Konsensus Toplantısı Önerileri

Recommendations from the 2012 International Society of Urological Pathology Vancouver Consensus Conference on Renal Tumors

Dr. Ayşe Ayşim Özağarı

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği 'International Society of Urological Pathology' (ISUP) 2012 Vancouver konsensus toplantısında renal tümörlerin sınıflandırılması, derecelendirilmesi, prognostik parametreler, örneklem ve evreleme ve renal tümörlerde belirteçler konusunda öneriler yapılmıştır. Tübülökistik renal hücreli karsinom (RHK), edinilmiş kistik hastalık ilişkili RHK, berrak hücreli (tübulo) papiller RHK, mikroftalmi transkripsiyon faktörü ailesi translokasyon karsinomu ve herediter leiomyomatozis RHK sendromu ile ilişkili RHK yeni tümör antiteleri olarak kabul edilmiştir. Tiroid benzeri folliküler RHK, süksinat dehidrogenaz B eksikliği ile ilişkili RHK ve anaplastik lenfoma kinaz translokasyon karsinomu ise geliştirilen/geçici antiteler arasında yer almıştır. Mevcut olan renal tümör kategorilerinde de bazı düzenlemeler yapılmıştır. ISUP derecelendirme sistemi adıyla yeni bir derecelendirme sistemi kabul edilmiştir. Tümör tipi, sarkomatoid ve rabdoit diferansiyasyon ve nekroz önemli prognostik parametreler olarak belirlenmiştir. Materyallerin örnekleme konusunda kılavuzlar oluşturulmuş, renal sinüs invazyonu kriterleri netleştirilmiştir. Renal tümörlerde diagnostik ve prognostik belirleyiciler de değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Renal tümör, sınıflama, derecelendirme, ISUP

Summary

The International Society of Urological Pathology (ISUP) 2012 Vancouver consensus conference made recommendations on the classification, grading, prognostic parameters, handling and staging, and biomarkers of renal tumors. Tubulocystic renal cell carcinoma (RCC), acquired cystic disease associated RCC, clear cell (tubulo) papillary RCC, microphthalmia transcription factor family translocation RCC and hereditary leiomyomatosis RCC syndrome associated RCC were recognized as new tumor entities. Thyroid-like follicular RCC, succinate dehydrogenase B deficiency associated RCC and anaplastic lymphoma kinase translocation RCC were considered as emerging/provisional entities. Some modifications in existing renal tumor categories were also made. A new grading system called ISUP grading system was accepted. Tumor morphotype, sarcomatoid and rhabdoid differentiation, and tumor necrosis were identified as prognostic parameters for RCC. Consensus guidelines were formulated for specimen handling, and renal sinus invasion criteria were clarified. The role of diagnostic and prognostic biomarkers in the diagnosis of renal tumors was also considered.

Keywords: Renal tumor, classification, grade, ISUP

GİRİŞ

Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği 'International Society of Urological Pathology' (ISUP) ürolojik patoloji alanında uluslararası referans organizasyonudur ve önceki yıllarda mesane tümörleri sınıflaması, prostatik karsinomda Gleason derecelendirmesi ve radikal prostatektomi materyallerinin örnekleme ve evrelendirilmesi konularında konsensus toplantıları düzenleyerek kılavuzlar yayınlamıştır (1).

2012 yılında da Vancouver'da renal tümörlerde güncel sınıflama; renal hücreli karsinomlarda (RHK) prognostik faktörler ve derecelendirme; materyallerin örnekleme ve evrelendirilmesi ve diagnostik ve prognostik belirleyiciler konularının değerlendirildiği bir konsensus toplantısı yapılmıştır (2,3,4,5).

Daha önceki ISUP konsensus toplantılarında da yapıldığı gibi, bir üst komite tarafından belirlenen ana konularda oluşturulan çalışma grupları, ayrıntılı literatür değerlendirmesi sonucunda tartışmalı konuları içeren bir anket hazırlamışlardır. Çoktan seçmeli 87 sorudan oluşan bu anket ISUP üyelerine gönderilmiş ve 206 üye tarafından cevaplandırılmıştır. Ankete cevap veren üyeler konsensus toplantısına davet edilmiş ve toplantı 17 Mart 2012'de Vancouver, Kanada'da 29 ülkeden 133 üyenin katılımıyla yapılmıştır (6,7,8).

Dört ayrı bölüm halinde gerçekleştirilen toplantıda her çalışma grubunun literatür verilerini ve anket sonuçlarını sunmasının ardından elektronik oylama yapılmış ve üyelerin %65'inin onayladığı maddeler konsensus olarak kabul edilmiştir. Toplam 63 sorudan 42'sinde (%67) konsensus sağlanmıştır (6).

Renal Tümörlerde Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği Vancouver Sınıflaması

Konsensus toplantısı sırasında önerilen 8 antiteden 5'inin yeni sınıflamaya dahil edilmesi kabul görmüş, diğer 3 tümör yeni ve gelişmekte olan antiteler kategorisinde yer almıştır. Ayrıca 2004 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) renal tümör sınıflamasında yer alan tümör kategorilerinde de bazı düzenlemeler yapılması önerilmiştir (Tablo 1).

Önerilen Yeni Renal Epitelyal Tümörler

Tübülökistik RHK daha önce farklı terimlerle adlandırılmakta ve toplayıcı duktus karsinomunun düşük dereceli varyantı olarak kabul edilmekteydi. Makroskopik olarak iyi sınırlı bir tümör olup sıvı ile dolu, kompleks multiloküler kistler içerirler. Mikroskopik olarak farklı çaplarda tübül yapıları ve kistler izlenir. Tümör hücreleri eozinofilik sitoplazmalıdır ve büyük düzensiz nükleuslara ve belirgin nükleollere sahiptir. Toplayıcı duktus kaynaklı oldukları düşünülmeyle birlikte papiller RHK'lara benzer gen ekspresyonları bildirilmiştir. Metastaz bildirilen olgular mevcuttur ancak tümörlerin büyük bölümü tanı anında düşük evrededir (pT1, pT2) ve prognozları iyidir (9,10).

Son dönem böbrek hastalığı ve özellikle de edinilmiş kistik hastalık gelişen hastalarda farklı RHK tipleri gelişebilmektedir. Edinilmiş kistik hastalık ilişkili RHK karakteristik olarak bu hastalarda görülen ve insidansı uzun dönem dializ ile artan bir tümördür. Tümör kribriform/kalbur benzeri yapılar oluşturan eozinofilik sitoplazmalı hücreler ve intratümöral oksalat kristalleri ile karakterizedir. Hastalar kronik böbrek hastalığı nedeniyle takip edildiklerinden genellikle erken evrede tanı alırlar, bununla birlikte tüm evreler için diğer RHK alt tiplerine göre daha agresif davranış gösterdikleri bildirilmektedir (11,12).

Berrak hücreli (tübülo) papiller RHK hem sporadik olarak hem de son dönem böbrek hastalığı ile ilişkili olarak görülebilir. İyi sınırlı ve genellikle kapsüllü tümörlerdir. Histolojik olarak tübüler, kistik ve papiller patern gösterebilirler. Nükleusların hücre bazalından uzakta ve lineer dizilim göstermesi tipik bir bulgudur. Sitokeratin 7 (SK7), karbonik anhidraz IX (CA-IX), yüksek moleküler ağırlıklı SK pozitifliği ve CD10, alpha-methylacyl-CoA racemase (AMACR) negatifliği ile karakterize kendine özgü bir immünohistokimyasal profili vardır. Tanı hem

morfolojik hem de immünohistokimyasal özellikleri ile konur. Benzer morfoloji ve immün fenotip gösteren ancak belirgin düz kas stroması içeren ve renal anjiomyoadenomatöz tümör olarak adlandırılan tümörler ile diffüz SK7 pozitifliği gösteren berrak hücreli RHK olarak değerlendirilen tümörler, berrak hücreli (tübülo) papiller RHK'nın morfolojik spektrumunda yer almaktadır (13,14,15,16).

Xp11 translokasyon karsinomu 2004 DSÖ sınıflamasında yer alan bir antitedir. Xp11.2 loküsündeki TFE3 transkripsiyon faktörü geninde tutulum söz konusudur. Bazı translokasyon karsinomları ise alfa-TFEB gen füzyonu gösterirler ve t(6,11) translokasyon karsinomu olarak adlandırılırlar. Toplantıda Xp11 translokasyon karsinomu yanı sıra t(6,11) translokasyon karsinomunun da mikroftalmi transkripsiyon faktörü (MiT) ailesi translokasyon karsinomu kategorisi altında yer alması konusunda konsensus sağlanmıştır. t(6,11) translokasyon karsinomları genellikle genç erişkinlerde görülür ve farklı morfolojik patern gösterebilirler. En tipik patern büyük ve küçük epitelioid hücrelerin oluşturduğu bifazik paterndir. Küçük epitelioid hücreler bazal membran materyali çevresinde rozetler oluştururlar. Melanositik antijenlerle pozitiflik gösteren bu tümörler epitelyal belirleyiciler ile nadiren boyanırlar. Davranışları henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte bildirilen 30 olgunun 3'ünde metastatik hastalık saptanmıştır (17,18).

Hereditör leiomyomatozis RHK sendromu ile ilişkili RHK, 2004 DSÖ sınıflamasında tip 2 papiller RHK'nın hereditör formu olarak yer almaktaydı. Bu tümörler artık karakteristik morfolojiye sahip ayrı bir antite olarak kabul edilmektedir. Hereditör leiomyomatozis RHK sendromu otozomal dominant geçişli ve fumarat hidrataz geninde germline mutasyon ile ilişkili bir sendromdur. Bu sendrom deride ve uterusu multipl leiomyom varlığı ile karakterize olup olguların 1/3'ünde RHK gelişir. Renal tümörler papiller, alveoler, solid ya da tübüler yapıda olabilirler. Karakteristik olarak periferik berrak halo içeren, belirgin eozinofilik nükleollü büyük nükleuslara sahiptirler. Bu tümörler agresif davranış gösterirler ve diğer hereditör RHK'lara göre prognozları daha kötüdür. Tümör boyutu küçük (<3 cm) olsa dahi yakın takip ve erken cerrahi girişim uygulanmakta, aile bireylerinin de takibi gerekmektedir (19).

Geliştirilen/Geçici Antiteler

Tiroid benzeri folliküler RHK tiroidin iyi diferansiye folliküler karsinomunu andıran, makroskopik olarak sarımsı kahverengi, homojen ve iyi sınırlı bir tümördür. Mikroskopik olarak kolloid benzeri eozinofilik materyal içeren farklı çaplarda folliküler yapılar görülür. Tiroglobulin ve TTF-1 gibi tiroid folliküler hücre belirleyicileri negatiftir (20). Bildirilen olgu sayısının sınırlı olması ve folliküler paternin diğer benign ve malign tümörlerde de görülebilmesi nedeniyle geliştirilen/geçici antiteler kategorisinde yer almıştır.

Süksinat dehidrogenaz B (SDHB) mutasyonu ile ilişkili RHK'lar germline SDHB mutasyonu olan bireylerde görülür ve feokromositoma, paraganglioma ve tip 2 gastrointestinal stromal tümörler ile karakterize bir sendrom ile ilişkilidirler. Histolojik olarak eozinofilik poligonal hücrelerin oluşturduğu kompakt yuvalar izlenir. Sitoplazmada vakuoller ve dev mitokondrileri temsil eden soluk eozinofilik inklüzyonlar görülür (21,22). Bildirilen olgu sayısının azlığı, sınırlı takip ve tanısında yardımcı olan immünohistokimyasal SDHB proteini

Tablo 1. 2012 Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği Vancouver konsensus toplantısında önerilen yeni epitelyal tümörler ve geliştirilen/geçici antiteler (2)

Yeni epitelyal tümörler
Tübülökistik RHK
Edinilmiş kistik hastalık ile ilişkili RHK
Berrak hücreli (tübülo) papiller RHK
MiT ailesi translokasyon karsinomu
Hereditör leiomyomatozis RHK sendromu ile ilişkili RHK
Geliştirilen/Geçici Antiteler
Tiroid benzeri folliküler RHK
Süksinat dehidrogenaz B eksikliği ile ilişkili RHK
ALK translokasyon karsinomu
RHK: Renal hücreli karsinom ALK: Anaplastik lenfoma kinaz, MiT: Mikroftalmi transkripsiyon faktörü

kaybının değerlendirme kriterlerinin henüz net olmaması nedeniyle konsensus toplantısında geliştirilen/geçici antiteler arasına alınmıştır. Bununla birlikte zaman içerisinde bildirilen olgu sayısının artması ve özelliklerinin daha ayrıntılı olarak tanımlanması nedeniyle bu tümörün yeni DSÖ sınıflamasında yer alması beklenmektedir.

Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) translokasyon karsinomu ALK geni ile farklı genlerin (VCL, TPM3, EML4) füzyonu sonucu gelişen bir karsinomdur. İlk bildirilen 2 olguda geniş eozinofilik sitoplazmalı, poligonal ve içi hücreler, intrasitoplazmik lümenler görülmüş ancak daha sonra bildirilen olgularda farklı morfolojiler de saptanmıştır (23,24). Olgu sayısının azlığı nedeniyle henüz ayrı bir tümör olarak kabul edilmemiştir.

Dünya Sağlık Örgütü 2004 Sınıflamasında Yer Alan Tümörlerde Yeni Kavramlar ve Düzenlemeler

DSÖ 2004 sınıflamasında ayrı bir antite olarak yer alan multiloküler berrak hücreli RHK, yeni sınıflamada ismi değiştirilerek berrak hücreli RHK başlığı altına alınmıştır. Bu tümörler berrak hücrelerle dşöseli multipl kistlerden oluşur. Çok sayıda olguyu kapsayan uzun süreli takiplerde prognozun çok iyi olduğu ve metastatik hastalık ya da tümöre bağlı ölüm görülmediği saptanmıştır (25,26). Bu nedenle bu tümörlerin düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik renal hücreli neoplazi olarak adlandırılması konusunda görüş birliği sağlanmıştır.

Papiller RHK, berrak hücreli RHK'dan sonra ikinci sıklıkta görülen RHK tipidir. Morfolojik, immünohistokimyasal ve genetik olarak farklılıklar gösteren iki tipi tanımlanmıştır (27). Konferans öncesindeki ankette katılımcıların %59'u bu tümörleri tip 1 ve 2 olarak sınıfladıklarını, %10'u ise onkositik papiller RHK'ya da tip 3 adı altında sınıflamaya dahil ettiklerini bildirmişlerdir. Konsensus toplantısında papiller RHK'ların tip 1 ve tip 2 olarak sınıflandırılmaları kabul edilmiş, onkositik papiller RHK spesifik bir alt tip olarak kabul edilmemiştir.

Hibrid onkositik/kromofob tümörler kromofob RHK ve renal onkositomların morfolojik özelliklerini taşıyan hücrelerin karışımından oluşan tümörler olarak tanımlanırlar. Bu tümörler, sporadik olarak, renal onkositozis ile birlikte ya da Birt-Hogg-Dubé sendromlu hastalarda görülürler (28,29,30). Konsensus toplantısında hibrid onkositik/kromofob tümör, kromofob RHK'nın alt kategorisi olarak kabul edilmiş, bazı katılımcılar malignite potansiyeli belirsiz onkositik neoplazi tanımlamasını tercih ettiklerini belirtmişlerdir.

Epiteloid morfoloji gösteren anjiomyolipomların (AML), atipi gösteren epiteloid AML ve atipi göstermeyen epiteloid AML olarak ayrılması konusunda konsensus sağlanmıştır. Ayrıca epiteloid AML'lerin metastaz, nekroz, boyut (>7 cm), ekstrarenal yayılım, renal ven infiltrasyonu ve karsinom benzeri büyüme

paterni kriterlerine dayanılarak malign davranış açısından düşük, intermedier ya da yüksek riskli gruplara ayrılması konusunda konsensusa yakın (%64) bir görüş birliği sağlanmıştır.

Mikst epitelyal ve stromal tümör ve kistik nefroma hem stromal hem de epitelyal komponent içeren benign tümörlerdir. 2004 DSÖ sınıflamasında bu tümörler ayrı antiteler olarak yer almaktadır. Klinik prezentasyon, morfoloji, immünohistokimyasal ve genetik özelliklerinin benzerliği nedeniyle bu tümörlerin aynı neoplazmin varyantları olduğu kabul edilmiştir.

Daha önce mikst mezenkimal ve epitelyal tümörler grubunda yer alan primer renal sinovyal sarkom mezenkimal tümörler kategorisine alınmıştır.

Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği Derecelendirme Sistemi ve Diğer Prognostik Parametreler

Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği Derecelendirme Sistemi
RHK'ların derecelendirilmesinde yapısal, sitoplazmik ve/veya nükleer özelliklere dayanan bir çok derecelendirme sistemi önerilmiş olup bunlar içinde en yaygın olarak Fuhrman derecelendirme sistemi kullanılmaktadır. Bununla birlikte Fuhrman derecelendirme sisteminin prognostik değeri tartışmalıdır (31). Gözlemler arası tekrarlanabilirliğin düşük ya da orta derecede olduğu, pek çok çalışmada ancak veriler gruplandırıldığında prognostik fark saptandığı bildirilmektedir. Fuhrman derecelendirme sistemi, ilk 3 derecesi nükleus boyutu, nükleus şekli ve nükleol belirginliğine dayanan 4'lü bir derecelendirme sistemidir. Son yıllardaki çalışmalar berrak hücreli RHK ve papiller RHK'da yalnızca nükleol belirginliğinin değerlendirilmesine dayanan sistemin Fuhrman sistemine göre tümör davranışını belirlemede daha üstün olduğunu göstermektedir (32,33). Ayrıca sarkomatoid ve rabdoid morfolojili alanların varlığı bütün tümör tiplerinde tümör dediferansiyasyonunu göstermektedir. Bunlara dayanarak oluşturulan ISUP derecelendirme sisteminde derece 1-3 tümörler nükleol belirginliğine göre derecelendirilmekte, derece 4 tümörler ise sarkomatoid ve/veya rabdoid morfoloji ve/veya tümör dev hücreleri içeren ya da belirgin nükleer pleomorfizm gösteren tümörler olarak tanımlanmaktadır (Tablo 2). ISUP derecelendirme sisteminin berrak hücreli RHK ve papiller RHK için kullanılabileceği konusunda konsensus sağlanmıştır. Kromofob RHK'larda derecelendirmenin prognostik değeri kanıtlanmadığından bu tümörlerde derecelendirme yapılmaması gerektiği kabul görmüştür.

Diğer Prognostik Parametreler

RHK'larda tümör tipinin prognostik açıdan önemli olduğu ve tüm evreler için papiller ve kromofob RHK'larda prognozun berrak hücreli RHK'ya göre daha iyi olduğu kabul edilmiştir. Ayrıca toplayıcı duktus karsinomunda prognozun kötü, berrak hücreli (tübulo) papiller karsinomda ise prognozun çok iyi

Tablo 2. Renal hücreli karsinomda Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği derecelendirme sistemi (3,7)

ISUP Derece 1 tümör hücrelerinde x400 büyütmede (x40 obj.) nükleol görülüyor ya da küçük ve bazofilik
ISUP Derece 2 tümör hücrelerinde nükleoller x400 büyütmede (x40 obj.) görülebiliyor ancak x100 büyütmede (x10) belirgin değil
ISUP Derece 3 tümör hücrelerinin nükleolleri eozinofilik ve x100 büyütmede (x10 obj.) görülebiliyor
ISUP Derece 4 belirgin nükleer pleomorfizm, kromatin kümelenmesi ve/veya tümör dev hücresi varlığı ve/veya herhangi bir oranda sarkomatoid-rabdoid diferansiyasyon
ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (International Society of Urological Pathology)

olduğu konusunda konsensus sağlanmıştır. Tip 1 papiller RHK'nın prognozunu tip 2'ye göre daha iyi olduğu da kabul edilmiştir. Sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon gösteren tümörlerde rekürrens ve metastaz oranının fazla olduğu ve bu tümörlerde orijinal tümör tipinin de raporda belirtilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Son çalışmalar RHK'larda koagülatif tümör nekrozunun prognostik önemi olduğunu ortaya koymaktadır (34,35). Makroskopik ve mikroskopik tümör nekrozunun ve nekroz oranının raporlarda yer alması gerektiği konusunda da görüş birliği sağlanmıştır.

Mikrovasküler invazyon (mikroskopik venöz invazyon) katılımcıların çoğu tarafından tümöre komşu renal parankim ya da tümör psödokapsülü içerisindeki küçük damarların içinde görülen tümör olarak tanımlanmıştır (3). Toplantıda mikrovasküler invazyonun prognostik faktörlere eklenmesi için yeterli veri olmadığı ve evrelemeye henüz dahil edilmemesi konusunda konsensus sağlanmıştır. Ancak katılımcıların çoğu mikrovasküler invazyonu, potansiyel prognostik parametre olarak, rapor ettiklerini bildirmişlerdir.

Materyallerin Örneklenmesi ve Evreleme

Konsensus toplantısında nefrektomi materyallerinin örneklenmesi konusunda da bir kılavuz oluşturulmuştur. Tümör boyutunun her santimetresi için bir örnek alınması (en az 3 örnek), multipl tümörlerde ise en büyük boyuttaki 5 tümörün örneklenmesi konusunda konsensus sağlanmıştır.

Tümör perirenal yağlı doku ile temas ettiğinde ya da düzensiz dilsel uzantılar şeklinde perirenal dokulara uzanım gösterdiğinde bunun perirenal yağlı doku invazyonu olarak raporlanması gerektiği vurgulanmıştır. Ayrıca tümör renal sinüsteki yağlı doku ya da bu alandaki gevşek bağ dokusu ile direkt temas gösterdiğinde ya da renal sinüste herhangi bir boyuttaki endotel ile dōşeli boşluklara infiltre olduğunda bunun renal sinüs invazyonu olarak kabul edilmesi ve pT3a olarak evrelendirilmesi gerektiği konusunda görüş birliğine varılmıştır. Renal sinüs invazyonu, makroskopik incelemede kesin olarak belirlenemiyorsa, tümör-renal sinüs geçiş alanından en az 3 örnek alınması gerektiği kabul edilmiştir.

Renal ven cerrahi sınır pozitifliği için mikroskopik olarak bu alanda tümör adezyonunun görülmesi gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca radikal nefrektomi materyallerinde %10'dan daha az oranda lenf nodu saptanabilmesine rağmen materyallerin bu açıdan da değerlendirilmesi gerektiği ve bunun için renal hilustaki yağlı dokunun incelenmesinin yeterli olduğu vurgulanmıştır.

Diagnostik ve Prognostik Belirleyiciler

RHK'larda tümör tipinin belirlenmesinde rutin hematoksilen ve eozin boyalı kesitlerin değerlendirilmesi genellikle yeterli olmakla birlikte komplike olgularda immünohistokimyasal belirleyiciler çoğunlukla yardımcı olmaktadır. RHK'ların ana tiplerinde (berrak hücreli, papiller, kromofob RHK ve toplayıcı duktus karsinomu) her tümörün tipik immün profili vardır ve bu tümörler için immünohistokimya tanı koymada yararlı olur. İmmünohistokimyasal boyalar benign ve malign tümörlerin ayırımında, tümör benzeri lezyonların belirlenmesinde ve metastatik orijinli renal tümörlerin saptanmasında da kullanılabilir (6).

Konsensus toplantısında katılımcıların %87'si renal tümörlerde tip belirlemek için bazen immünohistokimyaya başvurduklarını ve genellikle 2 ya da 3 belirleyiciden oluşan bir panelin tanıda yardımcı olduğunu belirtmişlerdir.

İmmünohistokimyasal çalışmaların renal onkositom-kromofob RHK, berrak hücreli RHK-kromofob RHK, epiteloïd AML-RHK, tip 1 papiller RHK-metanefrik adenom, TFE3 ve TFEB translokasyon karsinomları-berrak hücreli RHK ve toplayıcı duktus karsinomu-yüksek dereceli ürotelyal karsinom ayırımında tanılal öneminin olduğu kabul edilmiştir.

Renal tümörlerin tanısında immünohistokimyasal belirleyiciler yanı sıra genetik çalışmaların rolü de değerlendirilmiş ve rutin klinik uygulamalarda bu çalışmaların değerinin sınırlı olduğu kabul edilmiştir. Morfolojik olarak translokasyon karsinomu düşünüldüğünde ya da hasta 30 yaşın altındaysa tanı için floresan in situ hibridizasyon FISH yapılması gerekliliği konusunda konsensus sağlanmıştır.

Ayrırcı tanıda genetik çalışmaların uygulanabileceği diğere tümörler müsünöz tübüler ve içsi hücreli karsinom-sarkomatoid alanlar içeren berrak hücreli RHK ve berrak hücreli (tübülo) papiller RHK-berrak hücreli ya da papiller RHK'lardır (5).

Sonuç olarak; 2012 ISUP Vancouver konsensus toplantısında renal tümörlerin yeni sınıflaması, mevcut sınıflamada değişiklik önerileri, yeni derecelendirme sistemi, prognostik parametreler, materyallerin örneklenmesi ve evrelenmesi ile diagnostik ve prognostik belirleyiciler konularında değerlendirmeler yapılmış ve önemli kararlar alınmıştır. Bu kararlar yakın zamanda yayınlanması beklenen DSÖ 'Genitoüriner Sistem Tümörleri' kitabında renal tümörler bölümünün temelini oluşturacaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir. Finansal Destek: Çalışmam için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Delahunt B, Srigley JR, Montironi R, Egevad L. Urological pathology comes of age. *Pathology* 2012;44:389-390.
2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1469-1489.
3. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading classification for RCC and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1490-1504.
4. Trpkov K, Grignon DJ, Bonsib SM, et al. Handling and staging of RCC: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference Recommendations. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1505-1517.
5. Tan PH, Cheng L, Rioux-Leclercq N, et al. Renal tumors: diagnostic and prognostic biomarkers. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1518-1531.
6. Delahunt B, Srigley JR, Montironi R, Egevad L. Advances in renal neoplasia: recommendations from the 2012 International Society of Urologic Pathology Consensus Conference. *Urology* 2014;83:969-974.
7. Delahunt B, Srigley JR, Egevad L, Montironi R. International Society of Urologic Pathology grading and other prognostic factors for renal neoplasia. *Eur Urol* 2014;66:795-798.
8. Delahunt B, Egevad L, Montironi R, Srigley JR. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on renal neoplasia: rationale and organization. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1463-1468.

9. Azoulay S, Vieillefond A, Paraf F, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: a new entity among renal tumors. *Virchows Arch* 2007;451:905-909.
10. Amin MB, MacLennan GT, Gupta R, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic analysis of 31 cases of a distinctive rare subtype of RCC. *Am J Surg Pathol* 2009;33:384-392.
11. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2006;30:141-153.
12. Sassa N, Hattori R, Tsuzuki T, et al. RCCs in haemodialysis patients: does haemodialysis duration influence pathological cell types and prognosis? *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1677-1682.
13. Aydin H, Chen L, Cheng L, et al. Clear cell tubulopapillary RCC: a study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1608-1621.
14. Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, et al. Clear cell papillary RCC: a distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1239-1245.
15. Michal M, Hes O, Nemcova J, et al. Renal angiomyoadenomatous tumor: morphologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of a distinct entity. *Virchows Arch* 2009;454:89-99.
16. Mai KT, Kohler DM, Belanger EC, et al. Sporadic clear cell renal cell carcinoma with diffuse cytokeratin 7 immunoreactivity. *Pathology* 2008;40:481-486.
17. Argani P, Yonescu R, Morsberger L, et al. Molecular confirmation of t(6;11)(p21;q12) RCC in archival paraffin embedded-material using a break-apart TFEB FISH assay expands its clinicopathologic spectrum. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1516-1526.
18. Argani P, Olgac S, Tickoo SK, et al. Xp11 translocation RCC in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1149-1160.
19. Merino MJ, Torres-Cabala C, Pinto P, Linehan WM. The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and RCC (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1578-1585.
20. Amin MB, Gupta R, Ondrej H, et al. Primary thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: report of 6 cases of a histologically distinctive adult renal epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2009;33:393-400.
21. Gill AJ, Pachter NS, Chou A, et al. Renal tumors associated with germline SDHB mutations show distinctive morphology. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1578-1585.
22. Housley SL, Lindsay RS, Young B, et al. Renal carcinoma with giant mitochondria associated with germ-line mutation and somatic loss of the succinate dehydrogenase B gene. *Histopathology* 2010;56:401-410.
23. Debelenko LV, Raimondi SC, Daw N, et al. RCC with novel VCL-ALK fusion: new representative of ALK-associated tumor spectrum. *Mod Pathol* 2011;24:430-442.
24. Sukov WR, Hodge JC, Lohse CM, et al. ALK alterations in adult RCC: frequency, clinicopathologic features and outcome in a large series of consecutively treated patients. *Mod Pathol* 2012;25:1516-1525.
25. Halat S, Eble JN, Grignon DJ, et al. Multilocular cystic RCC is a subtype of clear cell RCC. *Mod Pathol* 2010;23:931-936.
26. Suzigan S, Lopez-Beltran A, Montironi R, et al. Multilocular cystic RCC: a report of 45 cases of a kidney tumor of low malignant potential. *Am J Clin Pathol* 2006;125:217-222.
27. Delahunt B, Eble JN. Papillary RCC: a histological and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* 1997;10:537-544.
28. Gobbo S, Eble JN, Delahunt B, et al. Renal cell neoplasms of oncocytosis have distinct morphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles. *Am J Surg Pathol* 2010;34:620-626.
29. Tickoo SK, Reuter VE, Amin MB, et al. Renal oncocytosis: a morphologic study of fourteen cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1094-1101.
30. Murakami T, Sano F, Huang Y, et al. Identification and characterization of Birt-Hogg-Dube associated renal carcinoma. *J Pathol* 2007;211:524-531.
31. Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of RCC. *Mod Pathol* 2009;22:24-36.
32. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, et al. Grading of clear cell RCC should be based upon nucleolar prominence. *Am J Surg Pathol* 2011;135:1134-1139.
33. Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR, et al. Nucleolar grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary RCC. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1091-1096.
34. Foria V, Surendra T, Poller DN. Prognostic relevance of extensive necrosis in RCC. *J Clin Pathol* 2005;58:39-43.
35. Delahunt B, McKenney JK, Lohse CM, et al. A novel grading system for clear cell RCC incorporating tumor necrosis. *Am J Surg Pathol* 2013;37:311-322.



Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Yüksek Risk Varlığında Cerrahi Yöntemler

Surgical Treatment Options for High Risk Patients with Benign Prostatic Hyperplasia

Dr. Eray Hasırcı, Dr. Ayhan Dirim, Dr. Hakan Özkardeş

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Benign prostat hiperplazisine (BPH) bağlı alt üriner sistem belirtileri hemen her erkeğin yaşamının bir bölümünde karşılaşılabileceği bir semptomlar bütünüdür. Günümüzde BPH tedavisi çoğu zaman medikal olarak başarıyla sağlanabilmektedir. Buna karşın bir grup hastada medikal tedaviye uyumsuzluk veya tedavi başarısızlığı gibi nedenlerle cerrahi tedavi kaçınılmaz hale gelebilmektedir. Yaşla birlikte sistemik hastalıkların görülme sıklığının artması, yüksek riskli hasta grubunda uygun cerrahi seçeneğini bulmayı güçleştirebilmektedir. Bu yazıda yüksek riskli BPH'li hasta grubunda standart transüretal prostat rezeksiyonuna ek olarak bipolar rezeksiyon, lazer prostatektomiler, mikrodalga termoterapi, etanol ablasyon ve radyofrekans ablasyon gibi farklı tedavi seçenekleri kıyaslanmaktadır. Uygulanan tedavi seçenekleri benzer sonuçlar sağlamış gibi görünse de yöntemler arası farklılık yan etkilerde gizlenmektedir. Yüksek riskli hasta grubunda cerrahin deneyimi, işlemin olası yan etkileri ve komorbiditelerin şiddetine göre hastaya göre en uygun yöntemin seçilmesi en doğru yol olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Benign prostat hiperplazisi, yüksek cerrahi riskli hasta, cerrahi tedavi

Summary

Lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia (BPH) are a complex symptoms that almost every man will somehow experience in some part of his life. Today, treatment of BPH can be successfully achieved in most of the cases. However, surgical therapies may become inevitable in a group of non-compliant patients or in those who have failed medical therapy. The increasing incidence of systemic diseases with age may cause difficulty in decision making for surgery in high-risk patients. In this review, different treatment options such as bipolar resection, laser prostatectomy, microwave thermotherapy, ethanol ablation and radiofrequency ablation in addition to conventional transurethral resection of prostate are compared in high risk patients with BPH. Although treatment options appear to achieve comparable outcome, differences between methods are hidden in side the effects. Choosing the most appropriate method for a particular high-risk case should be based on surgeon's experience, possible side effects of the procedure and severity of comorbidities.

Keywords: Benign prostatic hyperplasia, surgical high risk patient, surgical treatment

Giriş

Benign prostat hiperplazisi (BPH) nedeniyle oluşan yakınmalar yaşla birlikte artmakta ve yaşlı erkeklerin büyük bir çoğunluğunda görülmektedir. Asya ve Avrupa'da yapılan iki farklı prevalans çalışmasında kırklı yaşlardaki erkeklerdeki sıklık yaklaşık %15 iken, seksenli yaşlarda neredeyse %90'a ulaşmaktadır (1,2). Bu nedenledir ki BPH için uygulanan gerek medikal gerek cerrahi tedaviler tüm klinik pratiğimizde en sık karşılaştığımız prosedürlerdir. BPH ani sıkışma hissi, sık idrara çıkma, zayıf idrar akımı, idrar yaparken zorlanma ve idrar bitiminde mesanenin tam boşalmadığı hissi gibi can sıkıcı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile ilişkilidir. Bu semptomlar yaşam kalitesini fazlasıyla etkilemektedir. Belirtileri rahatsız edici olan veya mesane disfonksiyonu ya da renal yetmezlik gibi ileriye yönelik risk taşıyan hastalarda tedaviye sıklıkla medikal yöntemlerle başlanmakta ve az veya çok başarı sağlanmaktadır. Ancak istenmeyen yan etkiler, hasta uyumsuzluğu veya tedavi

başarısızlığı gibi nedenler girişimsel tedavileri gerekli hale getirebilmektedir.

Prostatın transüretal rezeksiyonu (TURP) uzun yıllardır BPH hastalarının cerrahi tedavisinde altın standart olma özelliğini korumaktadır. Dolayısıyla diğer tedavi seçenekleri etkinliğinin değerlendirilmesinde standart referans durumundadır. Transüretal rezeksiyon yapılan hastaların çoğunun semptom skorlarında düşüş olduğu ve maksimum idrar akım hızlarında (Qmax) önemli bir artış olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Buna rağmen TURP ile ilişkili komplikasyonlar, prostat dokusuna müdahale için çeşitli enerji kaynakları kullanarak alternatif yöntemlerin geliştirilmesinde her zaman cesaretlendirici olmuştur. Başlangıçta da belirtildiği gibi BPH özellikle yaşlı popülasyonda artan sıklıkla görülmektedir. Ne var ki yaşla birlikte görülen bu artış sadece BPH için geçerli değildir ve özellikle gelişmiş toplumlarda olmak üzere yaşla birlikte hipertansiyon, kardiyak aritmiler, koroner arter hastalıkları, diyabet, serebrovasküler hastalıklar, organ yetmezlikleri gibi kronik hastalıkların da

görülme sıklığı artmaktadır. Eşlik eden hastalıklar cerrahi girişimler için artmış risk anlamına gelmektedir.

Bu derlemede yüksek riskli BPH hastalarında uygulanan cerrahi tedavi seçenekleri operasyon süreleri, komplikasyonlar, kanama, transfüzyon ihtiyacı, hastanede kalış süreleri ve kateter çekilme süreleri açısından gözden geçirilmiştir.

Transüretal Rezeksiyon Teknikleri

Prostatın Transüretal Rezeksiyonu

Transüretal Prostat Rezeksiyonu prostat dokusunun sistematik şekilde mesane boynundan başlanarak veru montanuma kadar rezeksiyonudur. Çalışmaların çoğunda kanama riskinin TURP ile yüksek olduğu gösterilmiştir (3,4). Öte yandan bu durumun aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur (5). Descazeaud ve ark.'nın (4) çok merkezli, geniş serili ve literatürde tek olan çalışmasında antitrombotik tedavi alan ve almayan hastaların TURP sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmadaki hastaların %33'ünün varfarin, %23'ünün antitrombosit tedavi ve %1,5'inin de kombine tedavi kullandığı görülmektedir. Antitrombotik tedavi alan hastalarda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha fazla oranda mesanede pıhtı oluşması (%13 vs. %4,7), transfüzyon ihtiyacı (%1,9 vs %1), gecikmiş hematüri (%15 vs. %8,4), tromboembolik olaylar (%2,4 vs. %0,7) ve uzun yatış süreleri (6,4 vs. 4,7 gün) gözlemlendiği belirlenmiştir. Buna karşın Raj ve ark.'nın (5) 305 hastayı içeren retrospektif çalışmasında asetil salisilik asit kullanırken işleme alınan 3 hasta dışında, preoperatif antikoagülan tedavisi kesilip genellikle 3-5 gün içinde tekrar başlanan grupla (10/108 hasta), antikoagülan tedavi almayan grup (7/194 hasta) arasında postoperatif kanama oranlarında belirgin bir farklılık olmadığı gösterilmiştir.

Monopolar elektrokoterin kullanıldığı TURP (mTURP), uzun yıllar BPH cerrahi tedavisinin temel noktasını oluşturmuştur. Ancak bipolar TURP (bTURP) ilerleyen zamanlarda geleneksel mTURP'nin yerini almaya aday gibi görünmektedir. Monopolar ve bipolar TURP'yi kıyaslayan bir meta-analizde postprostatektomi sendromunun (risk oranı (RO); 0,12; %95 güven aralığı (GA); 0,05-0,31), pıhtı retansiyonunun (RO: 0,48; %95 GA: 0,30-0,77) ve transfüzyon ihtiyacının (RO: 0,53; %95 GA: 0,35-0,82) bTURP yapılan hastalarda anlamlı şekilde daha az olduğu gösterilmiştir (6). Çalışmaya dahil olan hastaların 1 veya daha fazla risk faktörüne (hidronefroz, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, serebral infarkt, solunum yetmezlikleri, anemi, diyabet, mesane tümörü ve 80 g üzeri prostat varlığı) sahip olduğu 70 yaş üzerindeki 329 hastayı içeren bir çalışmada hastaların bir kısmına mTURP (n=136) diğer kısmına bTURP (n=193) uygulanmıştır. Cerrahi öncesi hazırlık aşamasında hastalar Amerikan Anestezistler Derneği'nin (AAD) sınıflama sistemine göre değerlendirilmiş, 121 hasta (51 TURP, 70 bTURP) AAD 2, 208 hasta ise (85 mTURP, 123 bTURP) AAD 3 olarak değerlendirilmiştir. Operasyon öncesi ve sonrası değerler ile operasyona ait parametreler incelendiğinde iki cerrahi işlem arasında rezeke edilen doku miktarı açısından anlamlı fark görülmemiştir (mTURP: 43.3±1.5 g, bTURP: 41,5±15,6 g, p>0,05). Ancak operasyon süreleri (mTURP: 74±20,8 dakika, bTURP: 58,7±16,9 dakika, p<0,05); ameliyat sonrası mesane irrigasyon süreleri (mTURP: 2,6±1 gün, bTURP: 2±0,7 gün, p<0,05); kateterin çekilme süresi (mTURP: 4,6±1 gün, bTURP: 3,9±0,8 gün, p<0,05) ve tahmini kan kaybı (mTURP: 72,4±25,2 mL, bTURP: 42,6±19,5 mL, p<0,05) açısından bTURP istatistiksel olarak daha üstün görülmüştür.

İki yıllık izlem sonrasında her iki işlem için de semptom skorları, yaşam kalitesi, Qmax değişimi, postmiksiyonel rezidü (PMR) miktarı ve prostat spesifik antijen düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. İlk üç aydaki erken komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında iki yöntem arasında sekonder kanama ve prostatik kapsül perforasyonu açısından bTURP anlamlı olarak daha üstün (p<0,05) iken, kan transfüzyonu, geçici üriner inkontinans ve üriner sistem enfeksiyonu açısından fark yoktur. Geç dönem (6-24 ay) komplikasyonlardan üretral darlıklar, mesane boynu kontraktürü ve inkontinans açısından iki yöntem arasında fark gözlenmemiştir. Sonuç olarak yazarlar yüksek riskli hasta grubunda hem mTURP hem de bTURP'nin BPH tedavisinde benzer etkinliğe sahip olduğunu, ancak uzun dönem sonuçların halen tartışmalı ve iki yıllık izlem sonucunda postoperatif komplikasyonlar açısından bTURP'nin daha üstün olduğunu belirtmişlerdir (7).

Wang ve ark.'nın (8) yaptığı başka bir çalışmada 70 yaş üzeri ve eşlik eden hidronefroz, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, serebral infarktüs, respiratuvar disfonksiyon, anemi, diyabet, mesane tümörü gibi hastalıklar eşliğinde prostatı 80 g ve üzerinde olan hastaların bir kısmına mTURP (n=112) diğer kısmına ise bipolar TURP (n=171) uygulanmıştır. Takip süresi 1 ile 30 ay arasında değişmektedir. mTURP grubunda semptom skorları 27,5±2,8'den 5,8±1,2'ye; yaşam kalite skorları 5,5±1'den 1±0,5'e; PMR 75±20 mL'den 8±3 mL'ye gerilerken, Qmax 6,5±2 mL/saniyeden 18,5±1,5 mL/saniyeye yükselmiştir (p<0,05). bTURP grubunda ise semptom skorları 28,2±2,2'den 5,4±1,6'ya; yaşam kalite skorları 5,5±1'den 1±0,5'e; PMR 80±20 mL'den 7±3 mL'ye gerilerken, Qmax 6,8±2,1 mL/saniyeden 20±1,5 mL/saniyeye yükselmiştir (p<0,05). İki grup kendi arasında kıyaslandığında iki işlemin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir (p>0,05). Komplikasyonlar açısından bakıldığında ise bTURP anlamlı olarak daha üstün bulunmuştur (p<0,05). Sonuç olarak her iki yöntemin de riskli hasta grubunda güvenle uygulanabileceği ileri sürülmüştür.

Transüretal Lazer Rezeksiyon

Prostatın lazer enerjisi kullanılarak transüretal yoldan rezeksiyonu riskli hasta gruplarına önerilen bir başka tedavi olarak belirmektedir. Bu amaçla kullanılan yöntemlerden biri olan thulium prostat rezeksiyonu (ThuPR) ile klasik TURP'yi kıyaslayan randomize prospektif bir çalışmada 96 hastanın 4 yıllık sonuçları paylaşılmıştır. Bu çalışmada öncelikle thulium lazerin iki önemli avantajına vurgu yapılmıştır. İlki sürekli-dalga modunda kullanıldığında maksimum hemostaz ve koagülasyon yapması, diğeri ise merkez dalga boyunda kullanıldığında dokuda daha efektif rezeksiyon ve vaporizasyon yapabilmesidir. Hastaların 47'sine ThuPR, kalan 49 hastaya TURP uygulanmıştır. ThuPR grubunda 4 yıllık takip sonunda semptom skorunda (%61,2), PMR miktarında (%73,1) ve yaşam kalitesi indeksinde (%59,1) anlamlı bir düşüş ve Qmax'da aynı şekilde anlamlı bir artış (%107,2) tespit edilmiştir. Ancak her iki yöntem birlikte değerlendirildiğinde etkinlik, mesane boynu kontraktürü, üretral darlık ve BPH rekürrens gibi komplikasyonlar açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (9). Bununla birlikte TURP'ye kıyasla ThuPR'de daha az hemoglobin düşüşü, daha kısa kateterizasyon, daha kısa yatış süreleri ve TUR sendromunun yokluğu gibi perioperatif komplikasyonların azlığına dikkat çekilmiştir (10,11). Çalışma her ne kadar yüksek riskli hasta grubunda yapılmamış olsa da, perioperatif morbidite

ve uzun dönem yan etki insidansının düşük olması nedeniyle ThuPR'nin özellikle yaşlı ve yüksek riskli BPH hastalarında uygun bir seçenek olabileceği öne sürülmüştür (9).

Liu ve ark.'nın (12) çalışmasında 80 g ve üzerinde prostatı olan yaşlı ve yüksek riskli hastalarda fotoselektif vaporizasyon (FSV) ile thulium lazer vaporeksiyonunun (ThuVR) etkinliği karşılaştırılmıştır. Çalışmaya yaşları 62 ile 96 yıl arasında değişen (ortalama 76 yıl) 118 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 82'sine FSV, 36'sına ThuVR uygulanmıştır. ThuVR grubu operasyon süresi, mesane irrigasyon ihtiyacı ve maliyet açısından anlamlı olarak üstün bulunmuştur. Öte yandan her iki grupta da operasyon öncesine kıyasla semptom ve yaşam kalite skorları, PMR ve Qmax'da istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir. Ancak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuç olarak her iki yöntemin bu hasta grubunda etkili ve güvenli olduğu, ancak ThuVR grubunun operasyon süresi ve maliyet açısından daha üstün olduğu belirtilmiştir.

Transüretal Lazer Enükleasyon

Prostatın açık prostatektomideki enükleasyonu gibi büyük loblar halinde kesilip mesane içerisine düşürülmesi ve sonrasında morselatör yardımıyla dışarı alınmasıdır. Uzun bir öğrenme süreci ile birlikte büyük hacimli prostatlarda uygulandığında avantajlı olabilmektedir. Prostatın Holmium lazer ile enükleasyonu (HoLEP) ile mTURP'yi kıyaslayan 69 çalışmanın (8,517 hasta) karşılaştırıldığı bir meta-analizde operasyon sürelerinde belirgin bir artış olmazken, hemoglobin düşüşü, kateter süreleri ve hastanede kalış süreleri açısından HoLEP daha avantajlı gibi görünmektedir (13). Aynı çalışmada 1 yıllık izlem sonrasında etkinlik açısından HoLEP'in TURP'ye kıyasla semptom skoru, Qmax ve PVR açısından daha üstün olduğu belirtilmiştir (13). Kateter çekilme süresi ve yatış süreleri göz önüne alındığında etkinlik açısından da benzer sonuçları olan HoLEP'in riskli hasta grubunda kullanılması avantajlı gibi görünmektedir. Tyson ve Lerner, (14) aynı cerrah tarafından yapılan 76 HoLEP olgusunu retrospektif olarak incelemişlerdir. Oral antikoagülan kullanan 39 hasta (13 hasta varfarin, 25 hasta aspirin) ile 37 hastanın sonuçları karşılaştırılmıştır. Tedavi alan grupta 2 (%8), almayan grupta 5 hastada (%14) intraoperatif kanama saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilmemiştir. Yine işlem etkinliği açısından da anlamlı fark saptanmamıştır.

Transüretal Ablasyon Teknikleri

Fotoselektif Vaporizasyon

Potasyum titanil fosfat (KTP) lazer, Neodymium: yttrium alüminum garnett (Nd: YAG) lazerin 1064 nm olan frekansı KTP kristali aracılığıyla ikiye katlanarak 532 nm (yeşil) dalga boyu elde edilmesine dayanır. Elde edilen bu lazer ağırlıklı olarak oksihemoglobin tarafından emilir ve bu enerjinin dokuyu vaporeze etmesi ile sonuçlanır. Bu özelliklerinden dolayı bu tekniğe prostatın FSV'si adı verilmiştir. Lazer enerjisinin oluşturduğu sıcaklık artışı ile yüzeysel damarlarda oluşan koagülasyon ile kanama minimal düzeyde tutulabilmektedir. Önceleri 40 W gücünde olan lazer jeneratörü prostat vaporizasyonunda yetersiz kalmış, zamanla 80 W ve 120 W jeneratörler piyasaya sürülmüştür. Jeneratör gücü arttıkça önceki sürümlerden farklı olarak birim alan başına daha fazla enerji aktarılabilir. Bu

da hem operasyon sürelerini kısaltmış, hem de tekniğin daha efektif olmasını sağlamıştır.

Fotoselektif vaporizasyon ile mTURP'nin karşılaştırıldığı yeni bir meta-analizde, semptom skorları, Qmax ve PMR için benzer sonuçlar bildirilirken, transfüzyon ihtiyacı, kateter süreleri ve hastanede kalış süreleri FSV için anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (13).

Karatas ve ark.'nın (15) prospektif çalışmasında kardiyak patolojilerden dolayı antikoagülan tedavi alan yüksek riskli hastalarda (n=67) 80 W KTP lazerin etkinliği incelenmiştir. Ortalama 55 dakika (aralık: 40-90 dakika) süren işlem sonrasında hiçbir hastaya kan transfüzyonu gerekmediği gibi kanamaya bağlı yeniden girişim ihtiyacı da olmamıştır. Hastanede kalış süresi ortalama 48 saat (12 ile 72 saat arasında) ve kateter çekilme süresi ortalama 34,2±5,9 saat olarak bildirmişlerdir. Hastaların 5'inde (%7,4) işlem sonrası uzayan kanamaya bağlı süreklili mesane irrigasyonu gerekmiştir. Postoperatif altınca ayda operasyon öncesine kıyasla Qmax, semptom skoru ve PMR açısından anlamlı iyileşme olduğu izlenmiştir. Altı ayın sonunda hiçbir hastada üriner sistem enfeksiyonu, stres inkontinans, pıhtı retansiyonu, mesane boynu kontraktürü ve üretral darlık gözlenmemiştir. Buradan hareketle kanama açısından yüksek riskli hasta grubunda, FSV'nin TURP kadar etkin olduğu ileri sürülmüştür. Benzer bir çalışmada 312 hastadan performans durumu 3 ve üzeri, ağır demansı olan 4 hasta ile AAD 3 ve üzeri, ağır kalp hastalığı olan 8 hastaya 80 W KTP lazer (FSV) uygulanmıştır. Ortalama hasta yaşı 81 yıl (aralık: 67-94) ve ortalama prostat hacmi 63,8 mL (aralık: 19-120 mL) olarak belirlenmiştir. Ortalama işlem süresi 101 dakika (28 ile 184 dakika arasında), hemoglobin düzeyi pre-operatif ortalama 13,1 g/dL, post-operatif ortalama 12,2 g/dL olarak bildirilmiştir. Üretral kateterler yalnızca 1 hastada işlemden 3 saat sonra diğerlerinde ertesi sabah çekilmiştir. Postoperatif üçüncü ayda Qmax ortalama 18 mL/saniye olarak artarken, PMR 46,9 mL'ye gerilemiştir. Hiçbir hastada komplikasyon gelişmeyen bu seri nedeniyle TURP yapılamayacak yüksek riskli hasta grubunda FSV'nin iyi bir seçenek olduğu ileri sürülmektedir (16).

Zang ve ark.'nın (17) çalışmasında ise yüksek riskli hastalarda 80 W ve 120 W KTP lazerin etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Toplam 290 hastanın değerlendirildiği çalışmada 220 hastaya 80 W KTP ile vaporizasyon uygulanırken, 70 hastaya 120 W ile müdahale edilmiştir. Çalışmanın sonucunda tüm hastalarda, operasyon öncesine kıyasla prostat hacimlerinde, semptom skorlarında, Qmax ve PMR'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülürken iki yöntem arasında etkinlik farkı bulunmamıştır. Operasyon süresi, enerji uygulama süresi ve harcanan enerji miktarı karşılaştırıldığında anlamlı olarak 120 W KTP lehine bulunmuştur. Yüksek riskli hastalarda bu cihazlar etkinlik açısından benzer olmakla birlikte, operasyonun daha kolay yapılabilmesi ve daha kısa sürmesi gibi nedenlerle 120 W KTP lazerin daha az invaziv bir seçenek olduğu vurgusu yapılmıştır.

Kardiyopulmoner hastalığı olan ve uzun süredir antikoagülan tedavi alan, anestezi açısından yüksek riskli (AAD 3 ve üzeri) 188 hastayı kapsayan bir çalışmada 120 W KTP lazer vaporizasyonunun etkinliği araştırılmıştır. Ortalama operasyon süresinin 50,8±15,5 dakika olduğu belirtilen çalışmada major peroperatif veya postoperatif komplikasyonun görülmediği ve kan transfüzyon ihtiyacının olmadığı belirtilmiştir. Anestezi tercih kriterleri belirtilmese de olguların çoğu (156 hastaya karşın 32 hasta)

spinal anestezi ile opere edilmiştir. İşlem süresince serum sodyum ve hemoglobin düzeyleri takip edilmiş ancak hiçbir hastada elektrolit imbalansı ve anlamlı seviyede hemoglobin düşüklüğü izlenmemiştir. Ortalama kateter çekilme süresi $1,9 \pm 1,5$ gün olarak gerçekleşmiştir. Toplam iki yıllık takip sonucunda operasyon öncesine kıyasla Q_{max} $8 \pm 3,6$ mL/saniyeden $19,2 \pm 4,34$ mL/saniyeye ($p < 0,05$) yükselirken; semptom skorunun $25,6 \pm 5,1$ 'den $6,2 \pm 1,32$ 'ye ($p < 0,05$); PMR miktarının $150,3 \pm 90,7$ mL'den $12,9 \pm 13,1$ mL'ye ($p < 0,05$) gerilediği gösterilmiştir. Hiçbir hastada peroperatif kan transfüzyonu gereksinimi, TUR sendromu, kapsül perforasyonu gibi komplikasyon görülmemiştir. Postoperatif komplikasyonlardan en sık dizüri ($n=31$, %16,5) ile karşılaşmıştır. Diğer komplikasyonlar, sırasıyla, 14 hastada (%7,4) gros hematüriye bağlı mesane irrigasyonu ihtiyacı, 10 hastada (%5,3) geçici inkontinans, 8 hastada (%4,25) retansiyona bağlı tekrar kateterizasyonu, 4 hastada (%2,1) üretral darlık ve 2 hastada (%1,1) mesane boynu kontraktürü olarak belirtilmektedir. Reoperasyon oranı ise %1,6 ($n=3$) olarak bildirilmiştir. Yazarlar 120 W KTP lazerin, yüksek riskli ve antikoagülan tedavi alan BPH hastalarında TURP'nin bilinen sonuçlarına kıyasla daha kısa yatış süreleri ve daha az morbidite ile güvenli ve etkili şekilde kullanılabilceği sonucuna varmışlardır (18).

En az bir komorbiditesi olan yüksek riskli 44 hastada FSV ($n=21$) ile bTURP'yi ($n=23$) kıyaslayan prospektif randomize kontrollü çalışmada peroperatif kanama, mesane irrigasyonu süresi, kateterli geçen süre ve hastanede kalış süreleri açısından FSV lehine anlamlı fark bildirilmiştir ($p < 0,002$). İki prosedür operasyon süreleri ($p=0,12$) ve üçüncü ay kontrollerindeki semptom skorları, Q_{max} , PMR ve yaşam kalite skorları açısından kıyaslandığında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak her iki yöntemin de riskli hasta grubunda güvenle ve etkili şekilde kullanılabilceği belirtilmiştir (19).

Lee ve ark.'nın (20) retrospektif çalışmasında FSV ile diğer lazer yöntemleri riskli hasta grubunda (AAD 3 ve üzeri) kıyaslanmıştır. Kullanılan lazer tekniklerinin özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Çalışmaya toplam 717 hasta dahil edilmiş, 402 hastaya FSV, 245 hastaya Thulium (Thu) ve 70 hastaya diyet lazer prostatektomi uygulanmıştır. Üç çalışma grubunda da hasta yaşları, diyabet veya hipertansiyonu olan hasta sayıları ve hastaların semptom skorları arasında fark olmadığı belirtilmiştir. Ortalama yatış süreleri açısından bakıldığında FSV grubunun $2,5 \pm 1,4$ gün, Thu grubunun $2,5 \pm 1$ gün, diyet grubunun ise $3,1 \pm 1,2$ gün olduğu görülmüştür. Peroperatif ve erken dönem komplikasyonlar arasında anlamlı fark yoktur. Yalnızca postoperatif kateter ihtiyacı diyet lazer grubunda anlamlı olarak daha yüksektir (FSV grubunda %7,5 ($n=30$); Thu grubunda %3,7 ($n=9$), diyet grubunda %17,1 ($n=12$), ($p=0,001$)). Üç yöntem Q_{max} ve PMR açısından kıyaslandığında, operasyon öncesine kıyasla anlamlı bir iyileşme izlenmiştir. Lazer prostatektomi yöntemlerinin en az TURP kadar etkin olduğu ve düşük komplikasyon oranları ile özellikle antikoagülan ve antitrombosit tedavi alan hastalarda

TURP'ye ciddi alternatif yöntemler olarak düşünülebileceği belirtilmektedir.

Plazma Vaporizasyon

Bipolar TURP ile benzer şekilde bipolar elektrokoter yardımıyla prostat dokusunun, iki elektrot arasında yüksek frekanslı elektrik akımı sayesinde minimal kan kaybı ile vaporeze edilmesidir. En büyük dezavantajı ise doku tanısı vermemesidir. Poulakis ve ark.'nın (21) 20 randomize çalışmayı içeren meta-analizlerinde, Q_{max} ve semptom skorlarında TURP'ye kıyasla benzer iyileşmeler bildirilmiştir. Elektro vaporizasyon ile tedavi edilen hastalarda transfüzyon ihtiyacının (%0 vs. %4) ve hastanede kalış sürelerinin (1,7 vs. 3,4 gün) anlamlı şekilde daha az olduğu vurgulanırken, retansiyon (%8 vs. %3) ve re-operasyon oranlarının (%5 vs %2) daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bipolar elektrokoter ile plazma vaporizasyon uygulanan hastalarla mTURP'nin kıyaslandığı 155 hastayı içeren bir başka çalışmada, operasyon süreleri (35,1 vs. 50,4 dakika), kateterizasyon süreleri (23,8 vs. 71,2 saat) ve hastanede kalış sürelerinin (47,6 vs. 93,1 saat) plazma vaporizasyon grubunda anlamlı şekilde daha iyi olduğu gösterilmiştir. Etkinlik açısından kıyaslandığında ise yine plazma vaporizasyon uygulananların altıncı ay kontrollerindeki semptom skoru (5 vs. 9,1) ve Q_{max} (21,8 vs. 19,3 mL/saniye) değerlerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir (22).

Radyofrekans Ablasyon

Transüretral yoldan prostata yerleştirilen iğnelerden düşük dereceli radyofrekans enerjisi ile prostat dokusu yaklaşık 1100° C'ye kadar ısıtılıp ablasyon oluşturulmaktadır. Bu yöntemin temeli termal hasara bağlı nekroz oluşturmak suretiyle dokunun ablasyonudur. Oluşan nekrozun absorpsiyonu yaklaşık iki ay sürmektedir. İğne ablasyon yöntemi sinir uçlarında da hasara neden olarak alfa blokör etki sağladığı ve çıkım obstrüksiyonunun dinamik komponenti üzerinden de obstrüksiyonu azalttığı düşünülmektedir. 'Transurethral needle ablation' radyofrekans ablasyonu (TUNA) ile TURP'nin kıyaslandığı çok merkezli randomize bir çalışmada ($n=121$) 4 yıllık izlem sonucunda TURP yapılan grupta semptom skorunda daha belirgin bir iyileşme görülürken, beş yılın sonunda arada önemli fark kalmadığını göstermiştir. Ablasyon yapılan grupta hem PMR'nin hem de Q_{max} 'nin TURP'ye kıyasla daha iyi olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte TUNA uygulanan grupta retrograt ejakülasyon (%0 vs. %41), erektil disfonksiyon (%3 vs. %21), üriner inkontinans (%3 vs. %21) ve üretral darlıkların (%2 vs. %7) daha az görüldüğü saptanmıştır. Bunun yanında tekrar tedavi (cerrahi veya medikal) ihtiyacı olanlara bakıldığında TURP'nin daha avantajlı olduğu görülmektedir (%2 vs. %14) (23). Randomize ve randomize olmayan 35 çalışmanın ele alındığı bir derlemede ise benzer sonuçlarla karşılaşılmıştır. TUNA'nın AÜSS açısından sonuçlarının TURP ile benzer olduğu vurgulansa da tekrar tedavi

Tablo 1. Lazer yöntemlerinin özellikleri

Lazer tekniği	Dalga boyu	Kromofob	Derinlik	Uygulama
FSV	532 nm	Hb	0,8 mm	Vaporizasyon
Thu lazer prostatektomi	2000 nm	Su	0,25 mm	Vaporizasyon, rezeksiyon, enükleasyon
Diyot lazer prostatektomi	980 nm	Su, Hb	>0,50 mm	Vaporizasyon

FSV: Fotoselektif vaporizasyon, Thu: Thulium, Hb: Hemoglobin

oranları açısından TURP'ye kıyasla anlamlı şekilde geride olduğu belirtilmiştir. Postoperatif kanama, seksüel disfonksiyon, daha kısa süreli anestezi ihtiyacı ve hastanede kalış süreleri açısından ise TUNA'nın üstünlüğüne dikkat çekilmiştir (24).

Mikrodalga Termoterapi

'Transurethral microwave therapy' yüksek enerjili mikrodalga tedavisi (TUMT), sıcaklığa dönüştürülen elektromanyetik radyasyonu prostata ileterek prostat içinde ablatif koagülasyon nekrozu ve bu nekroz sayesinde de kavite oluşturur. Üretral olarak yerleştirilen kateter yardımıyla sıcaklığın prostat içerisinde 70 °C'yi, çevre doku ve üretral sıcaklığın prostat içerisinde 44 °C'yi geçmemesi sağlanır. Transüretal mikrodalga tedavisi prostat dokusunda sıcaklık ve dolaşım değişimleri yaparak sempatik sinir hasarı ve apoptozise neden olmaktadır. Hoffman ve ark.'nın (25), toplam 15 çalışmadan 1,585 hastayı değerlendirdikleri sistematik bir derlemede semptom skorları ve Qmax açısından termoterapinin daha üstün olduğu vurgulanmıştır. Bununla birlikte retrograt ejakülasyon oranlarının, üretral darlık ihtimalinin, hematürinin ve kan transfüzyon ihtiyacının termoterapi ile daha seyrek görüldüğü bildirilmiştir. Öte yandan ablasyon tedavisinde dizüri, üriner retansiyon ve tekrar tedavi ihtiyacı oranlarının daha belirgin olduğu görülmüştür. Ne var ki TUMT'nin yüksek riskli hasta grubunda yapılan bir etkinlik araştırması yoktur. Bununla birlikte tekrar cerrahi ihtiyacının ve üriner retansiyon ihtimalinin yüksekliği ile riskli hasta grubunda tekrarlanacak işlemlerin hastaları ve cerrahı sıkıntıya sokabileceği öngörülebilir.

Transüretal Etanol Ablasyonu

Minimal invazif tedavi seçenekleri arasında olan transüretal etanol prostat ablasyonu (TEPA) tedavisinin yaklaşık yirmi yıllık bir geçmişi bulunmaktadır. Daha önceki yıllarda tiroid adenomlarında, hepatosellüler karsinomda ve böbrek kistlerinin tedavisinde kullanılan dehidrate etanol sayesinde prostat dokusunda nekroz yapmak suretiyle pasajın açılması amaçlanmaktadır (26). Etanol dokuya enjekte edildiğinde arteriyol ve venüllerde tromboembolik oklüzyon yaparak hemorajik koagülasyon nekrozuna yol açmaktadır (27). Tedavinin etkinliği için yapılan bir çalışmaya kardiyovasküler hastalıkları, metabolik, hematolojik ve respiratuvar sıkıntıları olan yaşları 69 ile 89 yıl arasında değişen (ortalama 77,3 yıl) 36 hasta dahil edilmiştir (26). Hastaların 29'unun antikoagülan tedavi aldığı ve prostat hacimlerinin 36 cm³ ile 184 cm³ arasında değiştiği (ortalama 66,1±3,54 cm³) belirtilmiştir. Teknik olarak prostatik üretrası 2 cm'den kısa olan prostata 2, 2 cm ve üzerine 3 enjeksiyon halinde hasta başına 15 mL'yi geçmeyecek şekilde etanol enjeksiyonu yapılmıştır. Operasyon süresi ortalama 9,8 dakika (8 ile 14 dakika arasında) olarak gerçekleşmiş ve üretral kateter işleminden 1 hafta sonra alınmıştır. On iki aylık takip sonrasında semptom skoru 28,8'den 15,5'e (%-46,9, p<0,001); yaşam kalite skoru 5,2'den 2,7'ye (%-48,4, p<0,0001); PMR miktarı 290,6 mL'den 4,2 mL'ye (%-98,5, p<0,001) gerilemiştir. En sık görülen yan etki 12 hastada (%33,3) iritatif semptomlar olurken, 4 hastada (%11,1) üriner enfeksiyon, 3 hastada (%8,3) mesane irrigasyonu gerektiren hematüri ve 2 hastada (%5,5) retansiyon ile karşılaşılmıştır. Bu sonuçlar eşliğinde TEPA'nin güvenli ve etkili bir alternatif yöntem olduğu, pahalı ekipmanlara ihtiyaç göstermemesinden dolayı maliyet-etkinlik açısından dikkat çektiği ve yine lokal anestezi ile uygulanabilmesinden dolayı

yüksek riskli veya yaşlı hastalarda iyi bir seçenek olabileceği ileri sürülmektedir.

Transüretal İnsizyon

Prostatın transüretal insizyonu TURP'ye kıyasla daha az etkin olmakla birlikte tekrar tedavi ihtiyacı oldukça belirgin görünmektedir. On çalışmanın kıyaslandığı (795 hasta) sistematik bir derlemede TURP'ye kıyasla benzer bir etkinlik göstermiş, transfüzyon oranları açısından anlamlı düzeyde düşük risk içermesine karşın tekrar tedavi oranlarında yüksek oranlar sergilemiştir (%18,4 vs. %7,2) (28). İki yöntem arasında retansiyon, üriner enfeksiyon, üretral darlık ve inkontinans bakımından farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte transüretal prostat kesiminde 'transurethral incision of the prostate' (TUIP) operasyon süreleri ve hastanede kalış sürelerinin daha kısa olduğu vurgulanmıştır. Özetle TUIP için düşük preoperatif morbidite riski yanında yüksek reoperasyon oranları bildirilmiştir.

Prostatik Üretral Askı

Prostatik üretral askı nispeten yeni bir işlemdir ve bu konuda oldukça sınırlı veri bulunmaktadır. Prostatik üretral askıyı TURP ile kıyaslayan ve 80 olguyu içeren bir çalışmada semptomları hafifletmesi açısından benzer olduğu belirtilmiştir (29).

Açık Cerrahi

Açık cerrahi dünya genelinde tüm BPH cerrahileri arasında %5'den daha az yer bulmaktadır (30). Almanya'da yapılan ve 902 hastayı kapsayan prospektif bir çalışmada ortalama prostat hacmi 96 mL, bazal semptom skoru 20,7, genel komplikasyonlar %17, transfüzyon ihtiyacı %7,5, üriner enfeksiyon sıklığı %5,1, yoğun kanamaya bağlı reoperasyon %3,7 ve mortalite %0,7 olarak bildirilmiştir (31). Bu sonuçlar ışığında yüksek riskli hasta grubunda iyi bir tercih olarak görünmemektedir.

Sonuç olarak; BPH'nin cerrahi tedavisinde hangi yöntemin en ideal olduğu söylenemediği gibi, yüksek riskli hasta grubunda da tek bir seçeneğin doğru olduğunu ileri sürmek zor görünmektedir. Açık prostatektomi dışındaki diğer tüm yöntemlerin yüksek riskli hasta popülasyonunun cerrahi tedavisinde yeri olabilir gibi görünmektedir. Özellikle antikoagülan tedavi alanlarda bTURP, FSV ve TUNA; yüksek cerrahi riskli hastalarda FSV ve TUNA, küçük prostatlı mesane çıkım obstrüksiyonu olanlarda TUIP tercih edilecek seçenekler arasında düşünülebilir. Seçilecek girişimin cerrahin deneyimine ve hastanın özelliklerine göre şekillendirilmesi esastır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Eray Hasırcı, Dizayn: Ayhan Dirim, Hakan Özkardeş, Veri Toplama veya İşleme: Eray Hasırcı, Analiz veya Yorumlama: Eray Hasırcı, Hakan Özkardeş, Literatür Arama: Eray Hasırcı, Yazan: Eray Hasırcı, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir. Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). Eur Urol 2003;44:637-649.
2. Li MK, Garcia LA, Rosen R. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction in Asia: a survey of ageing men from five Asian countries. BJU Int 2005;96:1339-1354.

3. Marien T, Shah O. Bladder outlet procedures in the setting of anticoagulation therapy. *Curr Opin Urol* 2013;23:30-37.
4. Descazeaud A, Robert G, Lebdaï S, et al. Impact of oral anticoagulation on morbidity of transurethral resection of the prostate. *World J Urol* 2011;29:211-216.
5. Raj MD, McDonald C, Brooks AJ, et al. Stopping anticoagulation before TURP does not appear to increase perioperative cardiovascular complications. *Urology* 2011;78:1380-1384.
6. Omar MI, Lam TB, Alexander CE, et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of bipolar compared with monopolar transurethral resection of the prostate (TURP). *BJU Int* 2014;113:24-35.
7. Lv L, Wang L, Fan M, et al. Two-year outcome of high-risk benign prostate hyperplasia patients treated with transurethral prostate resection by plasmakinetic or conventional procedure. *Urology* 2012;80:389-394.
8. Wang L, Fan M, Ju W, et al. [Abstract] Endourological treatment of aged high-risk patients with benign prostate hyperplasia: a report of 283 cases. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2010;16:803-806.
9. Cui D, Sun F, Zhuo J, et al. A randomized trial comparing thulium laser resection to standard transurethral resection of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: four-year follow-up results. *World J Urol* 2014;32:683-689.
10. Rieken M, Ebinger Mundorff N, Bonkat G, et al. Complications of laser prostatectomy: a review of recent data. *World J Urol* 2010;28:53-62.
11. Xia SJ, Zhuo J, Sun XW, et al. Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial. *Eur Urol* 2008;53:382-389.
12. Liu CL, Xue DW, Liu YL, Wang P. [Abstract] Greenlight photoselective vaporization prostatectomy versus thulium laser vaporesction of the prostate for aged high-risk BPH patients with the prostate heavier than 80 g. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2011;17:431-434.
13. Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A, et al. A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: an update. *Eur Urol* 2015;67:1066-1096.
14. Tyson MD, Lerner LB. Safety of holmium laser enucleation of the prostate in anticoagulated patients. *J Endourol* 2009;23:1343-1346.
15. Karatas OF, Alkan E, Horasanli K, et al. Photoselective vaporization of the prostate in men with a history of chronic oral anti-coagulation. *Int Braz J Urol* 2010;36:190-197.
16. Kuwahara Y, Otsuki H, Nagakubo I, Horiba M. [Abstract] Photoselective vaporization of the prostate in severe heart disease or dementia patients who are not candidates for TUR-P. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2008;99:688-693.
17. Zang YC, Shan YX, Xue BX, et al. [Abstract] Evaluation of 80-W and 120-W GreenLight laser vaporization for benign prostatic hyperplasia in high-risk patients. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2012;18:436-440.
18. Tao W, Xue B, Zang Y, et al. The application of 120-W high-performance system GreenLight laser vaporization of the prostate in high-risk patients. *Lasers Med Sci* 2013;28:1151-1157.
19. Liu L, Lei JH, He QY, et al. [Abstract] Evaluation of greenlight photoselective vaporization of prostate and plasmakinetic resection of prostate for the treatment of elderly benign prostatic hyperplasia men with high surgical risk: a prospective randomised control trial. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2014;45:708-711.
20. Lee WC, Lin YH, Hou CP, et al. Prostatectomy using different lasers for the treatment of benign prostate hyperplasia in aging males. *Clin Interv Aging* 2013;8:1483-1488.
21. Poulakis V, Dahm P, Witzsch U, et al. Transurethral electrovaporization vs transurethral resection for symptomatic prostatic obstruction: a meta-analysis. *BJU Int* 2004;94:89-95.
22. Geavlete B, Multescu R, Dragutescu M, et al. Transurethral resection (TUR) in saline plasma vaporization of the prostate vs standard TUR of the prostate: 'the better choice' in benign prostatic hyperplasia? *BJU Int* 2010;106:1695-1699.
23. Hill B, Belville W, Bruskewitz R, et al. Transurethral needle ablation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: 5-year results of a prospective, randomized, multicenter clinical trial. *J Urol* 2004;171:2336-2340.
24. Bouza C, Lopez T, Magro A, et al. Systematic review and meta-analysis of Transurethral Needle Ablation in symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. *BMC Urol* 2006;6:14.
25. Hoffman RM, Monga M, Elliott SP, et al. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD004135.
26. Magno C, Mucciardi G, Gali A, et al. Transurethral ethanol ablation of the prostate (TEAP): an effective minimally invasive treatment alternative to traditional surgery for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH) in high-risk comorbidity patients. *Int Urol Nephrol* 2008;40:941-946.
27. Goya N, Ishikawa N, Ito F, et al. Ethanol injection therapy of the prostate for benign prostatic hyperplasia: preliminary report on application of a new technique. *J Urol* 1999;162:383-386.
28. Lourenco T, Shaw M, Fraser C, et al. The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials. *World J Urol* 2010;28:23-32.
29. Sonksen J, Barber NJ, Speakman MJ, et al. Prospective, randomized, multinational study of prostatic urethral lift versus transurethral resection of the prostate: 12-month results from the BPH6 study. *Eur Urol* 2015;68:643-652.
30. Malaeb BS, Yu X, McBean AM, Elliott SP. National trends in surgical therapy for benign prostatic hyperplasia in the United States (2000-2008). *Urology* 2012;79:1111-1116.
31. Gratzke C, Schlenker B, Seitz M, et al. Complications and early postoperative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: results of a prospective multicenter study. *J Urol* 2007;177:1419-1422.



Transüretral Prostat Rezeksiyonunda Monopolar ve Bipolar Yöntemler

Monopolar and Bipolar Modalities of Transurethral Prostate Resection

Dr. Hikmet Köseoğlu, Dr. Ramazan Yavuz Akman

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Benign prostat hiperplazisine (BPH) bağlı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) yaşlanan erkekte en sık rastlanan hastalıklardandır. Gerek medikal gerek cerrahi tedavi seçenekleri son 20 yılda büyük bir gelişim göstermiştir. Cerrahi tedavide 30-80 ml hacmindeki prostatlar için transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) halen altın standarttır. Günümüzde halen yaygın uygulanmakta olan klasik monopolar TUR-P yanında bipolar TUR-P sistemler de giderek artan oranlarda uygulanmaktadır. Yakın zamanlı meta-analiz sonuçları klinik etkinlik açısından bipolar ve monopolar sistemler arasında fark saptamamakta ve kanama, pıhtı retansiyonu açısından bipolar avantajını öne çıkartmaktadır. Çok merkezli, yüksek hasta sayılı ve farklı bipolar sistemlerin cerrah faktörünün de kontrol edilebildiği prospektif çalışma sonuçlarını elde edinceye kadar mevcut pratikte monopolar veya bipolar sistemler ile tedavi gerekli hastalarda tedaviye devam edilmesi uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Prostat, transüretral, rezeksiyon, monopolar, bipolar

Summary

Benign prostate hyperplasia (BPH) related lower urinary tract symptoms (LUTS) is among the most common diseases in the aging male. Both medical and surgical treatment modalities have been improved strikingly in the last 20 years. Transurethral resection of the prostate (TUR-P) is still the gold standard for the surgical treatment for the prostates with the volume of 30-80 ml. Today, besides monopolar classical TUR-P systems which are still widely used, bipolar TUR-P systems are also being used in the increasing numbers. Results of recent meta-analyses did not determine difference between monopolar and bipolar systems in terms of clinical efficacy, in addition, showed bipolar advantages in terms of bleeding and clot retention. Both monopolar and bipolar systems shall better be used until the results of multi-centered prospective studies which compare both modalities with high number of patients together with controlling surgeon factors.

Keywords: Prostate, transurethral, resection, monopolar, bipolar

Giriş

Benign prostat hiperplazisine (BPH) bağlı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) yaşlanan erkekte en sık rastlanan hastalıklardandır. Dünyada 2018 yılında 1,1 milyar erkeğin AÜSS/BPH'den etkileneceği öngörülmüştür (1). AÜSS prevalansı yapılan geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalarda %10,3 ile %25,1 arasında saptanmıştır (2,3). Beşinci dekattaki hiçbir semptomu olmayan bir kişinin gelecek 30 yıl içinde AÜSS/BPH gelişme riski %45 olarak bildirilmiştir (3).

BPH'ye bağlı AÜSS'nin gerek medikal gerek cerrahi tedavi seçenekleri son 20 yılda büyük bir gelişim göstermiştir. Medikal tedavilerin yanı sıra lazer kullanılan yöntemler, transüretral mikrodalga termoterapi, transüretral iğne ablasyonu gibi minimal invazif tedavi yöntemleri BPH tedavisinde yerlerini almışlardır (4). Semptomatik BPH tedavisinde medikal tedaviden fayda görmeyen veya medikal tedaviyi tercih etmeyen hasta grubunda günümüzde standart cerrahi yöntem 30-80 ml hacmindeki prostatlarda transüretral prostat rezeksiyonu (TURP), 80 ml'den büyük prostatlarda ise açık cerrahi veya transüretral holmium lazer enükleasyondur (4).

Son yıllardaki teknolojik gelişimlere rağmen monopolar transüretral prostat rezeksiyonu (M-TURP) sonrası Transüretral rezeksiyon (TUR) sendromu, kanama ve üretral darlık gibi komplikasyonlar hala görülebilmektedir (5). Bu komplikasyonları azaltmak amacıyla bipolar TURP (B-TURP) teknolojileri geliştirilmiştir (6). Şu an için geliştirilen ve aktif pazarlanmakta olan 4 farklı tipte bipolar TUR cihazı mevcuttur; Plazma kinetik teknoloji (Gyrus-PK), AUTOCON II 400 ESU (Karl Storz Endoskope, Tuttlingen, Germany) ve TURis (Olympus, Tokyo, Japan) ve Richard Wolf bipolar cihazı.

Bu derlemenin amacı güncel çalışmalar ışığında M-TURP ve B-TURP'nin teknik ve klinik farklılıklarını gözden geçirmektir.

Monopolar ve Bipolar Teknolojileri ve Teknik Farklılıkları

Monopolar elektro cerrahide, aktif elektrottan çıkan kesme akımları elektrot dokuya değmeden doku yatağıyla bir ark oluşturur ve akım geri dönüş elektrotuna dönmeden önce Ohmik rezistans ile dokuda ani ısınma ve buharlaşmaya neden

olur. Bu elektriksel rezistansın yarattığı ısı 400 °C'ye kadar çıkabilir (6). B-TURP da ise radyofrekans enerjisi iletken ortamda elektrotun etrafında enerji yüklü partiküller içeren bir buhar (plazma) tabakası oluşturur ve bu da doku içerisindeki organik bağları çözer ve doku ayrışmasını gerçekleştirir (7). Bu hızlı buharlaşmaya ve prostat dokusunun kolayca kesilmesine yol açar. Ayrıca bu plazma alanı, rezeke edilen dokuların elektrota yapışmasını da önler. Aktif elektrottan çıkan akım dokulardan geçmeden yanındaki dönüş elektrotuna geçer ve bu da diatermi pedi kullanım gereksinimini ortadan kaldırır (7). Bipolar sistemlerde 80-100 V'da koagülasyon gerçekleşirken monopolar sistemlerde bu voltaj 500-800 V'da çıkabilir (7). Bu nedenle bipolar prostat elektrocerrahinin doku etkileri monopolar elektrocerrahideki 300-400 °C ile karşılaştırıldığında çok daha düşük sıcaklıklarda gerçekleşir (40-70 °C) (7). Bipolar enerji 50-100 µm doku penetrasyon derinliği oluşurken monopolar enerjide bu derinlik 3-5 mm'dir (7). Böylece B-TURP'da çevre doku hasarı daha az oranda görülmektedir.

B-TURP teknolojisinde monopolarakinin aksine iletken bir sıvı kullanılabilir. Bu nedenle bipolar yöntemin en büyük avantajlarından biri kullanılan irrigasyon sıvısının izotonik %0,9 salin olmasıdır. İzotonik bir sıvının kullanımı dilüsyonel hiponatremi ve TUR sendromu riskini azaltır. Nötral elektrotun yerleşim yerinin cilt yerine Rezekoskop sistemi üzerinde olması B-TURP'da M-TURP'dan farklı olarak izotonik kullanımına imkan vermektedir (8).

Alt Üriner Sistem Semptomları Tedavisinde Monopolar Transüretral Prostat Rezeksiyonu ve Bipolar Transüretral Prostat Rezeksiyonu Klinik Etkinlik ve Komplikasyon Karşılaştırması

Yakın bir zamanda yapılan; kriterleri doğrultusunda literatürdeki 69 çalışmanın değerlendirmeye alındığı detaylı bir meta-analiz sonuçlarına göre M-TURP ve B-TURP'un klinik karşılaştırmasında her ikisi arasındaki operasyon süresi ve postop idrar yolu enfeksiyonu oranı açısından farklılık saptanmamıştır (9). B-TURP daha kısa kateterli kalma süresi, hastane kalış süresi, daha düşük transfüzyon oranı, hemoglobin düşürme oranı, erken dönem tekrar operasyon oranı, pıhtıya sekonder idrar retansiyonu ve postoperatif genel idrar retansiyonu açısından daha üstün bulunmuştur (9). Bu meta-analizin içerdiği hiçbir çalışmada B-TURP uygulanan hastalarda TUR sendromu hiç saptanmamıştır ve hastalardaki serum sodyumundaki azalma daha az klinik önem taşımaktadır (9).

Ancak, AÜSS tedavisindeki etkinlik karşılaştırmasında bahsi geçen meta-analiz sonuçları postoperatif 12. ay için Uluslararası Prostat Semptom Skoru 'International Prostate Symptom Score' IPSS, QoL skoru, PVR ve prostat hacmi açısından M-TURP ve B-TURP açısından farklılık saptanmamıştır ve meta-analize uygun uzun dönemli sonuç bildiren çalışma yetersizliğinden dolayı uzun dönem hakkında net karşılaştırma sonuçları sunulamamıştır (9). Meta-analizde M-TURP ve B-TURP üretral darlık, mesane boynu kontraktürü ve idrar kaçırma gibi kısa ve uzun dönem komplikasyonları açısından benzer olarak saptanmıştır (9).

Yine, nispeten daha az (n=24) klinik çalışmansın değerlendirmeye alınabildiği diğer bir son dönem meta-analizde M-TURP ve B-TURP klinik etkinlik açısından benzer bildirilmiş olup M-TURP TUR sendromu gibi komplikasyonlar açısından daha riskli olarak değerlendirilmiştir (10). Ancak, dikkat edilmesi gerek nokta; bu meta-analizdeki komplikasyonların yarısından biraz fazlası dahil

edilen tek bir çalışmadan kaynaklanmaktadır (10). M-TURP ve B-TURP üretral darlık riski açısından benzer bulunurken yine pıhtı retansiyonu ve kan transfüzyonu açısından B-TURP daha avantajlı olarak belirtilmiştir (10).

Literatürdeki az sayıdaki B-TURP'un M-TURP ile karşılaştırıldığı nispeten uzun dönemli randomize kontrollü prospektif çalışmalarda meta-analiz ile farklılık ve benzerlik gösteren sonuçlar göze çarpmaktadır. Bunlardan, B-TURP olan TURis'in M-TURP ile 36 aylık etkinlik karşılaştırmasına ait sonuçlara bakıldığında TURis uygulanan hasta grubunda hematokrit düşürme oranları ve perioperatif kan transfüzyonu gereksinim oranları açısından farklılık saptanmasa da ortalama operasyon süresi daha yüksek (11). M-TURP grubunda serum sodyum düzeylerinde istatistiksel daha belirgin azalma görülmüş olmasına rağmen her iki grupta da TUR sendromu görülmemiştir (11). Ancak, 1 yıllık sonuçların değerlendirildiği öncü çalışmalarda TUR sendromu açısından TURis daha avantajlı olarak bildirilmiştir (12). Erken dönem perioperatif pıhtı retansiyonu, üretral kateterli kalma süresi ve hastanede kalış süresi gibi parametreler açısından TURis daha avantajlı olarak değerlendirilirken uzun dönemli klinik etkinlik açısından M-TURP ile TURis arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (11). Uzun dönem etkinlik çalışmalarından diğer bir çalışmada B-TURP olarak plazma kinetik ile M-TURP 48 aylık uzun dönem karşılaştırması yapılmıştır (13). Her iki M-TURP ve plazma kinetik gruplarında operasyon süresi, rezeksiyon süresi, rezeke edilen doku miktarı, hemoglobin değişimi ve sodyum düzeyinde değişim açısından farklılık saptanmamıştır (13). Postoperatif erken dönem ve 48 ay gibi uzun dönem klinik etkinliği IPSS, Qmax ve PVR açısından her iki grup da farklılık göstermekte olup her iki grupta 4. yılın sonunda IPSS ve ortalama Qmax 3 kat artmış ve PVR yaklaşık yarı yarıya azalmış olarak saptanmıştır (13). M-TURP ve plazma kinetik gruplarındaki PSA azalması, prostat hacmindeki azalma benzer olup üretral darlık, mesane boynu kontraktürü ve tekrar operasyon gibi orta dönem komplikasyonlar açısından da farklılık saptanmamıştır (13). Bu çalışmada her iki M-TURP ve plazma kinetik grubunda nispeten az sayıda hasta bulunmakta olup üretral darlık ve mesane boynu kontraktür oranı %6 benzer bulunmuştur (13). AÜSS tedavisinde TURP uygulamasında hasta ve hekim açısından önemli bir komplikasyon olan üretral darlık ve mesane boynu kontraktürü geniş bir M-TURP hasta serisinde %2-10 olarak saptanmış olup B-TURP'de de %6 gibi yakın oranlar olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (5,12,13,14).

Uzun dönem sonuç içeren ortalama 29 aylık takip süreli çok merkezli diğer bir karşılaştırmalı çalışmada M-TURP ile B-TURP olarak AUTOCON II 400 ESU (Karl Storz Endoskope, Tuttlingen, Germany) karşılaştırılmıştır (15). Bu çalışmada M-TURP ile B-TURP klinik etkinlik ve komplikasyonlar açısından benzer olarak bildirilmiştir (15).

B-TURP'de M-TURP'a göre daha düşük doku penetrasyonu ve düşük voltajda düşük ısı olmasına rağmen efektif doku koagülasyon derinliği daha fazladır (148,48±31,64 vs. 127,56±27,76 µm) ve bu nedenle, B-TURP'de M-TURP'a göre daha az kanama görüldüğü öne sürülmektedir (16). Ancak, kanama açısından karşılaştırma amaçlı yapılan yakın zamanlı prospektif bir çalışmada 3 ve 12 aylık postoperatif sonuçlarda B-TURP ve M-TURP arasında kanama, pıhtı retansiyonu ve klinik etkinlik açısından fark saptanmaz iken mesane boynu

striktürleri bipolar grupta ilginç olarak (%8,5 vs. %0) daha yüksek saptanmıştır (17).

Eretil Disfonksiyon ve Monopolar Transüretal Prostat Rezeksiyonu/Bipolar Transüretal Prostat Rezeksiyonu

Her iki modalitenin kullanımının hastalardaki postoperatif erektil disfonksiyon açısından birbirine üstünlüğü saptanmamıştır (18,19).

Sonuç olarak; BPH'ye bağlı AÜSS'nin tedavisinde TURP altın standarttır. Ancak, bu altın standardın monopolar veya bipolar açısından yeni standardını ifade etmek için henüz erkendir. Yakın zamanlı meta-analiz sonuçları klinik etkinlik açısından bipolar ve monopolar sistemler arasında fark saptamamakta ve kanama, pıhtı retansiyonu açısından bipolar avantajını öne çıkartmaktadır. Ancak, yine yakın zamanlı randomize klinik çalışmalarda özellikle üretral darlık ve mesane boynu striktürü açısından bipolar sistemler ile ilgili çelişkili sonuçlar sunmaktadır. Çok merkezli, yüksek hasta sayılı ve farklı bipolar sistemlerin cerrah faktörünün de kontrol edilebildiği prospektif çalışma sonuçlarını elde edinceye kadar mevcut pratikte monopolar veya bipolar sistemler ile tedavi gerekli hastalarda tedaviye devam edilmesi uygun olacaktır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ramazan Yavuz Akman, Hikmet Köseoğlu, Dizayn: Ramazan Yavuz Akman, Hikmet Köseoğlu, Veri Toplama veya İşleme: Ramazan Yavuz Akman, Hikmet Köseoğlu, Analiz veya Yorumlama: Ramazan Yavuz Akman, Hikmet Köseoğlu, Literatür Arama: Ramazan Yavuz Akman, Hikmet Köseoğlu, Yazan: Ramazan Yavuz Akman, Hikmet Köseoğlu, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, et al. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2011;108:1132-1138.
2. Boyle P, Robertson C, Mazzetta C, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms in men and women in four centres. The UrEpik study. *BJU Int* 2003;92: 409-414.
3. Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS, et al. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care--the Triumph project. *Eur Urol* 2002;42:323-328.
4. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2013;64:118-140.
5. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)--incidence, management, and prevention. *Eur Urol* 2006;50: 969-979.
6. Ho HS, Cheng CW. Bipolar transurethral resection of prostate: a new reference standard? *Curr Opin Urol* 2008;18:50-55.
7. Smith D, Khoubehi B, Patel A. Bipolar electrosurgery for benign prostatic hyperplasia: transurethral electrovaporization and resection of the prostate. *Curr Opin Urol* 2005;15:95-100.
8. Rassweiler J, De La Rosette J. Bipolar transurethral resection of the prostate: a valid innovation. www.urosource.com/diseases/neurogenic-luts/view/article/bipolar-transurethral-resection-of-the-prostate-a-valid-innovation/?tx_%5BbackPid%5D=191&cHash=e6fc af906d2044a848b090d6e577e6f7
9. Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A, et al. A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: an update. *Eur Urol* 2015;67:1066-1096.
10. Omar MI, Lam TB, Alexander CE, et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of bipolar compared with monopolar transurethral resection of the prostate (TURP). *BJU Int* 2014;113:24-35.
11. Komura K, Inamoto T, Takai T, et al. Could transurethral resection of the prostate using the TURis system take over conventional monopolar transurethral resection of the prostate? A randomized controlled trial and midterm results. *Urology* 2014;84:405-411.
12. Ho HS, Yip SK, Lim KB, et al. A prospective randomized study comparing monopolar and bipolar transurethral resection of prostate using transurethral resection in saline (TURIS) system. *Eur Urol* 2007;52:517-522.
13. Autorino R, Damiano R, Di Lorenzo G, et al. Four-year outcome of a prospective randomised trial comparing bipolar plasmakinetic and monopolar transurethral resection of the prostate. *European Urology* 2009;55:922-931.
14. Tefekli A, Muslumanoglu AY, Baykal M, et al. A hybrid technique using bipolar energy in transurethral prostate surgery: a prospective, randomized comparison. *J Urol* 2005;174:1339-1343.
15. Mamoulakis C, Schulze M, Skolarikos A, et al. Midterm results from an international multicentre randomised controlled trial comparing bipolar with monopolar transurethral resection of the prostate. *Eur Urol* 2013;63:667-676.
16. Huang X, Wang L, Wang XH, et al. Bipolar transurethral resection of the prostate causes deeper coagulation depth and less bleeding than monopolar transurethral prostatectomy. *Urology* 2012;80:1116-1120.
17. Stucki P, Marini L, Mattei A, et al. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a prospective randomized trial focussing on bleeding complications. *J Urol* 2015;193:1371-1375.
18. Mamoulakis C, Skolarikos A, Schulze M, et al. Bipolar vs monopolar transurethral resection of the prostate: evaluation of the impact on overall sexual function in an international randomized controlled trial setting. *BJU Int* 2013;112:109-120.
19. Akman T, Binbay M, Tekinarslan E, et al. Effects of bipolar and monopolar transurethral resection of the prostate on urinary and erectile function: a prospective randomized comparative study. *BJU Int* 2013;111:129-136.



Benign Prostat Hiperplazisinin Genetik Etiyolojik Temelleri

Genetic Basis of Benign Prostatic Hyperplasia Etiology

Dr. Cüneyt Özden, Dr. Cevdet Serkan Gökkaya

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Benign prostat hiperplazisi (BPH), orta ve ileri yaşlarda ki erkeklerde görülen en sık hastalıklardan biridir. Bu nedenle BPH'nin etiopatogenezi ve ilişkili risk faktörlerinin ortaya çıkarılması tanı ve tedavi için önemlidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda etiyojik faktörler olarak heredite ve genetik faktörlerin önemi vurgulanmaktadır. Herediter BPH'nin tespiti hastalık patogenezinde sorumlu bir genin varlığını düşündürmüştür. Bu amaçla birçok çalışmada BPH ile androjen reseptör gen, vitamin D reseptör gen, α 1a-adrenoreseptör gen polimorfizmi ve androjen metabolizmasındaki genlerin polimorfizmleri arasındaki ilişki araştırılmıştır ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bilgilerin netleşmesi için farklı popülasyonlarda daha fazla sayıda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Benign prostat hiperplazisi, heredite, polimorfizm, patogenez

Summary

Benign prostate hyperplasia (BPH) is one of the most common diseases in men of middle and advanced ages. For this reason, the discovery of etiopathogenesis and associated risk factors is important for diagnosis and treatment of BPH. Recent studies have emphasized the importance of hereditary and genetic factors as etiological factors. The detection of hereditary BPH suggested an existence of a gene in the pathogenesis of the disease. For this purpose, the relationship between BPH and the polymorphisms of androgen receptor gene, vitamin D receptor gene, α 1a-adrenoreceptor gene and the polymorphisms of the genes which are responsible in androgen metabolism has been investigated by many studies and contradictory results have been obtained. More studies are needed in different populations to clarify the information.

Keywords: Benign prostate hyperplasia, heredity, polymorphism, pathogenesis

Giriş

Benign prostat hiperplazisi (BPH), prostatik glandüler ve stromal hücrelerin progresif hiperplazisi ile ilişkili histolojik bir tanımdır. BPH klinik olarak yaşlı erkeklerde alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile kendini gösterir. BPH ile ilişkili AÜSS'nin (AÜSS/BPH) mesane çıkım tıkanıklığına bağlı olduğu düşünülmektedir. AÜSS/BPH hastayı ciddi oranda rahatsız etmekte, günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. BPH prevalansı yaş ile birlikte belirgin derecede artar. Altmış yaş ve üzeri erkeklerin neredeyse %50'sinde, 80 yaş ve üzerindekiilerin ise neredeyse tamamında histolojik BPH tespit edilir (1). Bugüne kadar birçok etken suçlanmış olmakla birlikte, BPH'nin etiopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bugünkü bilgilerimize göre BPH multifaktöryel bir olaydır. BPH gelişmesinde rolü kesinleşmiş iki risk faktörü yaşlanma ve fonksiyonel testislerin varlığıdır. Etiyolojik faktörler olarak yaşlanma, androjenler, diabetes mellitus, obezite, metabolik sendrom, sigara içimi ve yaşam tarzı yanında heredite ve genetik faktörlerin son yıllarda önemi vurgulanmaktadır (2,3,4). BPH'nin etiyojisini bilmek tanı ve tedavisinde önemli bir adım

olacaktır. Bu derlemede BPH'nın genetik etiyojik temelleri güncel literatür bilgileri ışığında değerlendirildi.

Benign Prostat Hiperplazisi ve Heredite

BPH'nın kalıtsal bir genetik komponenti olduğu ile ilgili önemli kanıtlar vardır. Bu kanıtlardan biri Sanda ve ark. (5) yaptıkları retrospektif olgu-kontrol çalışmasının segregasyon analizinden elde edildi. Çalışmanın olgu grubunu, herediter hastalığın erken yaşta başladığı kabul edilerek, BPH sebebiyle transüretal prostatektomi yapılan, yaşları 64'den küçük ve 37 gramdan büyük prostatı olan hastalar oluşturmuştu. Kontrol grubu olarak aynı yaş grubunda radikal prostatektomi yapılan hastaların akrabaları çalışmaya alınmıştı. Kontrol grubunda ailesinde BPH için cerrahi gerekenler için kümülatif risk %17 iken, çalışma grubunda %66 olarak tespit edildi. Bu oran kontrol grubuna göre 4 kat yüksektir. Hasta dışında en az 1 ya da daha fazla bireyde BPH tanısı varsa aile öyküsü pozitif kabul edilmektedir. Bu çalışmada cerrahi girişim gerektiren tüm BPH'lilerin %9'unun, 60 yaş altında BPH için cerrahi gerekenlerin ise %50'den fazlasının herediter BPH olduğu ve herediter BPH'nın otozomal dominant geçişli olduğu

rapor edildi. Diğer bir çalışma da herediter BPH'sı olan hastaların ortalama 82,7 ml ile büyük prostatları olduğu, sporadik BPH'lı hastaların ise ortalama 55,5 ml ile daha küçük prostata sahip oldukları saptandı (6). Oztekin ve ark. (7) benzer olarak aile öyküsü olan BPH'lı hastalarda sporadiklere göre ortalama yaş anlamlı derecede düşük, ortalama prostat volümünü anlamlı derecede daha yüksek olarak rapor ettiler (7). Herediter BPH'nın histopatolojik özellikleri ile ilgili yapılan çalışmada, herediter BPH'nın sporadiklere göre daha yüksek stromal/epitelyum oranı ile stromal ağırlıklı oldukları tespit edildi (8). Partin ve ark. (9) ikizlerin dahil edildiği çalışmalarında, ikizlerin birinde BPH olduğu zaman diğerinde BPH olma riskini monozygotlar için %25,7, dizigotlar için %8,5 olarak tespit ettiler.

Benign Prostat Hiperplazisi ve Genetik Polimorfizm

Yapılan çalışmalarda herediter BPH'nın tespiti hastalık patogenezinde etkili bir genin varlığını düşündürmüştür. Başlangıç çalışmaları insan BPH'sında DNA mutasyonlarını, DNA hipometilasyonunu ve nükleer matris protein ekspresyon anormalliklerini göstermiştir. Son yıllarda ise AÜSS/BPH'lı hastalarda aday gen ve genetik polimorfizm ile ilgili çalışmalar ağırlık kazanmıştır. Bir türün üyeleri arasındaki farklılıklardan genetik çeşitlilik sorumludur. Genlerde genetik çeşitliliğe yol açan değişikliklerden biri polimorfizmdir. Çoğunluğu tek nükleotit düzeyinde genetik polimorfizmdir. Bununla birlikte ikili veya üçlü nükleotit tekrar sayısında değişiklikler şeklinde genetik polimorfizmlerde vardır. Genetik polimorfizmler bazı hastalıklara karşı duyarlılıkta kişisel farklılıkları belirlememizi sağlar (10).

Androjen Reseptör Gen Polimorfizmi

Prostat glandının büyümesi dolaşımdaki androjenlere bağlıdır. Androjen hücre içine girince önce androjen reseptöre (AR) bağlanır. AR'nin N-terminal kısmı DNA'ya bağlanmasında ve transkripsiyon aktivasyonundan sorumlu kısımdır. İnsan AR geni X kromozomunda, q11-q12 bölgesinde, yaklaşık 90 kb büyüklüğünde ve 8 ekson içerir. AR'nin N-terminal kısmının transkripsiyon aktivasyonundan sorumlu bölgesi ekson 1'de bulunmaktadır. Ekson 1 iki polimorfik satelit içerir. Bu mikrosatellit yüksek oranda CAG tekrarı ve düşük oranda GGC tekrarı içerir. CAG tekrarı sayısı glutamin zincirini kodlar. Gen üzerinde normal popülasyonda 8-35 arasında değişen tekrar sayısı vardır. Polimorfik CAG tekrarının uzunluğu, AR'nin transaktivasyon fonksiyonu ile ters ilişkilidir (11). CAG tekrarının kısa olması yani daha az CAG tekrarı içermesi erkeklerde prostat kanseri riskini artıran bir etkidir. Farklı popülasyonlarda AR'de bulunan poliglutamin dizelerindeki sayı da farklılık gösterir. Farklı etnik gruplar arasındaki prostat kanseri sıklığındaki değişkenliğinde buna bağlı olduğu düşünülür (12). Birkaç çalışmada AR gen polimorfizmi ile BPH arasında ilişki değerlendirildi. Prostat kanserine benzer olarak farklı popülasyonlarda farklı sonuçlar elde edildi. Japonya ve ABD'de yapılan çalışmalarda AR genin kısa CAG tekrar uzunluğu ile prostat büyüklüğü arasında anlamlı ilişki tespit edilirken (13,14), Hindistan ve Brezilya'da yapılan çalışmalarda ise bu anlamlı ilişki tespit edilemedi (15,16).

Vitamin D Reseptör Gen Polimorfizmi

Vitamin D primer olarak kalsiyum hemostazından sorumlu olsa da vitamin D reseptör (VDR) ile farklı tip hücrelerinin

büyüme ve diferansiyasyonunu düzenler. Kalsitriol (1,25 dihidroksi D vitamini 3), D vitamininin aktif metabolitidir. Yetmiş beş kb uzunluğunda, 9 ekson içeren VDR geni 12q13-14 bölgesinde lokalizedir. VDR geni içinde 11'den fazla tek nükleotit polimorfizmi tanımlanmıştır. Bunlardan önemlileri ekson 2'de lokalize FokI polimorfizmi, intron 8'de BsmI ve Apal polimorfizmi ve ekson 9'da 3' translyasyon olmayan bölge yakınında lokalize TaqI polimorfizmidir (17).

Son moleküler epidemiyolojik çalışmalar BsmI, Apal ve TaqI polimorfizmlerin prostat kanseri riski ile ilişkili olabileceğini gösterdi (18,19). VDR aktivasyonu BPH gelişimine yol açan AR aktivasyonunu etkileyebilir. Bu nedenle birkaç çalışmada BPH ile VDR gen polimorfizmi arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Manchanda ve ark. (20) Hint popülasyonunda BsmI ve TaqI VDR polimorfizmleri ile BPH arasında anlamlı ilişki tespit ettiler. Ayrıca BPH'lı hastaların medikal tedaviye cevabının TaqI VDR polimorfizmi ile ilişkili olduğunu rapor ettiler. Benzer bulgular Japon popülasyonunda da tespit edildi (21). Bununla birlikte Bangkok ve Hollanda popülasyonlarında BPH ile VDR gen polimorfizmi arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü (22,23). Bu bulgular VDR gen polimorfizmlerin dağılımında etnik varyasyonlar olabileceğini göstermektedir.

Androjen Metabolizmasındaki Genlerin Polimorfizmi

CYP19A1 Gen Polimorfizmi

CYP19A1 geni 15. kromozomda (15q21.1) lokalizedir. Androstedionun östrona ve testosteronun östradiole dönüşümünde görevli aromataz enzimini kodlar. Aromataz enzimi gonadlar ile prostat ve adipoz dokuyu içeren ekstrapoadal dokularda mevcuttur. CYP19A1 gen polimorfizmi ile prostat kanseri riskinin arttığı tespit edilmiştir (24). Bununla birlikte Berges ve ark. (25) androjen metabolizmasında yer alan CYP19A1 ve CYP3A4 genlerin polimorfizmleri ile klinik BPH parametreleri arasında anlamlı ilişki olmadığı rapor ettiler.

CYP3A4 Gen Polimorfizmi

CYP3A4 geni 7. kromozomda lokalizedir. Testosteronun biyolojik olarak daha az aktif formu 2 β , 6 β veya 15 β hidroksitestosterona oksidasyonunda görevlidir. CYP3A4 varyant alel tanımlanmış BPH'lı hastalarda prostat kanseri riskinin arttığı tespit edilmiştir (26). Bununla birlikte CYP3A4 polimorfizmi ile klinik ve laboratuvar BPH parametreleri arasında anlamlı ilişki olmadığı rapor edilmiştir (25).

Steroid 5 α -redüktaz Enzimi ile İlişkili Genlerin Polimorfizmi

Erkeklerde primer androjen olan testosteron prostatta 5 α -redüktaz tip 2 enzimi ile en aktif formu olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşür. DHT'nin androjen reseptörüne afinitesi testosterondan 5 kat daha fazladır. DHT erkek eksternal genitale ve prostat gelişimi için gereklidir. 5 α -redüktaz enziminin 2 isoformu (tip 1 ve 2) vardır. Tip 1 enzimi genel olarak, karaciğer, genital olmayan deri dokusunda, prostatta ve beyin dokusunda sentezlenmektedir. Bu enzimden sorumlu olan gen SRD5A1 olarak isimlendirilmekte olup, 5. kromozomun kısa kolunun 15.

bölgesinde (5p15) yer almaktadır (27). SRD5A1 geni 5 ekson ve 4 introndan oluşmaktadır. Steroid 5 α -redüktaz eksikliği görülen bireylerde bu enzimde herhangi bir mutasyon olmadığı gözlenmiştir. Tip 2 enziminin sentezlendiği dokular; prostat, epididim, seminal vezikül, genital deri, uterus, karaciğer, göğüs, saç folikülleri, plasenta ve beyindir. Sorumlu olan gen ise SRD5A2 olarak isimlendirilmekte olup 5 ekson ve 4 introndan meydana gelmektedir. Bu genin lokalize olduğu kromozom bölgesi 2. kromozomun kısa koludur (2p22-23). SRD5A2 polimorfizmi 5 α -redüktaz varyantlarının farklı enzim aktivitelerinde olmasına neden olur (28). Yapılan bir çalışmada SRD5A2 genin V89L polimorfizminin LL genotipi ile BPH'lı hastaların prostat volümü arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (29). Bununla birlikte Kaliforniya'da 4 farklı etnik gruptan oluşan 606 erkek hastayı içeren çalışmada BPH ile A49T, V89L ve (TA)_n polimorfizmleri arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü (30).

CYP17 Gen Polimorfizmi

CYP17 geni 10. kromozomda lokalizedir ve 8 eksondan oluşur. Sitokrom P450c17a enzimini kodlar. Bu enzim insan seks steroidlerinin oluşumunda anahtar rol oynayan 17 α hidroksilaz ve 17,20-liyaz enzimlerini katalize eder. CYP17 polimorfizmi prostat ve meme kanseri gibi hormon ile ilişkili kanserlerin etiolojisinde önemli rol oynayabilir (31). Yapılan çalışmalarda CYP17 polimorfizminin A2 alelinin prostat kanseri riskini arttırabileceği rapor edildi (32). Japon popülasyonunda CYP17 A1 alelinin artmış BPH ve prostat kanseri riski ile ilişkili olduğu rapor edildi (33). Bununla birlikte Çin ve Türk popülasyonlarında CYP17 polimorfizminin BPH ve prostat kanseri riskini arttırmadığı tespit edildi (34,35).

Katekol-O-Metiltransferaz Gen Polimorfizmi

Katekol-O-Metiltransferaz 'Catechol-O-Methyltransferase' (COMT) enzimi katekolamin metabolizmasında rol oynayan bir enzimdir. İnsanda 22q11.2'de yerleşmiş olan bir gen tarafından kodlanır. COMT genindeki fonksiyonel polimorfizm COMT enzim aktivitesinin değişmesine neden olmaktadır. Katekol östrojenler prostatın malign transformasyonunda önemli rol oynayan östrojenin karsinojenik metabolitleridir. COMT enzimi bu metabolitlerin genotoksik etkilerini nötralize edilmesinden sorumludur (36). Bu enzimin varyant formunun enzim aktivitesini 4 kata kadar azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle COMT gen polimorfizminin BPH için risk faktörü olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda COMT gen polimorfizmi ile BPH arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir (37).

α 1a-Adrenoreseptör Gen Polimorfizmi

Son yıllarda α 1-Adrenoreseptörlerin sadece prostat düz kas tonusunu artırmakla kalmadığı prostat büyümesinde de modifiye ettiği gösterildi. Bugüne kadar α 1a, α 1b ve α 1d şeklinde 3 adet α 1-Adrenoreseptör alt tipi tespit edildi. α 1-Adrenoreseptörler ağırlıklı olarak prostat düz kasında yer alırlar ve işeme semptomları üzerine direkt etkileri vardır. Çoğunlukla mesane duvarı ve spinal kordta bulunan α 1d-Adrenoreseptörler depolama semptomları ile ilişkilidir (38). α 1-Adrenoreseptör geni 1035 (T-G), 1175 (G-A), 1475 (C-T), 1677 (A-G) ve 1831 (A-T) ve arg-492-Cys pozisyonlarında polimorfik bölgeler içerir (39). Bugüne kadar

yapılan tüm araştırmalarda α 1-Adrenoreseptör gen polimorfizmi ile BPH arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir. Ayrıca Mochtar ve ark. (40) 1475 (C-T) tek nükleotid polimorfizmi ile BPH'nın medikal tedavisinde kullanılan α 1-Adrenoreseptör antagonistlerin kısa ve uzun dönem etkinliği arasında anlamlı ilişki olmadığını rapor ettiler.

Sonuç olarak; yapılan çalışmalarda BPH'nın kalıtsal bir genetik komponenti olduğu ile ilgili önemli kanıtlar elde edilmiştir. Bir ailede hasta hariç bir ya da daha fazla bireyde cerrahi tedavi gerektiren BPH varlığı herediter BPH olarak tanımlanmıştır. Herediter BPH'nın otozomal dominant geçişli olduğu düşünülür. Ayrıca herediter BPH'nın sporadiklere göre daha yüksek volümlü olduğu, daha erken yaşta cerrahi tedavi gerektiği, stroma/epitel oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Herediter BPH'nın tespiti hastalık patogenezinde sorumlu bir genin varlığını düşündürmüştür. Bu amaçla birçok çalışmada BPH ile androjen reseptör gen, vitamin D reseptör gen, α 1a-Adrenoreseptör gen polimorfizmi ve androjen metabolizmasındaki genlerin polimorfizmleri arasındaki ilişki araştırılmıştır ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bilgilerin netleşmesi için farklı popülasyonlarda daha fazla sayıda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Cevdet Serkan Gökkaya, Dizayn: Cevdet Serkan Gökkaya, Veri Toplama veya İşleme: Cüneyt Özden, Analiz veya Yorumlama: Cüneyt Özden, Literatür Arama: Cevdet Serkan Gökkaya, Yazar: Cüneyt Özden, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Dönmez I, Mungan A. BPH prevalansı ve ülke gerçekleri. Üroonkoloji bülteni 2011;4:11-14.
2. Parsons JK. Benign Prostatic Hyperplasia and Male Lower Urinary Tract Symptoms: Epidemiology and Risk Factors. Curr Bladder Dysfunct Rep 2010;5:212-218.
3. Konwar R, Chattopadhyay N, Bid HK. Genetic polymorphism and pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. BJU Int 2008;102:536-544.
4. Çetinkaya M, Öztekin V. Benign Prostat Hiperplazisi ve heredite, Üroonkoloji Bülteni 2011;4:20-22.
5. Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, et al. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1994;152:115-119.
6. Roberts RO, Rhodes T, Panser LA, et al. Association between family history of benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: results of a population-based study. Am J Epidemiol 1995;142:965-973.
7. Oztekin CV, Oztürk B, Taş M, et al. How do patients with familial benign prostatic hyperplasia differ clinically from those with sporadic benign prostatic hyperplasia? Urol Int 2006;76:332-334.
8. Doehring CB, Sanda MG, Partin AW, et al. Histopathologic characterization of hereditary benign prostatic hyperplasia. Urology 1996;48:650-653.
9. Partin AW, Page WF, Lee BR, et al. Concordance rates for benign prostatic disease among twins suggest hereditary influence. Urology 1994;44:646-650.
10. Ekmekçi A, Konaç E, Önen Hİ. Gen polimorfizmi ve kansere yakınlık. Marmara Medical Journal 2008;21:282-295.

11. Chamberlain NL, Driver ED, Miesfeld RL. The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Res* 1994;22:3181-3186.
12. Kizilay F, Kalemci MS, Şimşir A, et al. The place of androgen receptor gene mutation analysis in the molecular diagnosis of prostate cancer and genotype-phenotype relationship. *Turk J Med Sci* 2014;44:261-266.
13. Mitsumori K, Terai A, Oka H, et al. Androgen receptor CAG repeat length polymorphism in benign prostatic hyperplasia (BPH): correlation with adenoma growth. *Prostate* 1999;41:253-257.
14. Giovannucci E, Stampfer MJ, Chan A, et al. CAG repeat within the androgen receptor gene and incidence of surgery for benign prostatic hyperplasia in U.S. physicians. *Prostate* 1999;39:130-134.
15. Mishra D, Thangaraj K, Mandhani A, et al. Is reduced CAG repeat length in androgen receptor gene associated with risk of prostate cancer in Indian population? *Clin Genet* 2005;68:55-60.
16. Biolchi V, Silva Neto B, Koff W, et al. Androgen receptor CAG polymorphism and the risk of benign prostatic hyperplasia in a Brazilian population. *Int Braz J Urol* 2012;38:373-379.
17. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta* 2006;371:1-12.
18. Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, et al. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Res* 1996;56:4108-4110.
19. Ingles SA, Ross RK, Yu MC, et al. Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:166-170.
20. Manchanda PK, Konwar R, Nayak VL, et al. Association of genetic variants of the vitamin D receptor (VDR) gene (Fok-I, Taq-I and Bsm-I) with susceptibility of benign prostatic hyperplasia in a North Indian population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11:1005-1008.
21. Habuchi T, Suzuki T, Sasaki R, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in a Japanese population. *Cancer Res* 2000;60:305-308.
22. Chaimuangraj S, Thammachoti R, Ongphiphadhanakul B, et al. Lack of association of VDR polymorphisms with Thai prostate cancer as compared with benign prostate hyperplasia and controls. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006;7:136-139.
23. Bousema JT, Bussemakers MJ, van Houwelingen KP, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and the androgen receptor gene and the risk of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000;37:234-238.
24. Mononen N, Schleutker J. Polymorphisms in genes involved in androgen pathways as risk factors for prostate cancer. *J Urol* 2009;181:1541-1549.
25. Berges R, Gsur A, Feik E, et al. Association of polymorphisms in CYP19A1 and CYP3A4 genes with lower urinary tract symptoms, prostate volume, uroflow and PSA in a population-based sample. *World J Urol* 2011;29:143-148.
26. Kittles RA, Chen W, Panguluri RK, et al. CYP3A4-V and prostate cancer in African Americans: causal or confounding association because of population stratification? *Hum Genet* 2002;110:553-560.
27. Suzuki T, Darnel AD, Akahira JI, et al. 5alpha-reductases in human breast carcinoma: possible modulator of in situ androgenic actions. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2250-2257.
28. Thigpen AE, Davis DL, Milatovich A, et al. Molecular genetics of steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *J Clin Invest* 1992;90:799-809.
29. Roberts RO, Bergstralh EJ, Farmer SA, et al. Polymorphisms in the 5alpha reductase type 2 gene and urologic measures of BPH. *Prostate* 2005;62:380-387.
30. Salam MT, Ursin G, Skinner EC, et al. Associations between polymorphisms in the steroid 5-alpha reductase type II (SRD5A2) gene and benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Urol Oncol* 2005;23:246-253.
31. Picado-Leonard J, Miller WL. Cloning and sequence of the human gene for P450c17 (steroid 17 alpha-hydroxylase/17,20 lyase): similarity with the gene for P450c21. *DNA* 1987;6:439-448.
32. Gsur A, Bernhofer G, Hinteregger S, et al. A polymorphism in the CYP17 gene is associated with prostate cancer risk. *Int J Cancer* 2000;87:434-437.
33. Habuchi T, Liqing Z, Suzuki T, et al. Increased risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia associated with a CYP17 gene polymorphism with a gene dosage effect. *Cancer Res* 2000;60:5710-5713.
34. Madigan MP, Gao YT, Deng J, et al. CYP17 polymorphisms in relation to risks of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: a population-based study in China. *Int J Cancer* 2003;107:271-275.
35. Tigli H, Yazici H, Dalay N. Cyp17 genetic polymorphism in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2003;114:307-314.
36. Cavalieri EL, Devanesan P, Bosland MC, et al. Catechol estrogen metabolites and conjugates in different regions of the prostate of Noble rats treated with 4-hydroxyestradiol: implications for estrogen-induced initiation of prostate cancer. *Carcinogenesis* 2002;23:329-333.
37. Tanaka Y, Sasaki M, Shiina H, et al. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms in benign prostatic hyperplasia and sporadic prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:238-244.
38. Malloy BJ, Price DT, Price RR, et al. Alpha1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. *J Urol* 1998;160:937-943.
39. Shibata K, Hirasawa A, Moriyama N, et al. Alpha 1A-adrenoceptor polymorphism: pharmacological characterization and association with benign prostatic hypertrophy. *Br J Pharmacol* 1996;118:1403-1408.
40. Mochtar CA, Laan W, Van Houwelingen KP, et al. Polymorphisms in the alpha1A-adrenoceptor gene do not modify the short- and long-term efficacy of alpha1-adrenoceptor antagonists in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2006;97:852-855.



Enflamasyonun Etiyopatogenez ve Tedavi Hedefi Olarak Benign Prostat Hiperplazisindeki Rolü

The Role of Enflammation as an Etiopathogenetic Mechanism and Treatment Target in Benign Prostatic Hyperplasia

Dr. Ali Tekin, Dr. Alpaslan Yüksel

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

Öz

Benign prostat hiperplazisinin (BPH) etiopatogenezini henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, güncel literatür bilgileri prostatik enflamasyonun etiolojide önemli olabileceğini ve tedavi hedefi olarak bir potansiyel olabileceğini işaret etmektedir. Sadece prostatik enflamasyonun varlığı değil, aynı zamanda bunun derecesi ve şiddeti, Uluslararası Prostat Semptom Skoru ile yakın ilişkili olup, BPH progresyonunu (semptom artışı, akut üriner retansiyon, cerrahi gerekliliği) belirleyici özelliğe sahiptir. Enflamasyonun hangi mekanizma ile BPH oluşumuna neden olduğu tam olarak aydınlatılmamıştır. Bununla birlikte, yaşlanmaya bağlı immünite zayıflaması ve ortaya çıkan hormonal değişikliklerin rolü olabilir. Oksidatif stres, androjen bağımlı genler ve tümör growth faktör-β1 kaskad genlerinin artışı, prostatik antijenleri görmemeyi sağlayan baskılayıcı hücrelerin azalması, IL-6, IL-8, IL-15 gibi proenflamatuvar sitokinler ile siklooksijenaz-2 ekspresyonu etkisiyle yıkıcı enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu sonucu gelişen zincirleme olaylar da BPH oluşumuna katkı sağlayabilir. Kanıta dayalı veriler nonsteroid anti-enflamatuvar ilaç kullanımının enflamasyonu baskılayıcı mekanizma üzerinden prostat büyümesini, alt üriner sistem yakınmalarının progresyonunu, idrar akım hızında azalmayı ve prostat-spesifik antijen yükselmesini engelleyebileceğini veya geciktirebileceğini göstermektedir. Bunun yanında, D vitamini agonistleri, serenoa repens ve fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin BPH tedavisindeki etkinliklerinin bir kısmından enflamasyonu baskılamaları sorumlu olabilir. Sonuç olarak prostatik enflamasyon BPH patogenezinde ve progresyonunda önemli bir role sahip gibi görünmektedir. Anti-enflamatuvar etkili ilaçların yakın gelecekte BPH'nin medikal tedavisinde daha fazla yer alması beklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Prostatit, benign prostat hiperplazisi, enflamasyon, anti-enflamatuvar tedavi

Summary

Despite the etiopathogenesis of benign prostatic hyperplasia (BPH) has not yet been elucidated exactly, current data indicate that the prostatic inflammation may be important in the etiology and it may be a potential for a treatment target. Not only the presence of prostatic inflammation, but also its grade and severity are related to International Prostate Symptom Score and have a capability to predict the progression of BPH (increase in symptom severity, acute urinary retention, and the need for surgery). Although the mechanism of inflammation on the development BPH has not been fully understood, it is probably associated with the weakening of the immune system and hormonal alterations with aging. Subsequent cascade of events including oxidative stress, upregulation of androgen-responsive genes and transforming growth factor β1 cascade genes, decrease of a population of suppressor cells that actively suppresses the recognition of prostatic antigens and an increase in proinflammatory cytokines such as IL-6, IL-8, IL-15 and cyclooxygenase-2 expression may induce the development of BPH. Evidence-based data revealed that non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) may prevent prostate enlargement, BPH associated lower urinary tract symptoms, decrease in urinary flow and prostate specific antigen elevation. Furthermore, their anti-inflammatory properties may be responsible for at least some of the beneficial effects of vitamin D agonists, serenoa repens and phosphodiesterase-5 inhibitors in BPH treatment. In conclusion, prostatic inflammation seems to play an important role in the pathogenesis and progression of BPH. In the near future NSAIDs should be expected to take a part in the medical treatment of BPH.

Keywords: Prostatitis, benign prostatic hyperplasia enflammation, anti-enflammation treatment

Giriş

Benign prostat hiperplazisi (BPH) yaşlanan erkekte en sık görülen ürolojik hastalıktır. Histolojik olarak prostatik glandüler ve stromal hücrelerin progresif hiperplazisi olarak tanımlanırken klinik olarak ise benign prostat büyümesi ile ilişkili mesane çıkımı obstrüksiyonundan kaynaklanan alt üriner sistem (AÜS) yakınmalarını ifade eder. Altmışlı yaşlarda histolojik olarak gösterilebilen BPH prevalansı %50'lerde iken 85 yaşında ise %90 civarındadır (1,2). Kronik ve sıklıkla progresif bir durum olması nedeniyle, yaşam kalitesine olumsuz etkileri söz konusudur. BPH'nın etiyopatogenezinde çok fazla bilinmezlik olmasına rağmen, son zamanlarda yapılan çalışmalar yaşlanma ve androjenler dışında, enflamasyonun da BPH patogenezinde önemli rol oynadığını ortaya koymuştur (3,4). Prostat kökenli sıvı ve doku örneklerinde sıkça prostatik enflamasyona rastlanabilir (4,5,6,7). Enflamasyon, iğne biyopsisi örneklerinde %70 (4,5), transüretal rezeksiyon (TURP) doku örneklerinde ise %100'lere varan oranlarda rapor edilmektedir (6). Prostatik enflamasyonun varlığı iyi tanımlanmasına rağmen buna sebep olan faktörler henüz net olarak ortaya koyulamamıştır. Bakteriyel enfeksiyonlar, intraprostatik idrar reflüsü ile birlikte kimyasal enflamasyon, hormonlar, diyet, metabolik sendrom ve otoimmünite olası faktörler içerisinde düşünülmektedir (8,9).

Enflamasyonda önemli rol oynayan farklı yolakların devreye girdiği bu süreçte, özellikle BPH'de ekspresyonu artan pro-enflamatuvar sitokinler IL-6, IL-8 ve IL-17 otokrin veya parakrin mekanizmaların (10,11) ve siklooksigenaz-2 (COX-2) yolağı ile antiapoptotik bcl-2 yolağının önemi çeşitli çalışmalarla ortaya koyulmuştur (12,13). Bu veriler ışığında bazı araştırmacılar tarafından enflamasyon, BPH'nın dinamik ve statik komponentinden sonra üçüncü komponenti olarak kabul edilmektedir (6). Elde edilen bu bilgilerden yola çıkarak yolaklar üzerinde oluşturulacak inhibisyon mekanizmasıyla enflamasyonun giderilmesi sonrası BPH gelişiminin engellenmesi veya BPH'ye bağlı gelişen AÜS yakınmalarının giderilmesi yönünde katkı sağlayacağı fikri ortaya çıkmış ve buna yönelik sınırlı da olsa çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır (11,14,15). Son 10 yılda literatüre eklenen kanıt dayalı veriler enflamasyonun BPH ile ilişkisinin daha derinden irdelenmesinin gereğini ortaya koymaktadır.

Bu yazıda, prostatik enflamasyonun BPH etiyopatogenezindeki rolü ve enflamasyonu azaltan tedavilerin BPH ve buna bağlı gelişen AÜS yakınmalarının giderilmesindeki etkinliği güncel literatür bilgileri eşliğinde tartışılacaktır.

Prostatik Enflamasyon, Klinik Prostatit ve Benign Prostat Hiperplazisi İlişkisi

Yaşlanan erkekte hem BPH ile ilişkili AÜS semptomları hem de prostatit yakınmaları sık olmasının yanında klinikte bu durumları birbirinden ayırt etmek zordur. Sağlık çalışanları arasında yapılan bir araştırmada, prostatitli bireylerin %57'sinde eşlik eden BPH öyküsü de mevcuttur. Benzer şekilde, BPH'lı bireylerin %39'u aynı zamanda prostatit öyküsü de vermektedir (16). Erken yaşlarda geçirilen prostatitin daha ileri yaşlarda BPH gelişmesi riskini arttırdığını gösteren geniş kesitsel çalışmalar (17) ve toplumsal ölçekte ileriye dönük izlem çalışmaları (18) yayınlanmıştır. Sutcliffe ve ark., (17) prostatit öyküsü pozitifliği olanlarda BPH riskinin prostatit öyküsü olmayanlara göre 1,6 kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde,

Olmsted County izlem programında (18), prostatit nedeniyle tedavi almış olmak, ileri yaşlarda prostat büyümesi, BPH veya AÜS semptomları gelişme riskini 2,4 kat arttırmaktadır. Prostatit tanısı olan erkeklerin olmayanlara göre izleyen yıllarda BPH tedavisi alma (%32'ye karşı %21, $p<0,0001$) ve akut üriner retansiyona girme riski (%12'ye karşı %8, $p=0,01$) daha yüksektir. Bu çalışmanın zayıf tarafı, prostatit tanısının gerçekte enflamasyonu mu yoksa erken dönem BPH semptomlarını mı temsil ettiğinin belirsizliğidir (18).

REduction by DUTasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) çalışmasında serum prostat-spesifik antijen (PSA) düzeyi yüksek ve prostat biyopsisi benign olan katılımcı bireylerin büyük çoğunluğunda (%78) kronik prostatik enflamasyon belirlenmiştir (4). Bu çalışmada, kronik prostatik enflamasyonlu bireylerde Uluslararası Prostat Semptom Skoru 'International Prostate Symptom Score' (IPSS) skoru, olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. REDUCE çalışmasında elde edilen veriler başlangıç değerlendirmesinde, kronik enflamasyon ve IPSS değişkenleri arasında güçlü bir istatistiksel ilişki varlığını göstermektedir. Enflamasyon şiddetindeki artışa paralel olarak AÜS semptomları da ağırlaşmaktadır. Mishra ve ark.'nın (19) BPH cerrahisi geçirmiş hastalarda yaptıkları bir çalışmada ağır semptomlu (üriner retansiyon) hastalarla daha hafif semptomlu (retansiyonda olmayıp AÜS yakınmaları nedeniyle cerrahi yapılan) hastaları karşılaştırmışlar ve ağır semptomlu olgularda daha yüksek oranda histolojik enflamasyon saptamışlardır (%70'e karşı %45). Medical Treatment of Prostatic Symptoms (MTOPS) çalışmasında 1197 hastanın yapılan prostat biyopsilerinde %43'ünde kronik prostatit saptanmıştır (20). Bu çalışmada enflamasyon olan bireylerde olmayanlara göre klinik progresyon (semptom artışı, akut üriner retansiyon, cerrahi gerekliliği) olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Yapılan analizlerin sonuçları, histolojik enflamasyonun BPH progresyonu açısından risk faktörü olduğu hipotezini destekler niteliktedir.

Enflamasyonun Benign Prostat Hiperplazisi Patogenezindeki Rolü

Prostatik stromada dağınık ve intraepitelyal yerleşimli yardımcı (CD4+) sitotoksik/süpresör (CD8+) T ve B lenfositleri, az miktarda makrofaj ve mast hücreleri dengeli biçimde yer almaktadır (21). CD4+ T lenfositleri enflamasyonu arttırıcı sitokin salınımı yanında öldürücü hücrelere antijen sunucu işlevlerine sahipken CD8+ hücreleri ise immün bariyer oluşturarak sperm hücreleri ve diğer prostat ögelerini otoimmün yanıtın koruduğu sanılmaktadır (22). Prostatik enflamasyonda stromal hücreler ve lenfositlerden salınan pro-enflamatuvar sitokinlerin artışı daha fazla enflamatuvar hücrenin burada birikmesine neden olabilir. BPH'da ekspresyonu artan pro-enflamatuvar sitokinler IL-6, IL-8 ve IL-17 otokrin veya parakrin mekanizmalarla (9,10) ya da COX-2 ekspresyonunu arttırarak (23) kronik immün yanıtı ve fibromüsküler proliferasyonu uyarır. COX enflamasyon sırasında araşidonik asidi prostaglandinlere çeviren önemli bir proenflamatuvar enzimdir. İki tipi mevcut olup bunlardan COX-2 prostat düz kaslarında yoğun biçimde bulunur (24). COX-2 bazal epitelyal hücrelerde eksprese olup sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımına sebep olur (19). Ayrıca Bcl-2 proteinini ortama sunarak prostat dokusunda apoptozisin azalmasına sebep olur (13). Temel yapısı aktive olmuş T-lenfositleri ve makrofajlardan oluşan kronik enflamatuvar infiltrasyon sonrası

ölen hücrelerin boşalttığı alan fibromusküler nodüller tarafından doldurulur (9). Yaşlanmaya bağlı immünite zayıflaması ile birlikte hormonal değişiklikler, prostatik antijenleri görmemeyi sağlayan baskılayıcı hücrelerin bozulmasına ve yavaş yavaş lenfositlerin prostatı infiltrate etmesi sonucu gelişen enflamasyonu takip eden zincirleme olaylarla BPH oluştuğu tahmin edilmektedir (25).

Oksidatif stres, doku hasarına da sebep olan reaktif oksijen radikallerinin oluşum ve antioksidan defans mekanizmaları ile yıkımlarındaki dengesizlik sonucu oluşur (26). Prostatik enflamasyon sonrası oksidatif stresle oluşan reaktif oksijen türleri (ROS), reaktif nitrik türleri ve indüklenebilir nitrik oksit (iNOS) gibi serbest radikaller doku, damar ve DNA hasarına sebep olurlar (27). BPH'lı hastalarda hızlı bir hücre döngüsünün olması prostat dokusunun oksidatif DNA hasarına daha yatkın olmasına sebep olmaktadır. Özellikle DNA ve genomik hasar apoptozis dengesini bozup kontrolsüz hiperplastik proliferasyona sebep olur (27). BPH dokusunda normal prostat dokusuna göre iNOS, plazma nitrat miktarı ve 'reactive oxygen species' reaktif oksijen türleri değerleri yüksek, süperoksit dismutaz (SOD) ve 'catalase' katalaz enziminden (CAT) oluşan doğal koruyucu mekanizmaya sahip antioksidan aktivite düşük saptanmıştır. Bu veri oksidatif stres sonucu oluşan serbest radikallerin enflamasyon üzerinden BPH patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (27,28,29).

Enflamasyona bağlı oluşan BPH patogenezinde artmış sitokinlerin yanında büyüme faktörlerinin de rol oynadığı ve bunlar içerisinde 'tumor growth factor β 1' tümör growth faktör- β 1'in (TGF β 1) prostatik fibroblastları myofibroblastalara dönüştürerek ekstrasellüler matrix ve düz kas regülasyonunu sağlar (30). BPH spesimenlerinde androjen reseptörleri (AR) ve androjen bağımlı genlerin arttığı bilinmektedir (30). Funahashi ve ark.'nın (31) yaptığı çalışmada rat prostatında formol ve E.coli enjeksiyonu yaparak prostatta enflamasyon oluşturulmuş ve enflamasyonun prostat epitelinde AR ve androjen bağımlı genlerin, stromada ise TGF β 1 kaskad genlerinin upregulasyonuna ve dolayısıyla hücre proliferasyonuna sebep olabileceği düşünülmüştür. Bir COX-2 inhibitörü olan celecoxib kullanıldığında androjen bağımlı genlerin ve TGF β 1 kaskad genlerinin baskılandığı saptanmıştır (31).

Prostatik Enflamasyona Özgü Biyomarkerler

Penna ve ark.'nın (32) gerçekleştirdiği bir çalışmada araştırılan çok sayıda sitokinden sadece stroma ve epitel hücrelerinde proliferasyonu uyarabilen IL-8 prostat enflamasyonu ve BPH ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada, prostatit tanısı bilinen hastaların %85'inde immünohistokimyasal boyama ile IL-8 artışı saptanmıştır (32). Tanik ve ark. (33) ise nötrofil/lenfosit oranının IPSS ile doğru orantılı ve Qmax ile ters orantılı ilişkiye sahip olduğunu göstermişlerdir. Monosit kemotaktik faktör (MCP-1) ve 'Inducible T-cell COStimulator' indüklenebilir T-hücre ko-stimulasyon (ICOS) proteinlerinin çalışıldığı iki farklı çalışmada prostat enflamasyonu olan hastalarda bu proteinlerin seviyelerinin yükseldiği rapor edilmiştir (34). Bahsedilen bütün bu çalışmalar küçük ölçekli olup bazı sonuçlar istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Ayrıca, biyomarker olarak test edilen bu moleküllerin çoğu aynı zamanda genel enflamasyon göstergeleri olup prostata özgü değildir. Bununla birlikte, BPH-enflamasyon ilişkisinin aydınlatılmasına katkıda bulunabilecek daha ileri çalışmalara öncülük etmeleri önemlidir.

Anti-enflamatuvar Tedavi ve Benign Prostat Hiperplazisi

Prostatik enflamasyona yönelik tedavinin BPH'nın önlenmesi veya buna bağlı AÜS yakınmalarının giderilmesi açısından önemli olabileceği düşünülerek farklı türde anti-enflamatuvar ajanlar in vitro ve in vivo ortamda kullanılarak farklı klinik çalışmalar yayınlanmıştır (14,15,35). Genellikle COX-2 ve antiapoptotik bcl-2 yolağının prostatik enflamasyonda rolü olabileceğini gösteren çalışmalardan sonra, bu mekanizmalar üzerinden etki edebilecek tedavilerin denendiği sınırlı sayıda çalışma yayınlanmıştır (14,15). Ozdemir ve ark., (15) BPH'ya bağlı AÜS yakınmaları olan erkeklerde doksazosin ve doksazosin + tenoksikam (COX-2 inhibitörü) tedavisini karşılaştırdıkları çalışmalarında kombinasyon tedavisini IPSS skorunda azalma bakımından daha üstün bulmuşlardır (sırasıyla 5,8 \pm 5,8 ve 9,4 \pm 5,5). Maksimum idrar akım hızındaki artış istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kombinasyon tedavisi grubunda daha yüksek bulunmuştur (3,4 \pm 3,6 ve 2,3 \pm 3,5 ml/sn).

Bu bağlamda, ağır kesici ve enflamasyon giderme etkinliği iyi bilinen nonsteroidal anti-enflamatuvar ilaçlardan (NSAİl) biri olan ibuprofen alfa-1 blokör doksazosin ile birlikte deneysel bir çalışmada sınanmıştır. Her iki ajan BPH hücre serilerinde apoptozisi indüklemiştir. Ayrıca ibuprofen, semptomatik BPH'da prostattan eksprese edilen JM-27 adlı bir proteini etkin bir şekilde baskılamıştır (36). Az sayıdaki çalışmalardan birinde, Di Silverio ve ark. (12) BPH ile ilişkili AÜS semptomları olan 46 hastayı 24 hafta süreyle sadece finasterid ve finasterid + COX-2 inhibitörü rofekoksib almak üzere randomize etmişlerdir. Çalışma sonunda, semptomatik düzelme iki tedavi kolunda benzer olmakla birlikte, erken dönemde (4 hafta) kombinasyon tedavisi daha etkin bulunmuştur. Dört hafta sonunda IPSS'de >4 puan düzelme ve Qmax >3 ml/sn artış görülme oranı kombinasyon tedavisi uygulananlarda sırasıyla %34 ve %8,7 iken sadece finasterid alan grupta %0 ve %0'dır. Ancak, 24 hafta sonunda iki grup arasında tedavi sonuçları açısından herhangi bir fark yoktur. Bu ilginç sonuçlar, henüz finasterid etkisi ortaya çıkmadan rofekoksibin etkisini hızlı etki göstermesi olarak yorumlanmıştır. Bu pozitif sonuçlara rağmen, anti-enflamatuvar ajanların BPH tedavisindeki yeri konusunda klinik veri maalesef henüz yetersizdir. Enflamasyonun giderilmesinin potansiyel bir tedavi hedefi olabileceğini destekleyen önemli bir literatür bilgisi de, St Sauver ve ark.'nın (14) gerçekleştirdiği toplumsal ölçekte bir anket ve klinik değerlendirme çalışmasından gelmiştir (14). Bu çalışmada, günlük NSAİl kullanımı ile prostat büyümesi, orta-ağır AÜS semptomları, idrar akım hızında düşüş ve PSA yükselmesi arasında negatif bir istatistiksel ilişki saptanmıştır. Dolayısıyla günlük aspirin veya NSAİl kullanımının BPH açısından olumlu etkileri vurgulanmıştır. Ancak, literatürde bununla ilişkili gibi görünen sonuçlar da mevcuttur. Örneğin, PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) çalışmasında, NSAİl kullanımının BPH ve AÜS gelişimi insidansını azaltıcı etkisi gösterilememiştir (17). Ancak, yaş ortalaması başta olmak üzere hasta özelliklerinin farklı olması bu iki çalışmada çelişkili sonuçların ortaya çıkmasında rolü olabilir. Prospektif, randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada, celecoxib (COX-2 inhibitörü) tedavisi noktüriyi etkili bir şekilde azaltmıştır (5,2 \pm 2,1'den 2,5 \pm 1,9'a gerileme) (37). Ancak, bu etkinin anti-enflamatuvar mekanizmaya mı

yoksa prostoglandinlerin böbrek kan akımını değiştirmesine mi bağlı olduğu belirsizdir.

BPH tedavisinde kullanılan farklı fitoterapötik ajanların iddia edilen etki mekanizmalarından biri de anti-enflamatuvar etkileridir (38). *Serenoa repens* sitokin regülasyonu yoluyla enflamasyonu azaltarak BPH tedavisinde rol oynar. Vela ve ark.'nın (35) yapmış olduğu plasebo kontrollü bir çalışmada, prostatektomi öncesi 3 haftalık *Serenoa repens* tedavisinin IL-1 β ve TNF α gibi enflamasyonda önemli rol oynayan proenflamatuvar faktörleri ve B lenfosit miktarını azalttığı saptanmıştır. D vitamini reseptör agonistlerinin anti-enflamatuvar özellikleri bilinmektedir (39). Vitamin D analoğu elocalcitol, BPH hücrelerinde IL-8 üretimini ve COX-2 ekspresyonunu azaltarak hücre proliferasyonunu engelleyebilir (39).

Fosfodiesteraz-5 (PDE-5) izoenzimleri mesane, prostat ve bu yapıları besleyen vasküler yapılarda yoğun olarak bulunmaktadır. PDE-5 inhibitörlerinin NO/cGMP yolağı üzerinden düz kas gevşemesi, pelvik bölgede vasküler perfüzyon artışı ve afferent sinir aktivitesi artışı sağlayarak BPH'ya bağlı AÜS yakınmaları giderdiği kabul edilmekle birlikte, prostatik enflamasyonu baskılama mekanizmasının da önemli olabileceğini gösteren kanıtlar ortaya çıkmaya başlamıştır. Örneğin, prostatik myofibroblast hücre kültürü ortamı kullanılarak yapılan bir çalışmada PDE-5 inhibitörleri tadalafil ve vardenafilin IL-8 ve interferon gama-induced protein 10 (IP-10) gibi güçlü proenflamatuvar medyatörlerin sekresyonunu güçlü bir şekilde baskıladıkları gösterilmiştir (40).

Sonuç olarak; prostatik enflamasyon yolları tam olarak anlaşılmamış olsa da, şimdiye kadar yayınlanmış çalışmalar kronik enflamasyonun BPH ve buna bağlı AÜSS gelişiminde önemli rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. Enflamasyonun tetikleyici faktörlerle başlamasından sonra özellikle T-hücrelerinin aktif rol oynadığı bu süreçte farklı sitokinlerin ve prostoglandinlerin ortama salınması sonrası stromal ve epitelial hücrelerin proliferasyonu tetiklenerek BPH ve buna bağlı AÜS semptomlarının ortaya çıkmasına ve artışına neden olabilir. Enflamasyonu azaltmaya yönelik anti-enflamatuvar ilaçlarla yapılan çalışmalar kısıtlı olup mevcut veriler henüz yeterli kanıt düzeyine sahip değildir. Enflamasyonu oluşturan farklı yollar üzerinden etki edebilecek anti-enflamatuvar ajanların kullanılması ile yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Aşağıdaki olaylardan hangisi enflamasyonun benign prostat hiperplazisi patogenezinde olası etkisidir?

- IL-6, IL-8 ve IL-15 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin salınması
- COX-2 ekspresyonu
- Oksidatif stres
- Androjen bağımlı genlerin artışı
- Hepsi

Cevap: e)

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ali Tekin, Dizayn: Ali Tekin, Alpaslan Yüksel, Veri Toplama veya İşleme: Ali Tekin, Alpaslan Yüksel, Analiz veya Yorumlama: Ali Tekin, Literatür Arama: Alpaslan Yüksel, Yazan: Ali Tekin, Alpaslan Yüksel, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Nickel JC. The overlapping lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia and prostatitis. *Curr Opin Urol* 2006;16:5-10.
- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132:474-749.
- Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, et al. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. *Eur Urol* 2008;54:1379-1384.
- Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, et al. Examination of the relationship between symptoms of prostatitis and histologic inflammation: baseline data from the REDUCE chemoprevention trial. *J Urol* 2007;178:896-900.
- Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, et al. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;154:407-503.
- Nickel JC, Downey J, Young I, Boag S. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 1999;84:976-981.
- Tekin A, Yüksel A, Tekin S, Gumrukcu G, Aslan AR, Sengor F. Post prostatic massage examination for prediction of asymptomatic prostatitis in needle biopsies: a prospective study. *J Urol* 2009;182:564-569.
- Sciarra A, Di Silverio F, Salciccia S, et al. Inflammation and chronic prostatic diseases: evidence for a link? *Eur Urol* 2007;52:964-972.
- Penna G, Fibbi B, Maggi M, Adorini L. Prostate autoimmunity: from experimental models to clinical counterparts. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:577-586.
- Steiner G, Stix U, Handisurya A, et al. Cytokine expression pattern in benign prostatic hyperplasia infiltrating T cells and impact of lymphocytic infiltration on cytokine mRNA profile in prostatic tissue. *Lab Invest* 2003;83:1131-1146.
- Konig JE, Senge T, Allhoff EP, et al. Analysis of the inflammatory network in benign prostate hyperplasia and prostate cancer. *Prostate* 2004;58:121-129.
- Di Silverio F, Bosman C, Slavatori M, et al. Combination therapy with rofecoxib and finasteride in the treatment of men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 2005;47:72-79.
- Hussain T, Gupta S, Mukhtar H. Cyclooxygenase-2 and prostate carcinogenesis. *Cancer Lett* 2003;191:125-135.
- St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, et al. Protective association between nonsteroidal antiinflammatory drug use and measures of benign prostatic hyperplasia. *Am Jm Epidemiol* 2006;164:760-768.
- Ozdemir I, Bozkurt O, Demir O, et al. Combination therapy with Doxazosin and tenoxicam for the management of lower urinary tract symptoms. *Urol* 2009;74:431-433.
- Collins MM, Meigs JB, Barry MJ, et al. Prevalence and correlates of prostatitis in the health professionals follow-up study cohort. *J Urol* 2002;167:1363-1366.
- Sutcliffe S, Giovannucci E, De Marzo AM, et al. Sexually transmitted infections, prostatitis, ejaculation frequency, and the odds of lower urinary tract symptoms. *Am J Epidemiol* 2005;162:898-906.
- St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, et al. Longitudinal association between prostatitis and development of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2008;71:475-479.
- Mishra VC, Allen DJ, Nicolaou C, et al. Does intraprostatic inflammation have a role in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia? *BJU Int* 2007;100:327-331.
- Roehrborn CG. Definition of at-risk patients: baseline variables. *BJU Int* 2006;97(Suppl 2):7-11.
- De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007;7:256-269.

22. Vykhovanets EV, Resnick MI, Marengo SR. The healthy rat prostate contains high levels of natural killer-like cells and unique subsets of CD4+ helper-inducer T cells: implications for prostatitis. *J Urol* 2005;173:1004-1010.
23. Wang W, Bergh A, Damber JE. Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium. *Prostate* 2004;61:60-72.
24. McConnel JD, Roerhborn CG, Bautista OM, et al. Medical therapy of prostate symptomsresearch study: the long term effect of doxazosin,finasteride and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387-2398.
25. Kramer G, Steiner GE, Handisurya A, et al. Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate* 2002;52:43-58.
26. Minciullo PL, Inferrera A, Navarra M, et al. Oxidative stress in Benign prostatic hyperplasia: A systemic review. *Urol Int* 2014;94:249-254.
27. Hamid AR, Umbas R, Mochtar CA. Recent role of inflammation in prostate diseases: chemoprevention development opportunity. *Acta Med Indones* 2011;43:59-65.
28. Baltacı S, Orhan D, Gogus C, Türkölmez K, et al. Inducible nitric oxide synthase expression in BPH, low and high grade PIN and prostate carcinoma. *BJU Int* 2001;88:100-103.
29. Pace G, Di Massimo C, De Amicis D, et al. Oxidative stress in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Urol Int* 2010;85:328-333.
30. O'Malley KJ, Dhir R, Nelson JB, Bost J, et al. The expression of androgen responsive genes is upregulated in the epitelia of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2009;69:1716-1723.
31. Yasuhito F, O'Malley K, Kawamorita N, et al. Upregulation of Androgen Responsive genes and transforming Growth factor factor β 1 Cascade genes in a rat: Model of non-bacterial prostatic inflammation. *The prostate* 2014;74:337-345.
32. Penna G, Mondaini N, Amuchastegui S, et al. Seminal plasma cytokines and chemokines in prostate inflammation: interleukin-8 as a predictive biomarker in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2007;51:524-533.
33. Tanik S, Albayrak S, Zengin K, et al. Is the Neutrophil-Lymphocyte Ratio an Indicator of Progression in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia? *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:6375-6379.
34. Fujita K, Ewing CM, Getzenberg RH, et al. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1/CCL2) is associated with prostatic growthdysregulation and benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2010;70:473-481.
35. Vela Navarrete R, Garcia JV, Barat A, et al. BPH and inlammation: Pharmacological effects of permixon on histological anad molecular inflammatory markers. Results of a double blind pilot clinical assay. *Eur Urol* 2003;44:549-555.
36. Minnery CH, Getzenberg RH. Benign prostatic hyperplasia cell line viability and modulation of JM-27 by Doxazosin and Ibuprofen. *J Urol* 2005;174:375-379.
37. Falahatkar S, Mokhtari G, Poureza F, et al. Celecoxib for treatment of nocturia caused by benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urol* 2008;72:813-816.
38. Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol* 2004;172:1792-1799.
39. Penna G, Fibbi B, Amuhastugui S, et al. The vitamin D receptor agonist elocalcitolinhibits IL-8 dependent benign prostatic hyperplasia stromal cell proliferation and inflammatory response by targeting the RhoA/Rho kinase and NF-kappaB pathways. *Prostate* 2009;69:480-493.
40. Vinozzi I, Gacci M, Cellai I, et al. PDE5 inhibitors blunt inflammation in human BPH: A potential mechanism of action for PDE5 inhibitors in LUTS. *Prostate* 2013;73:1391-1402.



Benign Prostat Hiperplazisinde Kullanılan Medikal Tedavilerin Ejakülasyon Üzerine Etkileri

The Effects of Medical Treatments Used for Benign Prostatic Hyperplasia on Ejaculation

Dr. Ali Kayıkçı¹, Dr. Coşkun Kaçağan², Dr. Ali Tekin¹

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

²Silopi Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Şırnak, Türkiye

Öz

Tedavi gerektiren benign prostat hiperplazisi (BPH) ile ilişkili ciddi alt üriner sistem semptomları (AÜSS) 50 yaş üzerindeki erkeklerde yaşla birlikte artmaktadır. Yaşla birlikte azalma göstermekle birlikte bu popülasyondaki bireylerin önemli bir kısmı aktif cinsel yaşamlarını devam ettirmektedir. BPH tedavisinde yaygın kullanılan ilaçların birçoğu ejakülasyon dahil olmak üzere cinsel fonksiyonları olumsuz etkileyebilir. BPH tedavisinde en yaygın kullanılan medikal tedavi grubu olan alfa 1 adrenerjik reseptör (α 1-AR) blokörlerinden ejakülasyon disfonksiyonu ile en fazla ilişkilendirilen ilaçlar silodosin ve tamsulosindir. Silodosin plaseboya göre 32,5 kat ($p<0,00001$), tamsulosin ise 8,6 kat ($p=0,006$) daha fazla ejakülasyon bozukluğuna neden olur. Terazosin, doksazosin ve alfuzosin gibi bu gruptaki diğer ilaçların ejakülasyon üzerine etkileri minimaldir. α 1-AR blokörlerin ejakülatuar disfonksiyon etkileri ile tedavi etkinliği arasında pozitif istatistiksel bir ilişki söz konusudur. 5-alfa redüktaz inhibitörleri (SARI) libido ve penil ereksiyonda değişiklikler ile birlikte ejakülasyon bozukluğu da oluşturabilir. Finasterid ve dutasterid tedavilerinin ejakülatuar disfonksiyon oranları birbirine benzerdir ve plaseboya göre yaklaşık 3 kat fazladır ($p<0,0001$). α 1-AR blokör ve SARI kombinasyon tedavisi bu ilaçların tek başına olduğuna göre daha fazla anormal ejakülasyona neden olur. Sonuç olarak α 1-AR blokörler, SARI ve bunların kombinasyonu değişen derecelerde ejakülatuar disfonksiyona neden olabilir. Yaşam kalitesini olumsuz etkileyebileceğinden BPH'ya bağlı AÜSS nedeniyle medikal tedavi planlanan bireylere bu bilgi verilerek ilaç tercihinde dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Benign prostat hiperplazisi, alfa 1 adrenerjik reseptör blokör, 5-alfa redüktaz inhibitörleri, ejakülasyon

Summary

In men, significant lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) requiring treatment increase with aging. Though declining with aging, many individuals in this population sustain their sexual activities. Many drugs commonly used to treat LUTS may have significant adverse effects on sexual functions including ejaculatory function. Among alpha 1 adrenergic receptor (α 1-AR) blockers, the most commonly used drugs for treatment of BPH, silodosin and tamsulosin have been associated significantly with ejaculatory dysfunction. Silodosin and tamsulosin lead to ejaculatory problems respectively 32.5 ($p<0.0001$) and 8.6 times ($p=0.006$) higher than placebo does. Other drugs in this class such as terazosin, alfuzosin and doxazosin have minimal effects on ejaculation. There seems to be a positive association between development of ejaculatory dysfunction and therapeutic efficacy of the α 1-AR blockers. In addition to alterations in libido and penile erection, 5-alpha reductase inhibitors (SARI) can cause ejaculatory dysfunction. The rate of abnormal ejaculation with finasteride and dutasteride is similar and three times more than placebo ($p<0.0001$). Abnormal ejaculation is more common with combination therapy of α 1-AR blockers and SARI than treatment with the individual class of these drugs. In conclusion, treatment with α 1-AR blockers, SARI or combination of both can cause ejaculatory dysfunction with varying degrees. As this may have a significant impact on quality of life, individuals for whom medical treatment are planned to relieve LUTS due to BPH should be informed and counseled for drug choice.

Keywords: Benign prostatic hyperplasia, alpha 1 adrenergic receptor blockers, 5 alpha reductase inhibitors, ejaculation

Giriş

Benign prostat hiperplazisi (BPH) 50 yaş üzerindeki erkeklerde görülen alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) en önemli nedenidir (1). AÜSS yaşla birlikte artarak 50-60 yaşları arasında %25'lerden, 80'li yaşlarda %50'lere yükselir. Bir erkeğin hayatı boyunca BPH'ya bağlı AÜSS nedeniyle tedavi gereksinimi yaklaşık %40 olarak hesaplanmaktadır (2).

Eskiden erkeklerde 50-60 yaşlarından itibaren cinsel aktivitenin oldukça azaldığı düşünülürken günümüzde birçok erkek 70'li yaşlarda dahi cinsel yaşamlarını devam ettirmektedir (3). Yaşla

birlikte artış gösteren diğer bir patoloji olan BPH ile cinsel işlev bozuklukları arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır (4). Amerika ve Avrupa'da 50-80 yaş arasındaki 12,815 hasta üzerinde yapılan MSAM-7 çalışmasında (Multi-national Survey of the Aging Male) AÜSS'nin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak penil ereksiyon ve ejakülasyon bozukluklarına neden olduğu vurgulanmaktadır (5). Aynı çalışma cinsel işlev bozukluklarının görülme sıklığı ve derecesi ile AÜSS şiddeti arasında doğru orantılı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. AÜSS şiddetinin artması ile en fazla olumsuz etkilenen cinsel işlev, ejakülasyondur (5). BPH ve cinsel işlev bozuklukları arasında önemli ortak patofizyolojik

dinamikler söz konusudur. Bunlar otonomik hiperaktivite ve metabolik sendrom, Rho-kinaz aktivasyonu/endotelin yolu, pelvik ateroskleroz, nitrik oksit sentetaz/nitrik oksit teorileridir (6,7,8,9,10). Bu mekanizmalar bir yana, AÜSS tedavisinde kullanılan ilaçlardan birçoğu doğrudan cinsel işlev bozukluklarına ve özellikle de ejakülatuvar disfonksiyona sebep olabilir.

BPH'ye bağlı komplike olmayan AÜSS tedavisinde bugün için en yaygın kullanılan medikal tedaviler alfa-1 adrenerjik blokörler, 5-alfa redüktaz inhibitörleri (5ARI) ve bu ilaç gruplarının ikili kombinasyonudur. Bu ilaçlar ait oldukları gruba özgü etkileri olmakla birlikte, aynı gruba ait ilaçlar arasında da ejakülasyon üzerine farklı etki söz konusudur. Bu yazıda BPH ile ilişkili AÜSS tedavisinde kullanılan ilaçların spesifik olarak ejakülasyona etkileri güncel literatür eşliğinde kısaca gözden geçirilecektir.

Alfa-1 Adrenerjik Blokörler

Alfa-1 blokörler, alt üriner sistemde alfa-1 adrenerjik reseptör blokajı yaparak AÜSS tedavisinde yararlı olur (11). Alfa-1 reseptörlerin 3 alt tipi olan 1A, 1B ve 1D üriner sistemde farklı dağılım gösterir (11,12,13,14,15). Prostat stromasında, mesane boynu, seminal vezikül ve duktus deferenste alfa-1A daha yoğundur (14). Alfa-1 reseptör blokörlerin bir kısmı (terazosin, doksazosin ve alfuzosin) her üç reseptör alt tipini bloke ederken, tamsulosin ve özellikle silodosin 1A alt tipini daha fazla etkiler. Günümüzde BPH tedavisinde yaygın olarak kullanılan alfa-1 reseptör blokörleri arasında alfuzosin, doksazosin, terazosin, tamsulosin, ve silodosin sayılabilir. Alfa-1 reseptör blokörlerinin yan etki profilleri birbirinden farklılık göstermektedir (16). Tamsulosin, alfuzosin kardiyovasküler yan etkileri terazosin ve doksazosine göre anlamlı olarak daha az olmakla beraber tamsulosinin ejakülasyon üzerine olan olumsuz etkileri daha fazladır (17). Alfa blokörler etki mekanizmalarından dolayı erektil disfonksiyon üzerine olumlu etkilere sahipken ejakülasyon üzerine olumsuz etkide bulunmaktadırlar (18). Prostat, mesane boynu ve üretrada düz kas gevşemesine bağlı olarak retrograd ejakülasyon oluşmaktadır (19).

Ejakülatuvar disfonksiyon açısından alfa-1 blokörler incelendiğinde selektif alfa-1A blokajı yapan tamsulosinde ejakülatuvar fonksiyonları olumsuz yönde etkileme oranı (%5-10), terazosin, doksazosin ve alfuzosine (%1) göre daha yüksektir (20). Toplam 3076 hasta üzerinde yapılan ve alfuzosinin seksüel fonksiyonlar üzerine etkisini araştıran bir çalışmada bir yıl süre ile tedavi alan hastaların 'The International Prostate Symptom Score' Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS), ejakülat hacmi ve ejakülasyonda ağrı ölçütlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye sağladığı ortaya çıkmıştır (21). Hellstrom ve Sikka'nın (22) 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada ise ejakülat hacminde azalma alfuzosin tedavisi alanlarda %21, tamsulosin tedavisinde ise %90 civarındadır (2). Komplet anejakülasyon alfuzosin tedavisinde görülmezken tamsulosin tedavisi alanlarda %35 civarındadır. Bu çalışmada ayrıca alfuzosin ve tamsulosinin ejakülasyon sonrası idrarda sperm konsantrasyonları arasında anlamlı bir fark saptanmadığı belirtilmektedir. Hellstrom ve Sikka'nın (23) plasebo kontrollü bir çalışmalarında tamsulosinin plasebo ve alfuzosin grubuna göre sperm fonksiyonları üzerinde negatif bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Tamsulosinin prostat, seminal vezikül, duktus deferens ve üretradaki etkilerinin yanı sıra merkezi sinir sisteminde de ejakülasyonu olumsuz yönde etkileyecek mekanizmaları vardır.

Ejakülasyonun santral kontrolü 5HT-A ve D2 reseptörlerine bağlıdır ve tamsulosinin bu reseptörlere de afinitesi oldukça fazladır (24). Tamsulosin ayrıca bulbospongioz kaslardaki kontraksiyonları D2 antagonist etkisi ile engelleyebilmektedir (25).

Sakata ve Morita., (26) silodosinin 4 haftalık tedavi sonrasında IPSS üzerinde anlamlı derecede iyileştirmeler yaptığını ancak %42 oranında da ejakülatuvar disfonksiyona sebep olduğunu göstermişlerdir. Seksüel olarak aktif hastalarda silodosin kullanımında ejakülatuvar disfonksiyon oranı %95'lere çıkabilmektedir. Aynı çalışmada, silodosin tedavisi altında ejakülatuvar disfonksiyon riskinin diğer alfa-1 blokörlerin hepsinden daha fazla bildirilmiştir (26). Yokoyama ve ark.'nın (27) çalışmasında ise tamsulosin, naftopidil ve silodosin AÜSS üzerine benzer olumlu etkileri olduğu belirlenmiştir. Ancak erektil disfonksiyonda düzelmelerin en fazla naftopidil grubunda meydana geldiği, ejakülatuvar bozukluğunun ise silodosin grubunda diğerlerine göre daha sık olduğu gösterilmiştir (27). Kawabe ve ark.'nın (28) yaptıkları çalışmada da tamsulosin tedavisi altında ejakülatuvar disfonksiyon %1,6 oranında, silodosin grubunda ise %22,3 bildirmişlerdir.

Nagai ve ark. (29) silodosin kullanımında ejakülatuvar bozuklukları değerlendirirken transrektal doppler ultrasonografi kullanmışlardır. Bu çalışmada elde edilen bulgulara göre silodosin ile ilişkili ejakülatuvar bozukluğun retrograd ejakülasyondan çok seminal veziküllerde yetersiz kasılma ve pelvik taban kaslarının yetersiz ritmik kontraksiyonlarda bulunmasından kaynaklanmaktadır.

Masumori ve ark. (30) tarafından tamsulosin ve naftopidil karşılaştırılmış ve tamsulosin grubunda naftopidil grubuna göre ejakülatuvar bozuklukların daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Homma ve ark. (31) silodosin ile yapılan bir çalışmada, IPSS'deki düzelmelerin ejakülatuvar disfonksiyon gelişen grupta normal ejakülasyonlu gruba göre daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir. Benzer bir çalışma da Roehrborn ve ark. (32) tarafından yapılmış olup, silodosin kullanımı esnasında retrograd ejakülasyon gelişen hastaların IPSS ve Qmax'lerindeki düzelmelerin daha fazla olduğu açıklanmıştır. Bu çalışmalar göstermektedir ki, silodosin kullanımı esnasında ejakülatuvar bozuklukların ortaya çıkması BPH'ya bağlı AÜSS'lerinde düzelmelerin bir yandaşı gibi görünmektedir. Bu nedenle de ejakülatuvar bozukluklar ortaya çıksa dahi hastaların silodosinden memnun oldukları ve silodosin tedavisini %76 oranında devam ettirdikleri gözlenmektedir (26). Silodosin ile tedavi edilen hastalarda semen atılımının hiç olmaması veya azalması, bulbokavernöz kasların ve pelvik taban kaslarının kasılmalarındaki zayıflık nedeniyle orgazmın olmadığı veya azaldığı gösterilmiştir (29,33).

Song ve ark.'nın (34) çalışmasında tamsulosin tedavisi sonrası meydana gelen ejakülatuvar bozuklukların daha sıklıkla prostat hacmi düşük, Qmax değerleri daha yüksek ve rezidüel idrar hacmi daha düşük olan grupta bildirilmiştir.

Avrupa faz 3 çalışmasında ejakülatuvar bozuklukların alfa-1 bloker kullanımını esnasında 65 yaş altı hasta popülasyonunda 65 yaş üstüdekilere göre daha fazla olduğu, plasebo ile tedavi edilenlerde ise bu yaş gruplarının anlamlı bir fark oluşturmadıkları belirtilmektedir (35).

Bir meta-analiz çalışmasında, alfa bloker kullanımının plaseboya göre 5,88 kat ($p<0,00001$) daha fazla ejakülasyon bozukluğuna neden olduğu aynı zamanda silodosinin plaseboya göre 32,5 kat ($p<0,00001$), tamsulosin ise 8,6 kat ($p=0,006$) daha fazla buna neden olduğu vurgulanmıştır (36).

5-Alfa Redüktaz İnhibitörleri

Gacci ve ark.'nın (36) şimdiye kadar yayınlanmış ve toplam 11.562 hastayı içeren 7 randomize prospektif çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizde, finasterid tedavisi sonrası ejakülasyon bozukluğunu plaseboya göre istatistiksel olarak daha yüksektir (risk 2,71, %95 güven aralığı 2,00-3,66). Benzer şekilde Roehrborn ve ark.'nın (37) 4325 hasta içeren plasebo kontrollü bir çalışmasında dutasterid tedavisi, plaseboya göre 2,81 kat daha fazla ejakülasyon bozukluğuna neden olmuştur. 5ARİ tedavisinin süresi (<1 yıl veya >1 yıl) ejakülatuvar disfonksiyon açısından bir fark oluşturmamaktadır. Literatürdeki finasterid ve dutasteridin karşılaştırıldığı tek çalışmada, her iki ilacın aynı oranda (%2, %95 güven aralığı 0,46-2,07, p=0,95) ejakülasyon bozukluğuna neden olduğu ortaya koyulmuştur (38). Kaplan ve ark.'nın (39) retrospektif olarak değerlendirilen ve 2012 yılında yayımlanmış bir çalışmalarında erektil ve ejakülatuvar bozukluğunun dutasterid kullananlar da finasteri de göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Alfa-1 Blokör ve 5-Alfa Redüktaz İnhibitörü Kombinasyon Tedavisi

Kombinasyon tedavisine ilişkin bilgiler bu tedavinin AB veya 5ARİ monoterapisi ile karşılaştırıldığı çalışmalardan gelmektedir. Kısa süre önce, 4800 katılımcı içeren ve kombinasyon tedavisini alfa-1 blokör karşılaştıran toplam dört randomize prospektif çalışmanın değerlendirildiği meta-analize göre, kombinasyon tedavisi alfa-1 bloköre göre yaklaşık 3 kat daha fazla ejakülatuvar disfonksiyona neden olmaktadır (sırasıyla %9,2'ye karşı %2,7, p<0,0001). Tedavi süresi (<1 yıl ve >1 yıl) ile bu eğilimde bir değişiklik söz konusu değildir (36). Aynı meta-analiz değerlendirmesi, kombinasyon tedavisinin 5ARİ tedavisinden daha fazla ejakülasyon bozukluğuna neden olduğunu ortaya koymuştur (sırasıyla %9,2'ye karşı %3,5, p=0,02) (36).

Sonuç olarak; ileri yaştaki erkekler için önemli bir sorun olan BPH'nin medikal tedavisinde sıkça kullanılan ilaçlardan alfa-1 blokörler, 5ARİ ve bunların kombinasyonu, değişen derecelerde ejakülatuvar disfonksiyona neden olabilir. Alfa blokörler içinde silodosin ve tamsulosin en fazla ejakülasyon bozukluğu oluşturma potansiyeline sahiptir. 5ARİ finasterid ve dutasterid birbirine benzer şekilde plaseboya göre yaklaşık 3 kez daha fazla ejakülatuvar disfonksiyona neden olur. Alfa-1 blokör ve 5ARİ kombinasyonu tedavisinin ejakülasyon bozukluğuna neden olma riski bu ilaçların tek başlarına kullanılmalarına göre 3 kat daha fazladır. Yaşam kalitesini olumsuz etkileyebileceğinden, BPH'ye bağlı AÜSS nedeniyle medikal tedavi planlanan bireylere bu bilgi verilerek ilaç tercihinde dikkate alınmalıdır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ali Kayıkcı, Coşkun Kaçağan, Ali Tekin, Dizayn: Ali Kayıkcı, Coşkun Kaçağan, Ali Tekin, Veri Toplama veya İşleme: Ali Kayıkcı, Coşkun Kaçağan, Ali Tekin, Analiz veya Yorumlama: Ali Kayıkcı, Coşkun Kaçağan, Ali Tekin, Literatür Arama: Ali Kayıkcı, Yazan: Ali Kayıkcı, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Sorular

Elli yaş üzerinde görülen alt üriner semptomlarının en önemli sebebi nedir?

Günümüzde benign prostat hiperplazisi tedavisinde yaygın olarak kullanılan alfa-1 reseptör blokerler nelerdir?

Kardiovasküler yan etkileri az olan üroselektif bloker ilaçlar nelerdir?

Ejakülatuvar sistem üzerine en fazla yan etkiye sahip üroselektif alfa bloker hangisidir?

Kaynaklar

1. Akbal C, Şimşek F. Alt üriner sistem semptomları ve erektil disfonksiyon. Üroloji Bülteni 2012;21:5-11.
2. Fong YK, Milani S, Djavan B. Natural history and clinical predictors of clinical progression in benign prostatic hyperplasia. Curr Opin Urol 2005;15:35-38.
3. Braun M, Wassmer G, Klotz T, et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the Cologne Male Survey. Int J Impotence Res 2000;12:305-311.
4. Murat T, Önder C, Firdovsi M ve ark. BPH'de alfa bloker tedavisi ve cinsel işlevlere etkileri. Türk Üroloji Dergisi 2007;33:24-35.
5. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). Eur Urol 2003;44:637-649.
6. Azadzo KM, Babayan RK, Kozlowski R, Siroky MB. Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit. J Urol 2003;170:659-663.
7. Azadzo KM, Schulman RN, Aviram M, Siroky MB. Oxidative stress in arteriogenic erectile dysfunction: prophylactic role of antioxidants. J Urol 2005;174:386-393.
8. Marinese D, Patel R, Walden PD. Mechanistic investigation of the adrenergic induction of ventral prostate hyperplasia in mice. Prostate 2003;54:230-237.
9. McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL, Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. J Urol 2005;174: 1327-1433.
10. Rees RW, Foxwell NA, Ralph DJ, et al. Y-27632, a Rho-kinase inhibitor, inhibits proliferation and adrenergic contraction of prostatic smooth muscle cells. J Urol 2003;170:2517-2522.
11. Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. Br J Urol 1975;47:193-202.
12. Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW, et al. Identification, quantification, and localization of mRNA for three distinct alpha 1 adrenergic receptor subtypes in human prostate. J Urol 1993;150:546-551.
13. Lepor H, Tang R, Meretyk S, Shapiro E. Alpha 1 adrenoceptor subtypes in the human prostate. J Urol 1993;149:640-642.
14. Grasso M, Fortuna F, Lania C, Blanco S. Ejaculatory disorders and alpha1-adrenoceptor antagonists therapy: clinical and experimental researches. J Transl Med 2006;4:31.
15. Nasu K, Moriyama N, Kawabe K, et al. Quantification and distribution of alpha 1-adrenoceptor subtype mRNAs in human prostate: comparison of benign hypertrophied tissue and non-hypertrophied tissue. Br J Pharmacol 1996;119:797-803.
16. McVary KT, Roehrborn CG, vins AL, et al. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. J Urol 2003;170:530-547.
17. de Mey C. Alpha-1 blockers for BPH: are there differences? Eur Urol 1999;36(Suppl 3):52-63.
18. Demir O, Murat N, Aslan G, et al. Effect of doxazosin with and without rho-kinase inhibitor on human corpus cavernosum smooth muscle in the presence of bladder outlet obstruction. J Urol 2006;175:2345-2349.

19. Michel MC. Alpha-1 adrenoceptors and ejaculatory function. *Br J Pharmacol* 2007;152:289-290.
20. Buzelin JM, Delauche-Cavallier MC, Roth S, et al. Clinical uroselectivity: evidence from patients treated with slow-release alfuzosin for symptomatic benign prostatic obstruction. *Br J Urol* 1997;79:898-904.
21. Van Moorselaar RJ, Hartung R, Emberton M, et al. Alfuzosin 10 mg daily improves sexual function in men with lower urinary tract symptoms and concomitant sexual dysfunction. *BJU Int* 2005;95:603-608.
22. Hellstrom WJ, Sikka SC. Effects of acute treatment with tamsulosin versus alfuzosin on ejaculatory function in normal volunteers. *J Urol* 2006;176:1529-1533.
23. Hellstrom WJ, Sikka SC. Alpha-blockers may adversely affect sperm parameters in healthy adult men, AUA 2006. 1422: Atlanta (abstract).
24. Pulito VL, Li X, Varga SS, et al. An investigation of the uroselective properties of four novel alpha (1a)-adrenergic receptor subtype-selective antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294:224-229.
25. Giuliano FA, Clément P, Denys P, et al. Comparison between tamsulosin and alfuzosin on the expulsion phase of ejaculation in rats. *BJU Int* 2006;98:876-879.
26. Sakata K, Morita T. Investigation of ejaculatory disorder by silodosin in the treatment of prostatic hyperplasia. *BMC Urol* 2012;12:29.
27. Yokoyama T, Hara R, Fukumoto K, et al. Effects of three types of alpha-1 adrenoceptor blocker on lower urinary tract symptoms and sexual function in males with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2011;18:225-230.
28. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y, et al. Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int* 2006;98:1019-1024.
29. Nagai A, Hara R, Yokoyama T, et al. Ejaculatory dysfunction caused by the new alpha1-blocker silodosin: A preliminary study to analyze human ejaculation using color Doppler ultrasonography. *Int J Urol* 2008;15:915-918.
30. Masumori N, Tsukamoto T, Iwasawa A, et al. Ejaculatory disorders caused by alpha-1 blockers for patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: comparison of naftopidil and tamsulosin in a randomized multicenter study. *Urol Int* 2009;83:49-54.
31. Homma Y, Kawabe K, Takeda M, et al. Ejaculation disorder is associated with increased efficacy of silodosin for benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2010;76:1446-1450.
32. Roehrborn CG, Kaplan SA, Lepor H, et al. Symptomatic and urodynamic responses in patients with reduced or no seminal emission during silodosin treatment for LUTS and BPH. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2011;14:143-148.
33. Shimizu F, Taguri M, Harada Y, et al. Impact of dry ejaculation caused by highly selective alpha1A-blocker: randomized, double-blind, placebo-controlled crossover pilot study in healthy volunteer men. *J Sex Med* 2010;7:1277-1283.
34. Song SH, Son H, Kim KT, et al. Effect of tamsulosin on ejaculatory function in BPH/LUTS. *Asian J Androl* 2011;13:846-850.
35. Chapple CR, Baert L, Thind P, et al. Tamsulosin 0.4 mg once daily: tolerability in older and younger patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). The European Tamsulosin Study Group. *Eur Urol* 1997;32:462-470.
36. Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, et al. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2014;11:1554-1566.
37. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;60:434-441.
38. Nickel JC, Gillling P, Tammela TL, et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int* 2011;108:388-394.
39. Kaplan SA, Chung DE, Lee RK, et al. A 5-year retrospective analysis of 5 α -reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride. *Int J Clin Pract.* 2012;66:1052-1055.



Alfa Blokör Tedavisi ve Gevşek İris Sendromu

Alpha Blocker Treatment and Intra-operative Floppy Iris Syndrome

Dr. Mehmet Emin Özyalvaçlı¹, Dr. Ümit Doğan², Dr. Adnan Gücük¹

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Öz

İlerleyen yaşta alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) en sık nedenini benign prostat hiperplazisi (BPH) oluşturmaktadır. Üroloji kılavuzlarının da önerdiği alfa blokör tedavisi BPH'ye bağlı AÜSS'nin temel tedavi modalitesini oluşturmaktadır. Alfa-1 reseptörün alfa-1A, alfa-1B ve alfa-1D olmak üzere üç çeşit alt tipi bulunmaktadır. Alfa blokörlerin %98'i prostat stromal elemanları ile ilişkilidir ve özellikle prostattaki alfa-1 reseptörlerinin yaklaşık %70'i alfa-1A reseptörleridir. Bu reseptörler prostat, mesane boynu ve üretral düz kasların kasılmasından sorumludur. Baş dönmesi, yorgunluk, ortostatik hipotansiyon, senkop, nazal konjesyon ve retrograd ejakülasyon alfa blokör tedavisinin yan etkilerindedir. Intra-operatif gevşek iris sendromu (GIS) ise ilk olarak selektif alfa-1A reseptör blokörü olan tamsulosin kullanan hastaların katarakt cerrahisi sırasında geliştiği belirtilen ve kalıcı görme kaybına yol açabilen bir sendromdur. GIS'in her ne kadar başlangıçta tamsulosin ile ilişkili olduğu belirtilmişse de son yıllarda yapılan çalışmalarda diğer alfa blokörlerin de GIS'e neden olduğu saptanmıştır. GIS'in patofizyolojisi net olarak ortaya konulabilmiş değildir. Özellikle alfa blokör kullanımından saatler sonra bile ortaya çıkabilen bu sendrom alfa blokör kesilmesinden yıllar sonra da ortaya çıkabilmektedir. Bu yazıda, alfa blokör kullanımına bağlı gelişen ve halen etiyolojisi net olarak ortaya konulamayan gevşek iris sendromu ve bu sendromun gelişmesini minimize etmek için yapılması gereken literatür eşliğinde değerlendirilmiştir.

Ahahtar Kelimeler: Benign prostat hiperplazisi, alfa blokör, gevşek iris sendromu

Summary

Benign prostate hyperplasia (BPH) is the leading cause of lower urinary tract symptoms (LUTS) in elderly ages. Alpha blocker treatment which is advised by urology guidelines is the main treatment of LUTS related to BPH. Alpha-1 receptor has three different subtypes including alpha-1A, alpha-1B and alpha-1D. About 98% of alpha blockers are related with prostate stromal elements and 70% of the alpha receptors are alpha-1A receptors. These receptors are responsible for contraction of prostate, bladder and urethral smooth muscles. Dizziness, fatigue, orthostatic hypotension, syncope, nasal congestion, and retrograde ejaculation are the common adverse effects of alpha blockers. Intra-operative floppy iris syndrome (IFIS), which may cause irreversible blindness, was firstly defined in patients treated with tamsulosin (an alpha-1A receptor blocker) during cataract surgery. Afterwards, it has also been shown that other alpha blockers may also cause IFIS. Pathophysiology of IFIS has not been clearly defined. This clinical picture may occur within hours after alpha blocker treatment or it may develop many years after cessation of the treatment. This paper reviews the literature and presents alpha blocker related IFIS and preventive measurements to minimize the development of IFIS.

Keywords: Benign prostatic hyperplasia, alpha blocker, intra-operative floppy iris syndrome

Giriş

Benign prostat hiperplazisi (BPH) histolojik olarak prostat transizyonel zondaki düz kas ve epitelyal hücrelerin proliferasyonu anlamına gelmektedir (1,2). Kesin etiyolojisi bilinmemektedir ve ilerleyen yaşlardaki alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) en önemli nedenini oluşturmaktadır. BPH'ya bağlı AÜSS nedenlerinden biri de dinamik komponenttir (hiperplazik dokuya bağlı prostat düz kas tonusunda ve direncinde artışı). Dinamik komponentte çoğunlukla adrenerjik reseptörler aracılık eder. Alfa blokörlerin %98'i prostat stromal elemanları ile ilişkilidir ve bundan dolayı prostat düz kas tonusu üzerine çok büyük etkiye sahiptir (3). BPH tedavisinde alfa blokör kullanmanın mantığı da buna dayanmaktadır. Avrupa

Üroloji Derneği'nin kılavuzunda da orta veya şiddetli AÜSS olan hastalarda alfa blokör kullanımı önerilmektedir.

BPH tedavisinde kullanılan alfa blokörler, alfa-1 adrenerjik reseptörleri inhibe ederek etki gösterirler. Alfa-1A, alfa-1B ve alfa-1D olmak üzere üç çeşit alfa-1 alt tipi reseptör bulunmaktadır. Prostattaki alfa-1 reseptörlerinin yaklaşık %70'i alfa 1-A reseptörleridir ve prostat, mesane boynu ve üretral düz kasların kasılmasından sorumludur (4). Alfa-1B daha çok vasküler yapılarda bulunur. Alfa-1D reseptörler ise çoğunlukla nazal pasaj, mesane ve spinal kordda bulunur. BPH'nın medikal tedavisinde güncel olarak kullanılan alfa-1 blokörler terazosin, doksazosin, alfuzosin, tamsulosin ve silodosindir. Bunların içerisinde tamsulosin üroselektiftir ve alfa-1A ve alfa-

1D reseptörlerine selektif olarak bağlanır (5,6). Güncel bir alfa bloker olan silodosin de alfa-1A reseptör için selektif moleküldür ve alfa-1A reseptörlere alfa-1B ve alfa-1D reseptörlere oranla sırasıyla 160 ve 50 kat daha selektiftir (7). Son yıllarda üzerinde çok çalışılan alfa-1D selektif molekül olan naftopidilin de BPH'ya bağlı AÜSS'de diğer moleküllere benzer iyileştirmeler oluşturduğu saptanmıştır (8).

Alfa blokörlerin başlıca yan etkileri; baş dönmesi, yorgunluk, ortostatik hipotansiyon, senkop, nazal konjesyon ve retrograd ejakülasyon olmakla birlikte özellikle son 10 yıldır bilinen intraoperatif Gevşek İris sendromudur (GIS). Bu sendrom, 2005 yılında Chang ve Campbell'in (9) ilk olarak ortaya koymasıyla anlaşılmıştır.

Intraoperatif Gevşek İris Sendromu

Chang ve Campbell (9), sistemik tamsulosin kullanımı ile katarakt fakoemülsifikasyonu sırasında GIS gelişmesi arasında güçlü bir ilişki olduğunu ilk kez 2005 yılında tanımlamışlardır. GIS'in karakterize triadi; 1) İntraoperatif sıvı akımına rağmen şişen gevşek bir iris, 2) Her insizyon yerinden prolabe olmaya meyilli iris, 3) Progresif intraoperatif pupiller konstrüksiyondur. Gerek oftalmoloji gerekse genel tıp literatüründe GIS'in katarakt cerrahisi süresi uzaması, iris atrofisi, iris prolapsusu, iridodiyaliz, hifema, lens ön ve arka kapsülü yırtılması, zonüler ayrılma, vitreus içine lens düşmesi, intraoküler lens dislokasyonu, vitreus kaybı, vitreus hemorajisi, ameliyat sonrası göz içi basınç yüksekliği, psödoşik korneal ödem, korneal yara yeri sızdırması, kistoid maküla ödemi, retina dekolmanı, diplopi ve fotofobi gibi komplikasyonlar ile ilişkilendirildiği pek çok çalışma mevcuttur (4,10,11,12,13,14,15). Vollmann ve ark.'nın (12) katarakt cerrahisi sırasında GIS mevcut olanlar ile olmayanları karşılaştırdıkları bir çalışmada, GIS mevcut olanlarda komplikasyon oranı %18,1 iken GIS olmayanlarda %7,3 olarak bulunmuştur. Alfa blokörlerin BPH'ya bağlı AÜSS'de yaygın kullanımı ve katarakt cerrahisinin en sık yapılan cerrahiler arasında olması nedeniyle GIS oftalmoloji sahası için önemli bir klinik durum olarak kabul edilmektedir.

Patofizyoloji

Prostat bezinde olduğu gibi alfa 1 adrenerjik reseptörler ki özellikle alfa-1A reseptörler iris dilatatör kasında da yaygın olarak var olup, dilatasyon ve iris tonusundan sorumludur (5,16,17). Bu reseptörler fenilefrine yüksek affinite gösterirler. Moleküler olarak G-proteinine bağlı bir membran reseptörünün sinyali ile hücre içi siklik AMP miktarını artırarak protein kinazları aktif hale getirirler. Alfa-1A reseptör blokajı dilatatör kasın gevşemesine ve kötü pupil dilatasyonuna yol açmaktadır (18,19,20). Güncel bilgiler GIS oluşumunda temel olarak iris dilatatör kasının alfa-1A reseptörlerinin farmakolojik blokajının ve devam eden inhibisyonun oluşturduğu dilatatör kas atrofisini öne çıkarmaktadır (16,18,19,21). GIS oluşumunda bir başka hipotez de Panagis ve ark.'nın (17) 2010 yılındaki histopatolojik çalışmasından yola çıkılarak vaskülopati üzerine kurulmasıdır. Temelde iris üzerindeki damarların alfa-1A reseptör ekspresyonu göstermesi ve iris dilatör kasında kalınlık ve yapısal olarak histolojik değişikliğin saptanmaması üzerine muhtemel bir vasküler disfonksiyonun varlığından bahsedilmiştir. Bu durum iris damarlarının dilatasyon sırasında sarmal olabile

kabiliyetlerinde azalma, buna bağlı kötü dilatasyon ve iris gevşekliği oluşumu şeklinde izah edilmeye çalışılmıştır. Ayrıca GIS gelişim mekanizmasının olası diğer önemli bir faktörü de alfa blokörlerin iris dilatatör kaslarındaki alfa-1A reseptörlerine yüksek afinitesinin yanı sıra melanin pigment granüllerine de yüksek afinitesinin olmasına yöneliktir. Selektif alfa-1A reseptör blokörü olan tamsulosin ve silodosin gibi ilaçların iristeki melanin pigmentlerine bağlanıp burada birikerek alfa-1A reseptörleri ile etkileşim dilatatör kas atrofisine katkıda bulunduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (18,22,23,24).

Atrofiyi in vivo doğrulayan iki çalışma mevcut olup birinde hastaların optik koherens tomografisinde yalnız iris kalınlığında azalma, diğerinde iris kalınlığında azalmaya ek olarak dilatatör kas kalınlığında azalma gösterilmiştir (16,25). Aktas ve ark.'nın (24) tamsulosin ve alfuzosin kullanan hastalar ile kontrol grubunu ultrasonik biyomikroskopi ile karşılaştırdıkları çalışmalarında ise tamsulosinde daha fazla olmakla birlikte alfa blokör kullanan hastalarda iris dilatatör kas kalınlıklarında anlamlı azalma saptanmıştır. Yine aynı çalışmada olguların pupilla sfinkter kas kalınlıkları arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (26). İlginçtir ki oluşum mekanizması tam olarak netliğe kavuşmamış bu sendrom alfa blokör kesildikten yıllar sonra bile rapor edilmiştir (27,28). Tüm alfa blokörlerin reseptörler ile reversible etkileşimi göz önüne alındığında ilaç kesildikten yıllar sonra da GIS gelişim riskini açıklamak oldukça güçtür. Dolayısıyla bu fenomenin patofizyolojisini daha iyi anlayabilmek için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Prevelans ve Etiyoloji

BPH 50 yaş üzerindeki erkeklerin yarısını ve 85 yaş üzeri erkeklerin ise %90'ını etkileyen bir hastalıktır. Katarakt ise 65-74 yaş arasındaki popülasyonun %20'sinde, 75 yaş üstü popülasyonda ise %50'nin üzerinde görülür. Ve 40 yaşından sonra her dekatta ikiye katlanır (29). Dolayısıyla yaş artışıyla erkek hastalarda katarakt gelişimi ve alfa bloker kullanma birlikteliğinde artış saptanır.

GIS'in katarakt cerrahisi uygulanan hastalardaki prevalansı, çalışmalar arasında farklılık göstermekle beraber %1-2, tamsulosin kullanan hastalardaki prevalansı ise %38,9-90 arasındadır (9,13,30). Yapılan ilk çalışmalarda GIS sadece tamsulosin ile ilişkili bulunmuş, diğer alfa blokörler ile ilişki kurulamamıştı (9). Fakat zamanla diğer alfa blokörlerin de bu sendroma yol açabileceği saptanmıştır (27). Yine de yapılan birçok çalışmada ve 2011 yılındaki meta-analizde GIS'in insidansı ve şiddeti diğer alfa blokörlere oranla tamsulosin kullanan hastalarda daha yüksek saptanmıştır (13,31,32,33,34,35,36,37,38). GIS'nin alfa blokörler içerisinde en sık tamsulosin kullanımı ile ilişkilendirilmesi, bu ilacın gerçekten GIS için daha yüksek risk oluşturmasından mı, yoksa reçete edilme oranı diğer alfa blokerlerden yüksek olduğu için mi sorusunu ortaya çıkarmaktadır. Bunun nedeni olarak yapılan bu çalışmalar irdelendiğinde ya tamsulosin grubu kohort büyüklüğünün daha fazla olması ya da kohortun genel olarak küçük olması ve bazı çalışmalarda tedavi sürelerinin çok farklı olması düşünülebilir. Ayrıca bölgesel ilaç reçeteleme farklılıkları, cerrahların GIS bulgularını tanıma ve algılama farklılıkları ve daha da önemlisi tamsulosinin diğer alfa blokörlere oranla selektif alfa-1A reseptör blokörü olması bu bağlamda değerlendirilmelidir. Güncel çalışmalarda GIS'in sadece tamsulosin ile değil diğer alfa blokörler ile de görülebileceği saptanmıştır ve insidans

değerleri tamsulosin için %30-88 (9,13,14,25,31,32,33,34,35, 36,38,39,40,41,42,43,44), alfuzosin için %15-70 (32,35) ve doksazosin için %2-45 (13,31,34,36) olarak verilmiştir. Avrupa Üroloji kılavuzunda da yer alan Chatziralli ve Sergeantanis'in (37) meta-analizinde GİS gelişimi Odds Ratio (OR) değeri tamsulosin için 393,1, alfuzosin için 9,7, doksazosin için 6,4 ve terazosin için 5,5 olarak belirtilmiştir. Buna göre değerlendirildiğinde tamsulosinin OR değeri diğer alfa blokörlerden yaklaşık olarak 40 kat daha fazladır. Yine güncel prospektif bir çalışmada ise şiddetli GİS gelişimi, alfa blokör almayanlarda %4,4 iken alfuzosin kullananlarda %16,3 ve tamsulosin kullananlarda ise %34,3 olarak saptanmıştır (35). Ülkemizden Takmaz ve Can (38) çalışmasında katarakt hastalarında GİS insidansının %1,6, tamsulosin kullananlarda %77,8, Altıaylık Ozer ve ark. (45) ise GİS insidansının %1,6, tamsulosin kullananlarda ise %80 olduğunu bildirmişlerdir (38). Bu sendrom terazosin ve prazosin kullanımında da rapor edilmiştir fakat bu çalışmalarda kohort çok küçük olduğu için insidansa yönelik bir sonuca varılamamıştır (27,31,44,46). Literatürde alfa-1A ve alfa-1D reseptör blokörü olan naftopidil ile yapılan çalışmada GİS gelişme insidansı bu ilaçta %19 olarak saptanmıştır (33). Selektif alfa-1A reseptör blokörü olan silodosin ile ilgili olarak İpekçi ve ark.'nın (47) 2015 yılına ait tek olguluk sunumunda silodosin kullanımına bağlı GİS gelişimi bildirilmiştir. Silodosin ile ilgili verilerin olmaması bu ilacın GİS oluşturma potansiyelinin düşük olmasından ziyade yeni bir ilaç olması ve daha az kişinin kullanıyor olması olarak düşünülebilir. Dolayısıyla hem naftopidil hem de silodosin ile ilgili GİS insidansını belirlemek açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bir diğer dikkate değer husus da tamsulosin kullanan kadınların da GİS gelişimi için risk altında olduğudur. Nitekim kadınlarda da üriner retansiyon, arteriyel hipertansiyon, distal üreter taş tedavisi gibi farklı endikasyonlarla alfa blokörler kullanılmaktadır.

GİS'in tamsulosin tedavisine başladıktan ne kadar süre sonra ortaya çıkacağı hakkında mutabakat olmasa da literatürde birkaç haftada ve hatta 2 gün içinde ortaya çıktığını bildiren yayınlar mevcuttur (20,27,39). Ayrıca patofizyoloji kısmında da bahsedildiği üzere katarakt cerrahisinden önce alfa blokörlerin kesilmesi GİS gelişmesini engellemektedir (20,39,48). Chang ve ark. (39) prospektif tamsulosin çalışmalarında; cerrahi öncesinde tamsulosini kesilenlerle kesilmeyenleri karşılaştırıldığında, GİS şiddeti açısından herhangi bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise katarakt cerrahisinden 1 yıl önce tamsulosin tedavisi kesilen hastalarda da GİS saptanmıştır. Burada önemli olan bir husus da her alfa blokör tedavisi kullanan hastada GİS gelişmemesidir. Bu da bu sendromun preoperatif tahminini önemli kılmaktadır. Buna yönelik Altan Yaycıoğlu ve ark.'nın (49,50) pupil çaplarının değerlendirildiği çalışmasında olduğu gibi alfa bloker tedavisi alan hastalarda GİS gelişimini ve/veya şiddetini preoperatif öngörmeye yönelik diğer çalışmalarda da tatmin edici sonuçlar alınamamıştır (25).

Ayrıca bu bilgilerle beraber GİS'in farkındalığına da değinmek gerekir. 2014 yılındaki bir çalışmada San Francisco'daki doktorların BPH tedavisine yaklaşımları ve bu bağlamda ilaç ilişkili GİS farkındalığı değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılanların %97'si başlangıç tedavisi olarak alfa-1 blokör tedavisini seçmiştir. Bu alfa blokörler %89'u tamsulosin, %74'ü terazosin, %51'i doksazosin ve %4,6'sı alfuzosin olarak reçete edilmiştir. Semptomatik BPH

ve katarakt bulunan hastalarda katılımcıların %42,8'i BPH tedavi seçenekleri açısından herhangi bir farklılık uygulamamıştır. Bu çalışmanın sonunda katılımcıların sadece %35,2'sinin alfa-1 blokör ilacın katarakt cerrahisi komplikasyonuna neden olduğunun bilincinde olduğu saptanmıştır (51). Güncel çalışmalar göstermiştir ki göz hekiminin hastanın alfa blokör kullanımından haberdar olduğu durumda GİS gelişmesine bağlı katarakt cerrahi komplikasyonu normalden daha yüksek değildir (35,39,44). Dolayısıyla ürologlar olarak bizlerin alfa blokör tedavisi başlarken en azından riskli gruptaki hastaları bilgilendirmesi veya göz hekimine konsulte etmesi önem arz etmektedir. Ayrıca göz hekimlerinin de katarakt cerrahisi öncesi iyi bir ilaç öyküsü alması komplikasyon riskini minimize edecektir.

Sonuç olarak; BPH özellikle 50 yaş üzerindeki erkeklerde gittikçe artan oranda görülür. Katarakt prevalansı 40 yaşından sonra her dekatta ikiye katlanmaktadır (52). Dolayısıyla toplumda yaş arttıkça kataraktı olan BPH'lı hasta sayısı da artacaktır. Kılavuzlar BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde alfa blokör tedavisini birinci basamak tedavi olarak önermektedir. GİS son yıllarda tanımlanmış bir sendrom olmakla birlikte başta tamsulosin olmak üzere tüm alfa blokörler ile birlikteliği gösterilmiştir. Dolayısıyla BPH'ya bağlı AÜSS tedavisine başlamadan önce biz ürologların daha bilinçli ve dikkatli olması gerekmektedir. Tedaviye başlamadan önce riskli gruptaki hastalara bu ilaçların katarakt cerrahisini zorlaştırdığı açıklanmalı ve gereğinde hastanın göz hekimini uyarması istenmelidir (53). Ayrıca 2014 yılında Amerikan Katarakt ve Refraktif Cerrahi Derneği ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi kataraktlı hastalara BPH'ya yönelik başlangıç tedavisi olarak selektif alfa bloker yerine non selektif alfa blokör başlanmasını tavsiye etmiştir (54). Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunda GİS gelişimi OR değerinin tamsulosin için diğer alfa blokörlere göre 40 kat fazla belirtildiği göz önüne alınırsa bu tavsiye dikkate değerdir. Yakın zamanda katarakt cerrahisi planlanan hastalara alfa blokör tedavi başlanmamış fakat başlanması planlanıyorsa cerrahiye öncelik verilmesi daha uygun olabilir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Mehmet Emin Özyalvaçlı, Ümit Doğan Dizayn: Adnan Gücük, Veri Toplama veya İşleme: Mehmet Emin Özyalvaçlı, Analiz veya Yorumlama: Mehmet Emin Özyalvaçlı, Ümit Doğan, Adnan Gücük Literatür Arama: Mehmet Emin Özyalvaçlı, Ümit Doğan, Yazan: Mehmet Emin Özyalvaçlı, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Lee C, Kozlowski JM, Grayhack JT. Intrinsic and extrinsic factors controlling benign prostatic growth. *Prostate* 1997;31:131-138.
2. Auffman GB, Helfand BT, McVary KT. Established medical therapy for benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2009;36:443-459.
3. Kobayashi S, Tang R, Shapiro E, et al. Characterization and localization of prostatic alpha 1 adrenoceptors using radioligand receptor binding on slide-mounted tissue section. *J Urol* 1993;150:2002-2006.
4. Chang DF, Braga-Mele R, Mamalis N, et al. ASCRS White Paper: clinical review of intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:2153-2162.

5. Schwinn DA, Afshari NA. alpha(1)-Adrenergic receptor antagonists and the iris: new mechanistic insights into floppy iris syndrome. *Surv Ophthalmol* 2006;51:501-512.
6. Thiagarajan M. alpha-Adrenoceptor antagonists in the treatment of benign prostate hyperplasia. *Pharmacology* 2002;65:119-128.
7. Rossi M, Roumeguere T. Silodosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Drug Des Devel Ther* 2010;4:291-297.
8. Castiglione F, Benigni F, Briganti A, et al. Naftopidil for the treatment of benign prostate hyperplasia: a systematic review. *Curr Med Res Opin* 2014;30:719-732.
9. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:664-673.
10. Gonzalez Martin-Moro J, Munoz Negrete F, Lozano Escobar I, et al. Intraoperative floppy-iris syndrome. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2013;88:64-76.
11. Hsiao CH, Ho CH, Liao CH, et al. Wound dehiscence as a cataract surgery-associated postoperative complication in patients previously treated with alpha-1 blocker tamsulosin—a population-based study in Taiwan. *Am J Ophthalmol* 2014;158:1215-1220.
12. Vollman DE, Gonzalez-Gonzalez LA, Chomsky A, et al. Intraoperative floppy iris and prevalence of intraoperative complications: results from ophthalmic surgery outcomes database. *Am J Ophthalmol* 2014;157:1130-1135.
13. Chadha V, Borooah S, Tey A, et al. Floppy iris behaviour during cataract surgery: associations and variations. *Br J Ophthalmol* 2007;91:40-42.
14. Cheung CM, Awan MA, Sandramouli S. Prevalence and clinical findings of tamsulosin-associated intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:1336-1339.
15. Grzybowski A, Krzyzanowska-Berkowska P. Intraoperative floppy iris syndrome (IFIS): what complication rates can we expect? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;52:845-846.
16. Santaella RM, Destafeno JJ, Stinnett SS, et al. The effect of alpha1-adrenergic receptor antagonist tamsulosin (Flomax) on iris dilator smooth muscle anatomy. *Ophthalmology* 2010;117:1743-1749.
17. Panagis L, Basile M, Friedman AH, et al. Intraoperative floppy iris syndrome: report of a case and histopathologic analysis. *Arch Ophthalmol* 2010;128:1437-1441.
18. Palea S, Chang DF, Rekić M, et al. Comparative effect of alfuzosin and tamsulosin on the contractile response of isolated rabbit prostatic and iris dilator smooth muscles: possible model for intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:489-496.
19. Zhong H, Minneman KP. Alpha1-adrenoceptor subtypes. *Eur J Pharmacol* 1999;375:261-276.
20. Suzuki F, Taniguchi T, Nakamura S, et al. Distribution of alpha-1 adrenoceptor subtypes in RNA and protein in rabbit eyes. *Br J Pharmacol* 2002;135:600-608.
21. Shannon R, Chaudhry M. Effect of alpha1-adrenergic receptors in cardiac pathophysiology. *Am Heart J* 2006;152:842-850.
22. Goseki T, Ishikawa H, Ogasawara S, et al. Effects of tamsulosin and silodosin on isolated albino and pigmented rabbit iris dilators: possible mechanism of intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:1643-1649.
23. Salazar-Bookaman MM, Wainer I, Patil PN. Relevance of drug-melanin interactions to ocular pharmacology and toxicology. *J Ocul Pharmacol* 1994;10:217-239.
24. Aktas Z, Yuksel N, Ceylan G, et al. The effects of tamsulosin and alfuzosin on iris morphology: an ultrasound biomicroscopic comparison. *Cutan Ocul Toxicol* 2015;34:38-41.
25. Parssinen O, Leppanen E, Keski-Rahkonen P, et al. Influence of tamsulosin on the iris and its implications for cataract surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3766-3771.
26. Prata TS, Palmiero PM, Angelilli A, et al. Iris morphologic changes related to alpha(1)-adrenergic receptor antagonists implications for intraoperative floppy iris syndrome. *Ophthalmology* 2009;116:877-881.
27. Nguyen DQ, Sebastian RT, Kyle G. Surgeon's experiences of the intraoperative floppy iris syndrome in the United Kingdom. *Eye (Lond)* 2007;21:443-444.
28. Osher RH. Association between IFIS and Flomax. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:547.
29. Brian G, Taylor H. Cataract blindness--challenges for the 21st century. *Bull World Health Organ* 2001;79:249-256.
30. Amin K, Fong K, Horgan SE. Incidence of intra-operative floppy iris syndrome in a U.K. district general hospital and implications for future workload. *Surgeon* 2008;6:207-209.
31. Issa SA, Hadid OH, Baylis O, et al. Alpha antagonists and intraoperative floppy iris syndrome: A spectrum. *Clin Ophthalmol* 2008;2:735-741.
32. Blouin MC, Blouin J, Perreault S, et al. Intraoperative floppy-iris syndrome associated with alpha1-adrenoreceptors: comparison of tamsulosin and alfuzosin. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1227-1234.
33. Oshika T, Ohashi Y, Inamura M, et al. Incidence of intraoperative floppy iris syndrome in patients on either systemic or topical alpha(1)-adrenoceptor antagonist. *Am J Ophthalmol* 2007;143:150-151.
34. Haridas A, Syrimi M, Al-Ahmar B, et al. Intraoperative floppy iris syndrome (IFIS) in patients receiving tamsulosin or doxazosin—a UK-based comparison of incidence and complication rates. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1541-1545.
35. Chang DF, Campbell JR, Colin J, et al. Prospective masked comparison of intraoperative floppy iris syndrome severity with tamsulosin versus alfuzosin. *Ophthalmology* 2014;121:829-834.
36. Herd MK. Intraoperative floppy-iris syndrome with doxazosin. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:562.
37. Chatziralli IP, Sergentanis TN. Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2011;118:730-735.
38. Takmaz T, Can I. Clinical features, complications, and incidence of intraoperative floppy iris syndrome in patients taking tamsulosin. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:909-913.
39. Chang DF, Osher RH, Wang L, et al. Prospective multicenter evaluation of cataract surgery in patients taking tamsulosin (Flomax). *Ophthalmology* 2007;114:957-964.
40. Keklikci U, Isen K, Unlu K, et al. Incidence, clinical findings and management of intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *Acta Ophthalmol* 2009;87:306-309.
41. Neff KD, Sandoval HP, Fernandez de Castro LE, et al. Factors associated with intraoperative floppy iris syndrome. *Ophthalmology* 2009;116:658-663.
42. Chen AA, Kelly JP, Bhandari A, et al. Pharmacologic prophylaxis and risk factors for intraoperative floppy-iris syndrome in phacoemulsification performed by resident physicians. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:898-905.
43. Storr-Paulsen A, Jorgensen JS, Norregaard JC, et al. Corneal endothelial cell changes after cataract surgery in patients on systemic sympathetic alpha-1a antagonist medication (tamsulosin). *Acta Ophthalmol* 2014;92:359-363.
44. Casuccio A, Cillino G, Pavone C, et al. Pharmacologic pupil dilation as a predictive test for the risk for intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:1447-1454.

45. Altıaylık Ozer P, Altıparmak UE, Unlu N, et al. Intraoperative floppy-iris syndrome: comparison of tamsulosin and drugs other than alpha antagonists. *Curr Eye Res* 2013;38:480-486.
46. Venkatesh R, Veena K, Gupta S, et al. Intraoperative floppy iris syndrome associated with terazosin. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:395-396.
47. Ipekci T, Akin Y, Hoscan B, et al. Intraoperative floppy iris syndrome associated with silodosin. *Acta Ophthalmol* 2015;93:306.
48. Shah N, Tendulkar M, Brown R. Should we anticipate intraoperative floppy iris syndrome (IFIS) even with very short history of tamsulosin? *Eye (Lond)* 2009;23:740.
49. Altan-Yaycioglu R, Yaycioglu O, Gul U, et al. The effects of two systemic alpha1-adrenergic blockers on pupil diameter: a prospective randomized single-blind study. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2007;375:199-203.
50. Altan-Yaycioglu R, Yaycioglu O, Tufan H, et al. The effects of systemic alpha-1 adrenergic antagonists on pupil diameter in rats. *Curr Eye Res* 2007;32:217-221.
51. Doss EL, Potter MB, Chang DE. Awareness of intraoperative floppy-iris syndrome among primary care physicians. *J Cataract Refract Surg* 2014;40:679-680.
52. Pong JC, Tang WW, Lai JS. Toxic endothelial cell destruction syndrome after intraocular lens repositioning with intracameral epinephrine. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:1990-1991.
53. Yaycioglu O, Altan-Yaycioglu R. Intraoperative floppy iris syndrome: facts for the urologist. *Urology* 2010;76:272-276.
54. The Ophthalmic News & Education. Network. Clinical statement on IRIS. 2014. Available from: <http://one.aao.org/clinical-statement/intraoperative-floppyiris-syndrome-ifis-associate-2> [Last accessed 4 June 2014].



Prostat Kanserinde Hormonal Tedaviye Yaşam Kalitesi Açısından Bir Bakış

The Effects of Hormonal Therapy on Quality of Life in Prostate Cancer

Dr. Yusuf Şenoğlu¹, Dr. Kamil Çam²

¹Aliğa Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Prostat kanseri insidansı tüm dünyada gün geçtikçe artmaktadır. Androjen baskılama tedavisi metastatik ve lokal ileri evre prostat kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde bu tedavinin sağladığı yararlar yanında, testosteron seviyesinin azalmasına bağlı görülen yan etkiler ve hastaların yaşam kalitelerinin bozulması karşılaşılan büyük sorunlardır. Önemli olan; tedavinin etkinliği yanında hastaların yaşam kalitesinin en az seviyede etkilenmesidir. Bunun için hekimler tarafından hormonal tedavi sürecinde görülebilecek olumsuz etkiler yönünden dikkatli olunmalı, hastalarla sürekli iletişim halinde bulunulmalıdır. Bu derlemeyle, her hastalık grubunda olduğu gibi prostat kanseri hormonal tedavisinde de hastalığa bağlı yaşam kalitesi değişikliklerinin gözden kaçırılmaması açısından farkındalık oluşturmak amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, yaşam kalitesi, hormonal tedavi

Summary

The incidence of prostate cancer is dramatically increasing. Androgen blockade is widely utilized in the management of metastatic and locally advanced prostate cancer. Despite the benefits of this treatment, side effects and shortcoming of quality of life (QoL) constitute the major drawbacks of the hormonal treatment. The proper approach includes precautions in order to provide a lesser impairment in QoL. Therefore, physicians should consider the complications of hormonal treatment and should inform their patients. This review was prepared to point out the QoL changes regarding the hormonal treatment.

Keywords: Prostate cancer, quality of life, hormonal therapy

Giriş

Prostat kanseri 70 yaş üzeri erkeklerde Avrupa'da en sık görülen kanserdir. Özellikle gelişen ülkelerde yaşanan nüfusla birlikte önemli bir sağlık sorunu haline dönüşmüştür. Prostat spesifik antijenin yaygın kullanımıyla alakalı olarak hem insidansın artmakta olduğu, hem de ileri tedavi tekniklerinden dolayı 5 yıllık yaşam beklentisinin %73'ten %83'e çıktığı saptanmıştır (1). Böylece Avrupa'da prostat kanserine bağlı ekonomik yük 8,43 milyar Euro'yu aşmıştır (2).

Androjen baskılama tedavisinin ileri evre prostat kanseri tedavisinde önemli bir yeri olmakla birlikte günümüzde lokal ileri evre hastalıkta da kullanımı bulunmaktadır (3).

Prostat hücreleri hormon duyarlı hücreler olup, testosteron baskılama tedavisiyle tümör hücrelerinde apoptozis oluşmaktadır. Böylece tümör hacminde gerileme ve progresyonda azalma görülmektedir (4). Her ne kadar hormonal tedavi palyatif olarak kabul edilse de özellikle hormonal tedaviye erken başlamanın beklenen yaşam süresi üzerine etkisinin olabileceği de gösterilmiştir (5). Hormonal tedavinin erken, uzun süreli ve yaygın kullanımının etkili bir tedavi şekli olmasının yanı sıra günümüzde azımsanmayacak

şekilde görülen yan etkilerinin de göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Böylece tedavi sırasında hastaların yaşam kalitesi açısından yaşadığı sıkıntılar en aza indirilebilecektir. Bu yazıda hormonal tedavinin yaşam kalitesine olumsuz etkileri ve buna sebep olarak görülen önemli yan etkilerin neler olduğu vurgulanmıştır.

Hormonal Tedavi ve Yaşam Kalitesi

Yaşam kalitesi bireyin içinde yaşadığı sosyokültürel ortamda kendi sağlığını sübjektif algılayış biçimidir. Bu kavram tıp teknikleriyle veya laboratuvar işlemleriyle ölçülememektedir. Yaşam kalitesi kişilerin içerisinde bulunduğu psikolojik, emosyonel, fiziksel ve sosyal durumlardan etkilenmektedir. Günümüzde birçok genel yaşam kalitesi ölçeği bulunmaktadır; Kısa Form-36 (SF-36), SF-12, Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Anketi 'World Health Organization Quality of Life' 'World Health Organization Quality of Life-BREF' (WHOQOL-100, WHOQOL-BREF), Yaşam Kalitesi Yaşlı Modülü 'World Health Organization Quality of Life Instrument-Older Adults Module' (WHOQOL-OLD) vb. Bunun yanı sıra hastalığa özgü,

örneğin kanser hastalarına özgü yaşam kalitesi ölçekleri de kullanılmaktadır. Bu bağlamda en yaygın ölçek Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu 'European Organisation for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) tarafından geliştirilen 30 sorudan oluşan yaşam kalitesini değerlendiren skaladır (EORTC-QLQ-C30). Bunun kanserlere özgü alt modülleri de bulunmaktadır.

Her ne kadar literatürde amaçsal olarak bilinen yaygın ölçeklerle yaşam kalitesini değerlendiren prospektif çalışma sayısı sınırlı da olsa, mevcut verilerle hormonal tedavinin yaşam kalitesine etkilerini değerlendiren araştırmalarda tedavi alan hastaların yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği net olarak gösterilmiştir. Bu verilerle yaşam kalitesinin azalması ve fiziksel performans düşüklüğü hormonal tedavinin en önemli yan etkileri olarak görülmektedir. Potosky ve ark.'nın (6) lokalize prostat kanserli hastalarda yaptığı bir çalışmada hormonal tedavi ve aktif izlem karşılaştırılmıştır. Fiziksel limitasyon ve genel huzursuzluk hali nedeniyle hormonal tedavi kolunda yaşam kalitesinin anlamlı olarak daha kötü olduğu görülmüştür.

Günümüzde LH agonistleri anti-androjen tedavinin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır (7). Hormonal tedavide kısa süre içerisinde görülebilen sıcak basmaları, libido kaybı ve halsizlik, uzun vadede ortaya çıkan osteoporotik kırıklar, anemi, obezite ve depresyon gibi yan etkiler dezavantaj oluşturmaktadır (8). Lokal ileri evre prostat kanserli 144 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada androjen baskılama tedavisinin; halsizlik, enerji kaybı, emosyonel stres ve düşük yaşam kalitesi ile yoğun şekilde alakalı olduğu gösterilmiştir (9). Bütün bu çalışmalar hormonal tedavi ile birlikte hastaların yaşam kalitelerinin önemli ölçüde bozulduğunu ortaya koymaktadır.

Yaşam Kalitesini Olumsuz Etkileyen Yan Etkiler

Hormonal tedavi sırasında ve sonrasında hastalığa bağlı yaşam kalitesi değerlendirilmesi için objektif bir derecelendirme veya ölçüm bulunmamaktadır. Günümüzde halen, hastalara sunulan anketler sonrası yaşam kalitesi hakkında değerlendirme yapılabilmektedir. Yaşam kalitesinin kötüye gitmesinde tedaviye bağlı görülen yan etkilerin önemi büyüktür. Tedavi öncesi ve süresince tedaviden dolayı görülen olumlu etkilerin yanında görülebilecek istenmeyen etkiler hakkında hastaya mutlaka bilgi verilmeli ve hasta bu sürece mental olarak iyi hazırlanmalıdır. Bu nedenle görülebilecek yan etkiler ve tedavileri hakkında yeterli bilgiye sahip olmamız gerekmektedir.

Cinsel Fonksiyonlar

Libido kaybı ve erektil disfonksiyon sık olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda %50-80 oranlarında seksüel aktivite kaybı olduğu görülmektedir (10). Hormonal tedaviye bağlı seksüel yan etkiler geliştiğinde penil enjeksiyonlar ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleri kullanılabilir (11).

Düşünsel İşlevler ve Depresif Etkiler

Hormonal tedavinin bellek ve düşünsel işlevleri etkilediği bilinmektedir. Altı ay androjen baskılama tedavisinin ardından dikkat ve bellek gibi düşünsel işlevlerde bozulmalar olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (12).

Bir diğer çalışmada neoadjuvan tedavinin ilk 3 ayında etkilerin ortaya çıktığı, tedavi sonlandıktan sonra yan etkilerin ortadan kalktığı belirtilmiştir (13).

Düşük testosteron seviyelerinin depresif etkilerin ortaya çıkmasında etkili olduğu, testosteron tedavisiyle depresyon belirtilerinin azaldığı da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak prostat kanseri tanısı konan hastalarda depresyonun genel olarak görüldüğü de unutulmamalıdır (14).

Yüksek doz östrojen tedavisinin düşünsel yan etkileri azalttığını gösteren çalışmalar vardır ancak bu tedavinin kardiyovasküler açıdan büyük risk taşıdığı unutulmamalıdır (15).

Vazomotor Semptomlar, Sıcak Basması

Androjen baskılama tedavisinde en sık görülen yan etkidir. Tedavi başladıktan 3 ay sonra hissedilmeye başlanır ve uzun süre devam eder. Yaşam kalitesi üzerinde önemli etkisi vardır (16).

Sıcak basmasının patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Sebep olarak hipotalamustaki termoregülasyon merkezinin uygunsuz olarak uyarılması sonucu vazodilatasyon üzerinde durulmaktadır (17).

Östrojen reseptör modülatörleri veya düşük doz östrojen tedavisinin (diethylstilbestrol) sıcak basmalarını azalttığı gösterilmiştir. Ancak olası kardiyovasküler komplikasyonlara karşı dikkatli olunmalıdır (18).

Serotonin geri alım inhibitörlerinin (venlafaksin, sertralin) de sıcak basmasını önlemede etkili olduğu görülmüştür ancak bu etki östrojen tedavisi kadar etkili değildir (19).

Metastatik Olmayan Kemik Kırıkları

Androjen ve östrojen seviyelerinin düşmesi hızlı kemik yıkımına neden olmaktadır. Androjen ablasyon tedavisinde kemik kırığı relatif riski uzun dönem kullanımında %45'e ulaşmaktadır (20). Özellikle pelvis kırıkları ölümcül olabilmektedir (21). Uzun dönem tedavi öncesi kemik yoğunluk ölçümü önerilmektedir. Tedavinin ilk 1 yılında obezite ve sarkopeninin de görülmesiyle kırık riski artmaktadır (22).

Hastaların yaşam tarzı değişikliği; fiziksel aktivitenin artırılması, sigaranın bırakılması, alkol alımının azaltılması, vücut kitle indeksinin normale getirilmesi açısından cesaretlendirilmesi gerekmektedir. Düşük değerlerin varlığında kalsiyum ve vitamin D desteği yararlı olacaktır.

Bikalutamid monoterapisinin kemik koruyucu bir tedavi olmasına rağmen günümüzde kullanım alanı sınırlıdır (23,24).

Bifosfanatların kemik yoğunluğunu 1 yılda %7 oranında yükselttiği gösterilmiştir. Ancak zoledronik asitin optimum kullanım şekli hakkında görüş birliği yoktur (25,26). Monoklonal antikor olan denosumabın da lomber kemik yoğunluğunu %5,6 oranında arttırdığı gözlemlenmiştir (27).

Metabolik Etkiler ve Anemi

Androjen baskılama tedavisi insülin direncini arttırmakta; dolayısıyla serum insülin seviyesi yükselmektedir. Hastalara ısrarla, koruyucu etkilerinden dolayı egzersiz önerilmektedir. Diyabet hastası olan hastalarda metformin kullanımı etkiliyken diyabet hastalığı olmayanların metformin kullanımı hakkında yeterli araştırma yoktur (28). İnsülin direnciyle yakın ilişkili olan metabolik sendrom açısından da hastalar dikkatli değerlendirilmelidirler.

Prostat kanserli hastalarda hormonal tedavi, hemoglobin değerlerinde >%10 oranında düşme yaparak hastaların %10'unda semptomatik anemi gözlenebilmektedir. Bu durumda yapılan eritropoetin tedavisinin etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (7).

Androjen baskılama tedavisi verilen hastaların vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksinde %2,4 artış görülmüştür. Bu hastaların lipid profili incelendiğinde total kolesterolde %9, trigliserid düzeyinde ise %26,5 artış saptanmıştır (29).

Kardiyovasküler Morbidite

Birçok çalışmada hormonal tedavinin 6 ay kullanımı sonrası diyabet, kardiyovasküler hastalık ve miyokard enfarktüsü riskini arttırdığı gösterilmiştir (30). 'The Radiation Therapy Oncology Group' radyasyon terapi onkoloji grubu (RTOG) 92-02 ve 94-08 çalışmaları da kullanım süresinden bağımsız olarak artmış kardiyovasküler hastalık riskinin bulunduğunu, kardiyovasküler mortaliteyi etkilemediğini göstermiştir (31,32). Ancak bilimelidir ki konjestif kalp yetmezliği bulunan veya daha önce miyokard enfarktüsü gelişen hastalarda hormonal tedaviyle mortalitenin arttığı görülmektedir (33).

Kardiyovasküler etkileri yaşam şekli değişikliği yapılarak en aza indirmek dolayısıyla yaşam kalitesini arttırmak önerilmektedir.

Halsizlik

Çoğunlukla yan etki olarak görülmektedir. Düzenli egzersiz halsizliği azaltmak için en önemli tedbirdir (34,35).

Monoterapi Avantaj ve Dezavantajları

Androjen baskılama tedavisiyle karşılaştırıldığında non-steroidal antiandrojen tedavide libido ve cinsel aktivite daha iyi korunmaktadır (36).

Monoterapinin osteoporozu karşı da daha koruyucu olduğunu bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada androjen baskılama tedavisinin %5 oranında kemik yoğunluğunu azalttığı, monoterapinin ise etkilemediği gösterilmiştir (23).

Sıcak basması anti-androjenlerle %50'yi geçmektedir, ancak bu oran androjen baskılama tedavisinde %9'da kalmaktadır (37).

Yaşanabilecek hepatotoksositeye ve anti-vitamin K ilaçlarla olan etkileşimlere karşı dikkatli olunmalıdır. En sık kullanılan anti-androjen bikalutamid %70 oranında jinekomasti, %68 oranında göğüslerde ağrı yapabilmektedir (37).

Aralıklı Hormonal Tedavi Avantaj ve Dezavantajları

Birçok çalışmada aralıklı hormonal tedavi verilen hastalarda yan etkiler azalırken yaşam kalitesinde artış izlenmektedir (38).

Spry ve ark. (39) 250 hasta ile yaptıkları çalışmada tedavi verilmeyen dönemde testosteron seviyesinin yükselmesine bağlı olarak sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin iyileşme eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir. Yaşam kalitesindeki geri dönüşün 9-12. aylarda maksimum seviyede olduğu görülmüştür.

Depresyonu bulunan hastaların da aralıklı hormonal tedaviden fayda gördükleri bildirilmiştir. Aralıklı ve devamlı tedavi alan 40 erkeğin değerlendirildiği bir çalışmada aralıklı tedavinin

depresyon ve anksiyete üzerinde pozitif yönde etkinlik sağladığı gösterilmiştir (14).

Aralıklı monoterapiyle kombine androjen baskılama tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 12 ay sonunda aralıklı tedavi alanların %29'unda seksüel aktivite görülürken, devamlı tedavi alan grupta bu oran %9'dur (40).

Jinekomasti ve sıcak basmaları gibi yan etkiler aralıklı hormonal tedavi alan hastalarda daha az görülmüştür (41).

Sağkalımda azalma olmaması, yaşam kalitesinde klinik olarak bozulma olmaması hatta yaşam kalitesinin yükselmesi, bazı yan etkilerin daha az oranlarda görülmesi aralıklı hormonal tedaviyi yaşam kalitesi açısından önemli kılmaktadır (42).

Ancak aralıklı hormonal tedavi ile ilgili tedavi etkinliğinin daha düşük olabileceği olasılığı da henüz tam olarak ortadan kaldırılmış değildir. Dolayısıyla metastaz yükü fazla olan veya hasta uyumu sorunlu olabilecek hastalarda dikkatli olunmalıdır. Bunun yanı sıra genç ve yaşam kalitesi açısından (özellikle cinsel fonksiyonlara önem veren) örneğin metastaz saptanmayan (M0) bir hastada alternatif olarak düşünülebilir.

Sonuç olarak; günümüzde prostat kanserinin birçok evresinde androjen baskılama tedavisi yapılmaktadır. Özellikle genç metastatik bir hastanın uzun yıllar hormonal tedavi alması söz konusudur. Tedavinin faydaları yanında getirdiği yan etkiler nedeniyle, hastalığa bağlı yaşam kalitesinde belirgin bozulmalar görülmektedir.

Görülecek yan etkilerle başa çıkabilmek için yaşam değişikliği, bazı özel ilaçlar, hormonal tedavi değişikliği gibi yöntemler bulunmaktadır.

Tedaviye başlamadan önce görülecek yan etkiler ve yaşamsal değişiklikler hakkında hastalar mutlaka bilgilendirilmelidirler. Bu durum tedaviye uyum ve devam etme açısından son derece önem arz etmektedir. İstenmeyen etkilerle mücadele etmek tedavide olduğu gibi yine hekimlerin görevidir. Bu nedenle tedaviden sağlanacak yararlar birlikte hastalığa bağlı yaşam kalitesinin en az seviyede etkilenmesi için hasta ile işbirliği yapılarak son derece dikkatli olunmalıdır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Yusuf Şenoğlu, Kamil Çam, Dizayn: Yusuf Şenoğlu, Veri Toplama veya İşleme: Yusuf Şenoğlu, Analiz veya Yorumlama: Yusuf Şenoğlu, Kamil Çam, Literatür Arama: Yusuf Şenoğlu, Kamil Çam, Yazan: Yusuf Şenoğlu, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:23-34.
2. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 2013;14:1165-1174.
3. Labrie F. Medical castration with LHRH agonists: 25 years later with major benefits achieved on survival in prostate cancer. *J Androl* 2004;25:305-313.
4. Klotz L. Hormone therapy for patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000;88(12 Suppl):3009-3014.
5. Studer UE, Whelan P, Albrecht W et al. 303Patients with asymptomatic prostate cancer T.0-4 N.0-2 M.0 not suitable for local definitive

- treatment: Do they need immediate androgen deprivation? *Eur Urol* 2005;4(Suppl 3):78.
6. Potosky AL, Reeve BB, Clegg LX, et al. Quality of life following localized prostate cancer treated initially with androgen deprivation therapy or no therapy. *J Natl Cancer Inst* 2002;20:94:430-437.
 7. Smith MR. Complementary and alternative therapies for advanced prostate cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001;15:559-571.
 8. Walsh PC, DeWeese TL, Eisenberger MA. A structured debate: immediate versus deferred androgen suppression in prostate cancer-evidence for deferred treatment. *J Urol* 2001;166:508-515.
 9. Herr HW, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2000;163:1743-1746.
 10. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, et al. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1582-1592.
 11. Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005;48:546-551.
 12. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, et al. Altered cognitive function in men treated for prostate cancer with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and cyproterone acetate: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2002;90:427-432.
 13. Bloomfield DJ, Shilling V, Edginton T, Jenkins V. A longitudinal pilot study to investigate whether hormonal therapy for prostate cancer affects cognition. *J Clin Oncol* 2004;22(Suppl 14): 4646 (Abstract).
 14. Almeida OP, Waterreus A, Spry N, et al. One year follow-up study of the association between chemical castration, sex hormones, beta-amyloid, memory and depression in men. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:1071-1081.
 15. Beer TM, Bland LB, Garzotto M, et al. Effect of high-dose estrogen on memory in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(Suppl 14):4650 (Abstract).
 16. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Prostate cancer 2015.
 17. Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1207-1218.
 18. Steiner MS, Raghoebar S. Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators reduce prostate cancer risk. *World J Urol* 2003;21:31-36.
 19. Irani J, Salomon L, Oba R, et al. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flashes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:147-154.
 20. Smith MR, Boyce SP, Moynour E, et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006;175:136-139.
 21. Cree M, Soskolne CL, Belseck E, et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:283-288.
 22. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2009;181:1998-2006.
 23. Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, et al. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004;171:2272-2276.
 24. Wadhwa VK, Weston R, Parr NJ. Bicalutamide monotherapy preserves bone mineral density, muscle strength and has significant health-related quality of life benefits for osteoporotic men with prostate cancer. *BJU Int* 2011;107:1923-1929.
 25. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169:2008-2012.
 26. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1038-1042.
 27. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-755.
 28. Nobes JP, Langley SE, Klopper T, et al. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and lifestyle intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int* 2012;109:1495-1502.
 29. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:599-603.
 30. Keating NL, O'Malley JO, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of Veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:39-46.
 31. Efsthathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol* 2008;54:816-823.
 32. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365:107-118.
 33. Nguyen PL, Chen MH, Beckman JA, et al. Influence of androgen deprivation therapy on all-cause mortality in men with high-risk prostate cancer and a history of congestive heart failure or myocardial infarction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1411-1416.
 34. Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, et al. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:340-347.
 35. Culos-Reed SN, Robinson JW, Lau H, et al. Physical activity for men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: benefits from a 16-week intervention. *Support Care Cancer* 2010;18:591-599.
 36. Iversen P. Quality of life issues relating to endocrine treatment options. *Eur Urol* 1999;36 (Suppl 2):20-26.
 37. Wirth MP, See WA, McLeod DG, et al. Bicalutamide 150 mg in addition to Standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004;172:1865-1870.
 38. Goldenberg SL, Gleave ME, Bruchovsky N. Mechanisms of androgen-independent tumor growth. *Can J Urol* 1997;4(2 Suppl 1):65-67.
 39. Spry NA, Kristjanson L, Hooton B, et al. Adverse effects to quality of life arising from treatment can recover with intermittent androgen suppression in men with prostate cancer. *Eur J Cancer* 2006;42:1083-1092.
 40. Da Silva FC, Gonçalves F, Santos A et al. Phase III study intermittent monotherapy versus continuous combined androgen deprivation: an international cooperative study. Program and Abstracts of the AUA:Annual Meeting; 2005:21-26 (Abstract).
 41. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urooncological Group. *Eur Urol* 2009;55:1269-1277.
 42. Calais da Silva F, Calais da Silva FM, Gonçalves F, et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Urooncological Group. *Eur Urol* 2014;66:232-239.



İleri Evre Renal Hücreli Karsinomda Hedefe Yönelik Tedavi Çağında Yaşam Kalitesi Tartışmaları

Quality of Life of Patients with Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma During the Treatment Period with Targeted Drugs

Dr. Sinharib Çitgez

Silivri Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Son yıllarda hedefe yönelik ajanların özellikle progresyonsuz survide iyileştirme ve yaşam kalitesinde artışla tedaviye dahil olmasıyla, ileri evre/metastatik renal hücreli karsinom (RHK) hastalarının tedavisinde yaşam kalitesi değerlendirmeleri önemli bir konu haline gelmiştir. Yaşam kalitesi hedefe yönelik tedavide ilk seçenek ajanı belirlemeyi tercih etmeyi etkileyen en önemli faktörlerden biri haline gelmiştir. İlk seçilen ajanla tedavide saptanan yaşam kalitesi deneyimi, ikinci basamak tedavideki ajanı seçmeyi de etkileyebilmektedir. Yaşam kalitesinin sadece tedaviye bağlı ortaya çıkan etkilerden değil hastalığın kendisinde görülen semptomlar ve ona bağlı olarak görülen klinik komplikasyonlardan da etkilenmesi beklenebilir. Bu derlemede ileri evre/metastatik RHK'da hedefe yönelik tedavi çağında hastaların yaşam kalitesi ile ilgili yapılmış çalışmalarını değerlendirmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli kanser, yaşam kalitesi, hedefe yönelik tedavi

Summary

The assessment of quality of life (QoL) has an important role in the management of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in the era of targeted therapies which brought significant improvements in progression-free survival and QoL in recent years. Moreover, QoL is becoming one of the main factors influencing the choice of targeted agent, and QoL experienced during first-line treatment may affect the choice of the second-line therapy. QoL may not be affected only by treatment-related effects, but also mRCC symptoms and its clinical complications can alter QoL. It was aimed to review the studies performed to assess the QoL of the patients with mRCC receiving targeted therapy.

Keywords: Renal cell cancer, quality of life, targeted therapy

Giriş

Böbrek tümörlerinin renal hücreli karsinom (RHK) insidansı gün geçtikçe artmaktadır. Tüm malignitelerin %3'ünü RHK oluşturur (1). Yeni tanıların yaklaşık %60'ı rastlantısal olmasına rağmen tanı anında hastaların %25'i metastatiktir (2). Metastatik RHK tedavide en dirençli tümörlerden biridir. Klasik sitotoksik kemoterapinin RHK'da antitümöral etkisi minimaldir (3). Interferon-alfa (IFN- α) veya interlokin-2 (IL-2) bazlı sitokin tedavisi ile objektif cevap oranları ise sadece %15-30 arasındadır ve ciddi yan etkiler oluşmaktadır (4). RHK'nın moleküler biyolojisinin günümüzde daha iyi anlaşılması ile ileri evre/metastatik RHK'lı hastaların tedavisinde hedef alınabilecek birçok moleküler yol belirlenmiştir. Bununla beraber RHK tedavisi son yıllarda dramatik olarak değişmiş ve hızla değişmeye devam etmektedir (5).

Günümüzde hedefe yönelik ajanların özellikle progresyonsuz survi ve prognozda iyileştirme, yaşam kalitesinde artışla tedaviye dahil olmasıyla, ileri evre/metastatik RHK hastalarının tedavisinde yaşam kalitesi değerlendirmeleri önemli bir konu haline gelmiştir. Yukarıda bahsedilen IFN- α ve IL-2 gibi klasik tedaviler

yaşam kalitesine negatif etki oluşturan yüksek seviyede toksisite oluşmasına neden olmaktadır. Hedefe yönelik ajanların ise yüksek etkinlik ve daha iyi tolere edilebilmeleri ile sitokinlere kıyasla yaşam kalitesine daha olumlu etkileri vardır (6). Ancak yine de bazı ajanların tedavi süresince hastanın yaşam kalitesine etki edecek yan etkileri görülebilir. Bu nedenle, ajanların tedavide semptomları rahatlatma ve iyileştirme süreci, tedaviye bağlı yan etkilerin tolere edilebilme süreci ve yan etkilere müdahale edebilme ve düzeltme sürecinin tümü hastaların bu ajanlara bağlı oluşan yaşam kalitesini etkileyecektir. Daha da önemlisi, ilk basamak tedavide seçilen ajanın hastada görülen yaşam kalitesine olan etkisi, ikinci basamak tedavide seçilecek olan ajanı belirlemede önemli hale gelecektir. Burada önemli olan diğer bir husus hastalığın seyrinde görülen iştahsızlık, kaşeksi, halsizlik, güçsüzlük, ağrı, anemi ve tromboembolik hadiseler gibi sık görülebilen semptom ve komplikasyonları değerlendirip müdahale edebilme yaşam kalitesi için önemlidir. Tüm bu bilgiler ışığında, sunulan derlemede literatürde yer alan ve hedefe yönelik ajanların kullanıldığı RHK hastalarında yaşam kalitesini değerlendirip sonuçlarını veren çalışmalar incelendi.

Renal Hücreli Karsinom Hastalarında Yaşam Kalitesini Ölçen Sorgulama Formları

-The Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G)

Bu skala, 1987'den beri kullanılan ve şu anda dördüncü versiyonu bulunan (FACT, FACT-G) 27 maddeden oluşan sorgulama formudur (7). Fiziksel, sosyal/aile, duygusal ve işlevsel olmak üzere mutluluk durumunu ölçen 4 ana kategoriden meydana gelir.

-European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

Avrupa kanser araştırma ve tedavi organizasyonu 'European Organisation for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) tarafından 1986'da geliştirilmeye başlanan ve güncel olarak 3.0 versiyon tipi kullanılan 30 sorudan oluşan yaşam kalitesini değerlendiren skaladır (EORTC-QLQ-C30) (8). En önemli özelliklerinden biri hastalığa özgü ek skalalarının oluşturulmasıdır ancak metastatik RHK için böyle bir ek oluşturulmamıştır (9).

-Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-15 item (FKSI-15)

Belirti ve semptomlar, solunumsal yakınmalar, yaşam kalitesi ve duygusal alanlar olmak üzere 4 durumu sorgulayan ve 15 maddeden oluşan bu skala doğu ülkeleri onkoloji grubu 'Eastern Cooperative Oncology Group' (ECOG) tarafından geliştirilmiştir (10). Böbrek kanserlerinde görülen 34 semptomun klinisyenler ve hastalar tarafından değerlendirilip oranlanarak 15 maddeye indirgenmesiyle oluşturulmuştur.

-Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptoms (FKSI)

FKSI-15 skalasından sonra geliştirilmiştir (11). Metastatik RHK'nin semptomlarını içeren ve 9 maddeden oluşan daha sade bir skaladır.

-EuroQoL-5D (EQ-5D)

EQ-5D ve EQ-Visual analog scale (VAS) olmak üzere iki kısımdan oluşur. Bu skala birçok sağlık sorunu ve tedavilerde kullanılmaktadır. EQ-5D, beş sağlık alanını içerir (mobilite, kendine bakabilme, genel aktiviteler, ağrı/konforsuzluk ve anksiyete/depresyon). Bu skalaları tek başlarına değil, iki bölümü beraber kullanmak uygundur (12).

-Progresyon veya Toksikite Semptomlarının Olmadığı Kaliteli Zaman

Semptom veya toksisitenin olmadığı zaman 'The Time Without Symptoms or Toxicity' (TWiST) kanser semptomlarının veya tedaviye bağlı toksisitenin olmadığı dönemdir. Q-TWiST sorgulama formu, hayat kalitesini ölçerken tedavinin hastanın hayatına etkisini değerlendirir (13,14).

Sorgulama formlarının kullanımıyla hedefe yönelik ajanların çağında ileri evre RHK hastalarının yaşam kalite değerlendirmeleri önemli hal almıştır. Literatürde yer alan çalışmalara bakacak olursak herhangi bir sorgulama formunun diğerlerine üstünlüğünü gösterecek kanıt yoktur. Seçilen skalaya göre yaşam kalite değerlendirmeleri arasında herhangi bir ajanın diğerine göre anlamlı olarak farkı ortaya çıkabilir. Bu konu hakkında yaptıkları değerlendirmede Lambea ve ark., (15) yaşam kalitesini Karnofsky performans statü (KPS) skalası veya ECOG performans statü (PS) skalası ile ölçümün yeterli olmayacağını bildirmişlerdir. Dahası, FKSI ve FKSI-DRS skalalarının RHK için daha uygun içerikte olduğunu ve bu hastaları değerlendirmede

daha yaygın olarak kullanılmasını önermişlerdir. Yapılmış olan çalışmalarda yaşam kalitelerinde bozulmaya rastlamadıklarını belirtmişlerdir (15).

Cella ve ark. (16) sunitinib veya IFN- α ile tedavi edilen metastatik RHK hastalarında yaşam kalitesini değerlendirmişler ve sunitinib ile daha üstün yaşam kalitesi sağlandığını bildirmişlerdir. Buna göre, FKSI-DRS ve FKSI-15 sorgulama formlarında ara dönem sonuçlarında sunitinib ile daha yüksek skorlar sağlanmış olup tedavinin ilk siklusu sonrasında FKSI-15 ile her iki grupta da skala sınırının altına düşmüştür. FKSI-DRS ile de IFN- α grubu sınırın altına düşerken, sunitinib grubu sınırın hemen üzerinde kalmıştır. FACT-G ile sunitinib grubunda daha iyi skorlar elde edilirken EQ-5D ve EQ-VAS ile her iki grupta benzer sonuçlar elde edilmiştir. Patil ve ark.'nın (17) yapmış olduğu bir çalışmada da sunitinib ile IFN- α kıyaslanmış ve TWiST sorgulama formu ile sunitinib alan grupta yaşam kalitesi IFN- α alanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmalar hedefe yönelik ajanların sitokin bazlı tedavilerden yaşam kalitesi açısından da üstün olduğunu göstermiştir.

Cella ve ark.'nın (18) pazopanib ile plaseboyu ileri evre RHK hastalarında kıyasladıkları bir başka faz 3 çalışmada yaşam kalitesinin plaseboya göre pazopanib alanlarda daha az bozulduğunu saptamışlardır. Yazarlar, pazopanib ile daha önceki çalışmalarda elde edilen progresyonsuz survide artışın yanında bu çalışmada da EQ-5D VAS ile istatistiksel olarak anlamlı saptadıkları skorlara göre yaşam kalitesinin de bozulmadığını bildirmişlerdir (18). Sternberg ve ark.'nın (19) pazopanib ile plaseboyu kıyasladıkları çalışmada da EORTC-QLQ-C30, EuroQoL (EQ-5D ve EQ-5D-VAS) ile değerlendirilen hastalarda yaşam kaliteleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Pazopanibin yaşam kalitesini bozmadığı bildirilmiştir.

Bukowski ve ark.'nın (20) sorafenib ile plaseboyu kıyasladıkları önemli bir çalışmada ileri evre RHK olan hastaların yaşam kaliteleri FACT, FKSI ve FACT-G ile değerlendirilmiştir. Buna göre sorafenib ve plasebo grubunda skor anlamında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. FKSI ile yapılan tekli analizlerde semptomlar ve endişe (örn; öksürük, ateş, solunum yetmezliği, hayattan zevk alabilme, durumun daha kötü olacağı endişesi gibi) sorafenib ile tedavi edilen hastalarda plaseboya göre daha düşük saptanmıştır. Sadece tedaviye bağlı yan etki endişesi plasebo grubunda daha avantajlı bulunmuştur. Çalışmadan elde edilen diğer önemli bir bulgu da FKSI skorunun survi için prediktif faktör olarak saptanması olmuştur.

Miyake ve ark.'nın (21) Japon hastalarda yapmış olduğu 85 hastalık prospektif bir çalışmada metastatik RHK olan hastalara sorafenib tedavisi verilirken yaşam kaliteleri SF-36 ile değerlendirilmiş ve sorafenib sonrası 3. ayda mental sağlık skorunun tedavi öncesine göre anlamlı olarak arttığını saptamışlardır. Sonuç olarak sorafenibin yaşam kalitesinde bozulmaya yol açmayacağı vurgulanmıştır. Ancak, çalışmanın randomize edilmemiş olması ve dar hasta grubunu içermesi zayıf tarafları olmuştur.

mTOR inhibitörleri ile ilgili çalışmaları inceleyecek olursak Motzer ve ark.'nın (22,23) 2008 ve 2010'da yayınlanan faz 3 çalışmalarında everolimus ile plasebo karşılaştırılmıştır. EORTC-QLQ-C30 ve FKSI-DRS ile yapılan ilk çalışmanın sonuçlarında her iki kol arasında anlamlı fark saptanmazken everolimusun plaseboya göre yaşam kalite seviyesini koruduğu bildirilmiştir (22). İkinci çalışmada KPS ve FKSI-DRS kullanılarak saptanan ve

yayınlanan nihai sonuçlara göre everolimus ile plaseboya kıyasla kötüye gidişte anlamlı olarak daha uzun süre geçtiği bildirilmiştir (23).

Parasuraman ve ark.'nın (24) temsirolimus ile IFN- α ve de temsirolimus + IFN- α alan 3 grubu EQ-5D ve TWiST ile değerlendirmişlerdir. Temsirolimus ile yaşam kalitesinde ve survide artış saptanmıştır. Sadece temsirolimusun sadece IFN- α 'ya göre daha yüksek yaşam kalitesi sağladığı vurgulanmıştır. Yang ve ark.'nın (25) temsirolimus ile IFN- α 'yı EQ-5D kullanarak kıyasladıkları bir başka çalışmada da temsirolimus ile yaşam kalitesinde artışın saptandığı bildirilmiştir.

İleri evre RHK olan hastaların yaşam kalitesinde önemli olan diğer semptom ve komplikasyonlar, diğer malign hastalıklarda da rastlanan kaşeksi, halsizlik, ağrı, anemi, venöz tromboembolizm ve kemik metastazi sonrası ortaya çıkan durumlardır. Bu durumlara yönelik destek tedavisi hastanın konforu ve yaşam kalitesi için önemlidir. Yapılan destek tedavisinin hastalığın kendisini düzeltmediği sadece semptomlara yönelik tedavi olduğu akıldaki tutulmalıdır.

Sonuç olarak ileri evre RHK hastalarında yapılan çalışmalarda yaşam kalitesi için kullanılan sorgulama formlarının kullanımı homojenlik göstermemektedir. Herhangi bir skalanın diğerinden daha kullanılabilir olduğunu söylemek mümkün değildir. Ancak kullanılan skalaya göre tedavide kullanılan ilaçların yaşam kalitesine etkilerinde farklı sonuçlar ortaya çıkabilir ve bu ilaç seçimini etkileyebilir. Bütün bunların yanında yapılmış olan çalışmaların hiçbirinde yaşam kalitesinde bozulmaya rastlanılmadığı hatırlanmalıdır. Artık günümüzde ileri evre RHK tedavisinde ikinci ve üçüncü basamak tedavi seçenekleri vardır ve tedavinin erken döneminde elde edilen yaşam kalitesi sonuçları sonraki tedaviyi belirlemede etkili olmaktadır. Her ilacın kendine özgü yan etki profili olduğundan bunların yaşam kalitesine etkisini ölçen çalışmalara ihtiyaç vardır. Yakın gelecekte hedefe yönelik ajanların seçiminde yaşam kalitesi çalışma sonuçlarının en önemli kriterlerden birisi olacağı muhakkaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmam için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Jemal A, Sigel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60:277-300.
2. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. Urol Clin North Am 2003;30:843-852.
3. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. J Urol 2000;163:408-417.
4. Bukowski RM. Cytokine therapy for metastatic renal cell carcinoma. Semin Urol Oncol 2001;19:148-154.
5. Yazıcı S, Kızılöz H, Özen H. Metastatik böbrek tümöründe hedefe yönelik tedavide son gelişmeler. Üroonkoloji Bülteni 2011;3:41-51.
6. Cella D. Beyond traditional outcomes: improving quality of life in patients with renal cell carcinoma. Oncologist 2011;16(Suppl 2):23-31.
7. Cella D, Tulskey DS, Gray G, et al. The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol 1993;11:570-579.

8. Cella D, Hahn EA, Dineen K. Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. Qual Life Res 2002;11:207-221.
9. Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, et al. Early primary tumor size reduction is an independent predictor of improved overall survival in metastatic renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. Eur Urol 2011;60:1273-1279.
10. Cella D, Yount S, Du H, et al. Development and validation of the functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index (FKSI). J Support Oncol 2006;4:191-199.
11. Cella D, Yount S, Brucker PS, et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. Value Health 2007;10:285-293.
12. Rini, BI, Flaherty K. Clinical effect and future considerations for molecularly- targeted therapy in renal cell carcinoma. Urol Oncol 2008;26:543-549.
13. Gelber RD, Goldhirsch A, Cole BF. Evaluation of effectiveness: Q-TWiST. The international breast cancer study group. Cancer Treat Rev 1993;19(Suppl A):73-84.
14. Glasziou PP, Simes RJ, Gelber RD. Quality adjusted survival analysis. Stat Med 1990;9:1259-1276.
15. Lamba J, Hinojo C, Lainez N, et al. Quality of life and supportive care for patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer Metastasis Rev 2012;31(Suppl 1):33-39.
16. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2008;26:3763-3769.
17. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, et al. Q-TWiST analysis to estimate overall benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in a phase III trial of sunitinib vs interferon- α . Br J Cancer 2012;106:1587-1590.
18. Cella D, Pickard AS, Duh MS, et al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. Eur J Cancer 2012;48:311-323.
19. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010;28:1061-1068.
20. Bukowski R, Cella D, Gondek K, et al. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. Am J Clin Oncol 2007;30:220-227.
21. Miyake H, Kurahashi T, Yamanaka K, et al. Impact of sorafenib on health-related quality of life in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: a prospective evaluation. BJU Int 2010;106:1643-1647.
22. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo controlled phase III trial. Lancet 2008;372:449-456.
23. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010;116:4256-4265.
24. Parasuraman S, Hudes G, Levy D, et al. Comparison of quality-adjusted survival in patients with advanced renal cell carcinoma receiving first-line treatment with temsirolimus (TEMSR) or interferon-(alpha) (IFN) or the combination of IFN+TEMSR. ASCO Meeting Abstracts, 2007;25(18 Suppl):5049.
25. Yang S, de Souza P, Alemao E, Purvis J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alpha. Br J Cancer 2010;102:1456-1460.



Ürolojik Radikal Cerrahi Sonrası Erken Mobilizasyonun Etkinliği

The Efficacy of Early Mobilization after Urologic Radical Surgery

Dr. Sevgi Vermişli¹, Dr. Kamil Çam²

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği, İzmir, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Kanıt dayalı çalışmalar, cerrahi hasta bakımındaki bazı geleneksel yaklaşımların değiştirilmesi ile cerrahi iyileşmenin hızlanabileceğini ve iyileşme süresinin kısalabileceğini desteklemektedir. Böylece ameliyat komplikasyonları ve hastanede kalış süresi kısalabilmektedir. Geleneksel yaklaşımlardan farklı olan bu çok yönlü yaklaşımlar hızlandırılmış cerrahi süreç (fast track surgery) olarak adlandırılmaktadır. Erken mobilizasyon; erken ekstübasyon ve yoğun bakımda kalış süresinin azaltılması ile birlikte, hastanede kalış süresinin kısalmasını hedefleyen "fast track" cerrahi zincirinin bir halkasıdır. Bu çok yönlü yaklaşıma hemşireler de cerrahlar ve anestezi uzmanları ile birlikte bakım ekibinin aktif katılımcıları olmakta ve hatta hastalar da bu yaklaşıma dahil edilmektedir. Bu derlemenin amacı ürolojik radikal cerrahi sonrası erken mobilizasyonun etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Anahtar Kelimeler: Erken mobilizasyon, radikal cerrahi, ürolojik cerrahi

Summary

Contemporary evidence based trials suggest that some changes in the traditional approach for the care of patients provide a rapid recovery and return to daily life after surgery. Consequently, a decrease in the surgical complications and shorter hospital stay would be provided. These new multi-perspective approaches which are different from the classical approach are defined as "fast track surgery". Early mobilization besides early extubation and rapid discharge from intensive care unit constitute the major components of fast track surgery in order to bring a shorter hospital stay. Nurses together with surgeons and anesthesiologists are all active members of the "care team" which may also include the patient by him or herself. The aim of this review was to discuss the efficacy of early mobilization after urologic surgeries.

Keywords: Early mobilization, radical surgery, urologic surgery

Giriş

Cerrahi tekniklerdeki hızlı gelişmeler, yeni teknolojik tıbbi cihazlar, anestezi alanındaki ilerlemeler, ameliyat öncesi ve sonrası hasta bakımında gerçekleştirilen iyileşmeler sonucunda cerrahi girişimler; en son başvuru olan tedavi yöntemi olmaktan çıkıp, yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır. Üroloji alanında da radikal cerrahiler giderek yaygınlaşmış ve ciddi sistemik hastalıkların eşlik ettiği ileri yaş gruplarına da aynı şekilde uygulanır duruma gelmiştir. Bu gelişmelere rağmen isterse basit olsun her cerrahi girişim sonrası komplikasyon gelişme riskinin her zaman var olduğu bilinmektedir (1).

Ameliyat sonrası iyileşme sürecinde hemşire, multidisipliner sağlık ekibinin önemli üyelerinden birisidir. Ameliyat sonrası sorunların önlenmesinde hasta bakımı önemli bir yer tutmaktadır. Ameliyat sonrası iyi planlanmış ve uygulanmış bir bakımın, sorunları büyük ölçüde azalttığı belirtilmiştir (2). Dolayısıyla iyi bir bakım en az doğru ameliyat tekniği kadar önem taşır durumdadır.

Ameliyat sonrası hemşirelik bakımı; kardiyovasküler fonksiyonu sürdürme, solunum sistemi fonksiyonunu sürdürme, yeterli beslenme ve eliminasyon sağlama, sıvı-elektrolit dengesini sürdürme, yeterli

renal fonksiyonu sürdürme, istirahat ve güvenliğin sağlanması yanı sıra erken hareket ve mobilizasyonun sağlanması, yara iyileşmesini sağlama, psikolojik destek sağlama, komplikasyonları önleme şeklinde planlanmakta ve uygulanmaktadır (3).

Cerrahi hasta bakımında da son yıllarda önemli gelişmeler dikkati çekmektedir. Bazı geleneksel yaklaşımların değiştirilmesi ile cerrahi iyileşmenin hızlanabileceği aşikardır. Hatta bu sayede ameliyat komplikasyonları ve hastanede kalış süresi kısalabilmektedir. Geleneksel yaklaşımlardan farklı olan bu çok yönlü yaklaşımlar "hızlandırılmış cerrahi süreç" (fast track surgery) olarak adlandırılmaktadır (4). Erken mobilizasyon, bu "fast track" cerrahi zincirinin en önemli halkalarındandır. Bu derlemede ürolojik radikal cerrahi sonrası erken mobilizasyonun önemini vurgulanması amaçlandı.

Hemşirelik Bakım Uygulamalarında Erken Mobilizasyonun Önemi

Ameliyat sonrası planlı ve etkin hemşirelik bakımı, gelişebilecek sorunların erken dönemde önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Ameliyat sonrası erken dönemde en çok

karşılaşılan sorunların; ameliyat yerinde ağrı, öksürük, bulantı, yutma güçlüğü ve konstipasyon olduğu bilinmektedir. Hastaların ameliyat sonrası erken dönemde yatak istirahatinde bulunmaları, kullanılan opioid/nonopioid analjezik ilaçlar ve sürgü/ördek kullanma zorunluluğu konstipasyona neden olmaktadır. Sorunlara yönelik hemşirelik girişimleri arasında en fazla hekim istemi ile ilaç uygulanması, hastaya uygun pozisyon verilmesi ve hastanın erken ayağa kalkmasının sağlanması yer almaktadır (2). Bütün bu sorunların aşılmasında mobilizasyonun faydası aşıkardır.

Öte yandan fiziksel aktivitenin insanlarda hayatta kalma ve sağlıklı ilgili yaşam kalitesini etkilediği bilinmektedir. Radikal cerrahi yapılması planlanan hastalarda, tedavi sırasında ve erken ameliyat sonrası dönemde fiziksel aktivitenin, fiziksel fonksiyon üzerinde iyileştirici etkisinin yanı sıra psikolojik olarak da sağlığı geliştirici etkileri olduğu belirtilmektedir. Erken ameliyat sonrası dönem, hastanın bilincinin açılmasıyla başlayarak hastanın ayağa kalkıp yürümesine kadar geçen dönemi kapsamaktadır. Erken dönemde hastaların mobilizasyonu geç dönemde gelişebilecek fiziksel ve psikososyal sorunların önlenmesinde önemli rol oynamaktadır (5).

Hastanın ameliyat sonrası mümkün olan en erken sürede mobilizasyonunun sağlanması, iyileşme sürecini hızlandırmakta ve komplikasyon gelişme riskini azaltmaktadır. Özellikle büyük cerrahi girişimler sonrası klinikte veya yoğun bakımda takip edilen hastalar için fiziksel egzersizin olumlu etkilerini bildiren araştırmaların giderek artan sayıda olmasına rağmen, bu tür hastaların rutin fiziksel aktivite yapması tavsiye edilmemektedir. Ameliyat sonrası erken dönemde hasta mobilizasyonunun sağlanamamasının bir diğer önemli nedeni de hasta bakımını sağlayan hemşire sayısının yetersizliğidir. Ameliyat sonrası hastanın ilk mobilizasyon saati hakkındaki görüş ayrılıkları ve sağlık personeli eksikliği gibi nedenler dolayısıyla hastaların ameliyat sonrası mobilizasyonu geç döneme kalmaktadır (6,7).

Ürolojik Radikal Cerrahi Yapılan Hastalarda Hemşirelik Bakım Uygulamaları

Ürolojik radikal cerrahi hastanın sağlığını olumlu ya da olumsuz etkilediği kadar, sonrasında fiziksel fonksiyonların yanı sıra hastanın mental ve duygusal durumu, seksüel fonksiyonları, çalışma yeteneği, günlük aktiviteleri ve sosyal alanlarda da değişikliğe neden olmaktadır (5).

Radikal ürolojik cerrahi sonrası hastalar, tüm diğer büyük cerrahi girişim geçiren hastalar gibi immobilizasyon için yüksek risk altındadır. Ameliyat sonrası yatak istirahati uzadıkça insülin rezistansı artar, kaslarda zayıflama ve kas kütlesi kaybı gelişir. Bunun yanında da pulmoner fonksiyonlarda bozukluk meydana gelir ve tromboemboli riski artar (8).

Radikal ürolojik cerrahi yapılan hastalar, kısa dönemde oral beslenmeye geçilmemesi, ameliyat sonrası ağrı, hareket ile yara yerinin açılacağı düşüncesi, düşme korkusu gibi fizyolojik ve psikolojik etkenler nedeniyle ameliyat sonrası erken dönemde ayağa kalkmak istemezler. Hemşire ameliyat sonrası erken dönemde mobilizasyon için hastayı desteklemelidir. Hastanın tedavi planında yer alan analjezikler mobilizasyon öncesi uygulanacak şekilde planlanması, hastanın ayağa kalkabilmesi için güvenli ortamın sağlanması, hastanın kendine ait korku ve endişelerini ifade etmesine olanak sağlanması, hastaya yapılacak

uygulama ve girişimlerin açıklanması, ameliyat sonrası erken mobilizasyonun hastaya faydalarının anlaşılır şekilde açıklanması ve hasta sorularının eksiksiz cevaplanması gibi hemşirelik girişimleri ile erken dönemde mobilizasyon için hastaya destek olunabilir (9,10).

Radikal ürolojik cerrahi girişim sonrası erken dönemde hastaların yaşam kalitelerinin artırılması yönünde hemşirelik bakım planlarının yapılması önerilmektedir. Ameliyat sonrası erken dönemde fiziksel aktivitenin sağlanması, ürolojik radikal cerrahi yapılan hastalar için sağlıklı ilgili yaşam kalitesi faktörlerinden birisidir. Radikal sistektomi yapılan 117 hastayı içeren randomize bir çalışmada multidisipliner fiziksel aktivite öncelikli 'fast track' cerrahi yaklaşımının özellikle barsak hareketleri ve solunum fonksiyonları ile ilişkili yaşam kalitesini arttırdığı belirtilmiştir (11). Dolayısıyla ürolojik cerrahiler sonrası da hastaların ameliyat sonrası durumu ve uygulanan cerrahinin tipi göz önünde bulundurularak, multidisipliner ekip yaklaşımıyla erken dönemde hastanın mobilizasyonu sağlanmalı ve sonrasında sık aralıklarla hastalar mobilize edilmelidir (9).

Erken Mobilizasyonun Diğer Yararları

Erken mobilizasyon sağlanması sonucu; solunum fonksiyonlarının daha iyi olması, erken dönemde trifold çalıştırılabilmesi, fonksiyonel kapasitesinin artırılması ile myokardiyal oksijen tüketiminin azaltılması, iştah artışı ile birlikte erken dönemde oral beslenmeye kolaylıkla geçilebilmesi, immobilizasyon sonucu gelişen sırt ağrısının önemli ölçüde azalması, hastanın kendine güvenin artması, anestezi nedeniyle etkilenen mide ve barsakların eski çalışma düzenine geçişinin daha çabuk olması, derin ven trombozu (DVT) gibi birçok komplikasyonun en aza indirgenmesi gibi iyileşme sürecini hızlandıran ve hastanın taburculuk süresini kısaltan birçok sistemsel ve psikososyal faktör sağlanmış olur (12,13,14).

Yüz dört hasta ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada; erken mobilizasyon uygulanan grupta, erken mobilizasyon uygulanmayan gruba göre deliryum ve yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalma süresinde anlamlı fark olduğu belirtilmiştir (8,12).

YBÜ'deki hastalarda erken başlayan mobilizasyon programının etkinliğini, hastanede ve uzun dönemdeki yararlarını ve maliyetini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışma sonucu erken mobilizasyon programının YBÜ'de akut solunum yetmezliği olan hastalarda yan etki görülmezsizin güvenli bir şekilde uygulandığı, maliyeti arttırmadığı ve fizyoterapi uygulanan hastaların YBÜ'de ve hastanede kalış sürelerinin daha kısa olduğu bildirilmiştir (15).

Primer total kalça ve diz artroplastisi uygulanan olgularda DVT profilaksisi için kullanılan farmakolojik ajanlardan düşük molekül ağırlıklı heparin ile mekanik olarak etki yapan ameliyat sırasında pasif hareket ve ameliyat sonrası erken dönemde mobilizasyon uygulanmasının DVT profilaksisinde etkisinin prospektif olarak karşılaştırıldığı çalışmada; ameliyat sonrası erken dönemde mobilizasyonun DVT gelişimini en az düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı kadar engellemesi, profilaktik farmakolojik ajanların neden olabileceği yan etkileri içermemesi ve ek maliyet getirmemesi nedeni ile tercih edilebilecek bir yöntem olduğu belirtilmiştir (16).

Erken Mobilizasyonun Zamanlaması

Bu konuda kesin bir zaman tespiti henüz yapılmamış olsa da "fast track" cerrahi kapsamından radikal cerrahi geçiren yoğun bakım hastaları için bile birtakım vital bulgular stabil olmak kaydıyla hastaların ilk 24 saat içerisinde mobilize edilmesi önerilmektedir (17,18). Öte yandan ameliyat sonrası 6-8 saat aralığında yatak kenarında birkaç adım atma şeklindeki gerçekleştirilen mobilizasyon, erken mobilizasyon olarak belirtilebilir. Buradan hareketle mümkün olan en erken zamanda hastaların mobilizasyonu sağlanmalıdır şeklinde bir çıkarımda bulunmak olasıdır.

Sonuç olarak; ameliyat sonrası erken mobilizasyon için desteklenen hastalarda daha az sorun gelişmektedir. Cerrahi sonrası fonksiyon kaybını ve diğer sekonder morbiditeleri önlemek için erken mobilizasyon önemlidir. Bu nedenle ameliyat sonrası hastaların erken dönemde ayağa kaldırılmaları büyük önem taşımaktadır. Ameliyat sonrası erken mobilizasyon ancak ve ancak multidisipliner ekip yaklaşım ile mümkündür. Erken mobilizasyon, fonksiyonel bağımsızlık ve yaşam kalitesi düzeyini arttırmaktadır (2,10,19,20). Dolayısıyla radikal ürolojik ameliyatlardan sonrası da bu açıdan bir planlama yapılması uygun olacaktır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Kamil Çam, Dizayn: Kamil Çam, Veri Toplama veya İşleme: Sevgi Vermişli, Analiz veya Yorumlama: Kamil Çam, Literatür Arama: Sevgi Vermişli, Yazan: Sevgi Vermişli, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Başay S, Yurtarlan A. Mesane kanserli hastalarda yaşam kalitesi. Üroonkoloji Bülteni 2008;2:31-34.
2. Özkum İzveren A, Dal Ü. Abdominal cerrahi girişim uygulanan hastalarda görülen erken dönem sorunları ve bu sorunlara yönelik hemşirelik uygulamaları. Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi 2011;36-46.
3. Karakaya D. Postopertatif bakım erken dönem ve geç dönem bakım. Fatih Sultan Mehmet eğitim ve araştırma hastanesi cerrahi hemşireliği sertifikası programı, İstanbul, 2008.
4. Nanavati AJ, Prabhakar S. Fast-track surgery: Toward comprehensive peri-operative care. Anesth Essays Res 2014;8:127-133.
5. Kırkacı Z, Turgut Z, Mungan MU, Sade M. Radikal sistektomi yapılan hastalarda yaşam kalitesi. Türk Üroloji Dergisi 2000;26:292-297.
6. Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, et al. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. J Clin Oncol 2005;23:3830-3842.
7. Castro E, Turcinovic M, Platz J, Law I. Early mobilization: changing the mindset. Crit Care Nurse 2015;35:1-5.
8. Ersoy E, Gündoğdu H. Cerrahi sonrası iyileşmenin hızlandırılması. Ulusal Cerrahi Dergisi 2007;23:35-40.
9. Kulu A. Mesane tümörlü hastalara uygulanan cerrahi girişimler sonrası yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı, Yüksel Lisans Tezi, 2010.
10. Stevinson C, Fox KR. Role of exercise for cancer rehabilitation in UK hospitals: a survey of oncology nurses. Eur J Cancer Care (Engl) 2005;14:63-69.
11. Jensen BT, Jensen JB, Laustsen S, et al. Multidisciplinary rehabilitation can impact on health-related quality of life outcome in radical cystectomy: secondary reported outcome of a randomized controlled trial. J Multidiscip Healthc 2014;16:301-311.
12. Koyuncu A, Yava A, Eti Aslan F. Yoğun bakım'da deliryum yönetimi. 11. Ulusal Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Kongresi poster bildirileri 2014:62-63.
13. Akkaya Ulubay C. Radikal sistektomi ve üriner diversiyon yapılan hastalarda hemşirelik bakımı. Üroonkoloji Bülteni 2013;12:43-45.
14. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. CMAJ 2006;174:801-809.
15. Morris PE, Goad A, Thompson C, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. Crit Care Med 2008;36:2238-2243.
16. Şerifoğlu R, Bilgen M.S, Atıcı T, ve ark. Artroplastide derin ven trombozu profilaksisinde aktif ve erken hareketin etkinliği. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2007;33:127-134.
17. Saçar M, Önem G, Adalı F, ve ark. Koroner arter baypas cerrahisi ve hastanede kalış süresi: belirleyici faktörler. Pamukkale Tıp Dergisi 2008;1:91-97.
18. O'Shea G. Ventricular assist devices what intensive care unit nurses need to know about postoperative management. AACN Adv Crit Care 2012;23:69-83.
19. Demirkılıç U, Kuralay E, Yılmaz AT, ve ark. Koroner bypass operasyonlarında erken taburcu protokolü. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 1996:3.
20. Maffezzini M, Campodonico F, Capponi G, et al. Fast-track surgery and technical nuances to reduce complications after radical cystectomy and intestinal urinary diversion with the modified Indiana pouch. Surgical Oncology 2012;21:191-195.



Should Testis Elastography be Performed in All Patients with Scrotal Swelling? A Case Report

Skrotal Şişlikle Gelen Her Hastaya Testis Elastografi Yapılmalı mı? Olgu Sunumu

Nurullah Hamidi MD¹, Namık Kemal Altınbaş MD², Evren Süer MD¹, Sümer Baltacı MD¹

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Urology, Ankara, Turkey

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Ankara, Turkey

Summary

Some of testicular tumor cases can present with symptoms like epididymo-orchitis and this condition can cause delay in the diagnosis of testis tumor. Even though scrotal Doppler ultrasound has high sensitivity (up to 100%) in the diagnosis of testicular lesions; it alone may not be sufficient in the differential diagnosis of benign and malign lesions. The delay of the diagnosis can cause progression of stage and consequently worsening prognosis. In this case, it was aimed to present a case that is thought to be testicular tumor according to Elastography which applies with clinical features like epididymo-orchitis and cannot be diagnosed with B-mode scrotal Doppler ultrasound.

Keywords: Elastography, epididymo-orchitis, testicular tumour, tissue stiffness grade

Öz

Testis tümör olgularının bir kısmı epididimoorşit benzeri şikayetlerle başvurabilir ve bu durum tanının gecikmesine yol açabilir. Skrotal Doppler ultrasonun testiküler lezyon tanısında sensitivitesi %100'e yakın olsa da malign lezyonları benign testiküler lezyonlardan ayırt etmede tek başına yeterli olmayabilir. Tanının gecikmesi evrenin ilerlemesine ve dolayısıyla prognozun daha kötüleşmesine neden olabilir. Bu olguda epididimoorşit benzeri klinikle başvuran ve B-mode skrotal ultrason ile ayırt edilemeyen ancak testis elastografisindeki bulgulara göre tümör olduğu düşünülen bir olguyu sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Elastografi, epididimoorşit, testis tümörü, doku sertlik derecesi

Introduction

Testicular cancer (TC) generally affects young men in their third or fourth decade of life. Incidence is 3-10/100.000 among males/per year (1). In general, TCs present with a painless unilateral palpable scrotal mass. In 20% of the cases, the first symptom is scrotal pain (2). In about 10% of the cases, symptoms are like epididymo-orchitis and this causes consequent delay in correct diagnosis (2).

Ultrasound (US) is the primary imaging method to confirm presence of scrotal mass. Due to higher vessel density, TC shows increased perfusion at color Doppler US and/or power doppler US (2). When using the combination of gray-scale and color Doppler US, the sensitivity of testicular lesion (TL) detection increases to 100%. Nevertheless, these techniques do not definitely allow differentiation of TC from benign scrotal masses such as focal orchitis, partial infarction, granuloma, Leydig cell hyperplasia, adrenal rest, hematoma, or lipoma (3). Therefore, we need further radiological imaging methods for differential diagnosis of TLs.

The elasticity of the mass appears in Elastography. Elastography is a new sonographic method that directly discloses the

elasticity features of the tissue and allows examination of changes in tissue hardness (4). Elastography has been proposed with promising results for differentiating benign from malignant lesions in some tissues, such as testis (4,5,6,7,8). Due to increasing stiffness of a mass, the risk of malignancy becomes higher and more sensitive to elasticity evaluation than palpation might obtain with recent sonographic devices (5). Our case with hardness features is a sample for neoplasia. The mass was not seen on B-mode US as a separate lesion. So it is difficult to differentiate the lesion from orchitis. But Elastography helped to differentiate the lesions as benign or malign.

Case Report

A 32-year-old fertile man was admitted to our outpatient clinic with heavy pain and swelling on left scrotum for 15 days. He had no fever. On physical examination, painful left epididymis and painful mass on superior testis pole were observed on palpation. Spermatic cord and scrotum skin were normal. After physical examination, urinalysis and urine culture tests were performed with routine complete blood count, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP). A few leukocytes in urinalysis, high serum CRP (8 mg/

dL), and high serum ESR (35 mm/h) values were detected. US examination was performed with Logiq S7 Expert (GE Healthcare, Milwaukee, WI) equipped with a 9L-D linear-array probe. B-mode US revealed a left testis larger than the right side (Right testis size: 26x27x40 mm; left testis size: 31x40x46 mm). Right testicular microlithiasis was seen on B-mode US (Figure 1a). Echogenic foci were also seen on the left side (Figure 1b). According to radiological findings, levofloxacin treatment was given to patient. Scrotal swelling continued despite 10 days antibiotic treatment. In his second application to our clinic, alpha-fetoprotein (AFP), beta-human chorionic gonadotropin (beta-hCG) and lactate dehydrogenase (LDH) were measured. AFP (80 ng/mL), beta-hCG (700 mIU/mL) values were elevated and LDH was normal.

At the final application, testicular Elastography was performed. In testicular elastographic examination revealed features of hard tissue characteristics with a 5.0 score coded in blue (measurement range: 0-6; high scores and blue color note the hardness) in left testis while right testis has 0.8 score (Figure 1c). The hardness of the left testis was 6.3 times more than the right testis (Figure 1d). This result tends us to diagnose the lesion as malignant. We planned left radical inguinal orchiectomy because of elevated tumor markers and radiological findings. Before operation, we performed computed tomography (CT) of abdomen and pelvis for tumor staging. CT revealed a 4.4x3.4 cm left paraaortic lymphadenopathy close to the left renal artery (Figure 2).

On gross pathological examination a 4x3.5x3 cm heterogeneous testicular mass, exhibiting tan white-yellow to hemorrhagic areas were evident. Histopathology showed a mixed germ cell tumor (embryonal carcinoma 95%, seminoma 5%). Infiltration to rete testis, spermatic cord, surrounding fat tissue and

vascular invasion were observed. Tumor was in close proximity to the epididymis.

According to these findings, we planned four cycles bleomycin, etoposide and cisplatin chemotherapy. The required consent for publishing this case was obtained from the patient.

Discussion

US is primary radiological imaging method on diagnosis of TCs, because it costs low and can be accessed easily. Unfortunately, the diagnosis of TC can be delayed and stage can be increased in patients who admitted with scrotal pain. The differentiation of benign lesions (benign testicular tumor, epididymoorchitis, and hematoma) from malign testis lesions can be difficult with conventional US techniques despite high diagnostic sensitivity (3). In recent years, new radiological imaging methods such as Elastography have been described about diagnosis of malign tissue. In previous studies (about prostate and breast cancer) it has been reported that stiffness grade of tumor tissue higher than in normal tissue by Elastographic examination (6,7,8). Aigner et al. (3) performed testicular Elastography for 50 patients who have TLs detected with gray-scale US. Elastography showed stiff lesions in all cases of TC. They reported that Elastography has high accuracy rate (94%) in the diagnosis of TC (sensitivity 100%, specificity 81%, negative predictive value 100%, and positive predictive value 92%). However, they observed high stiffness grade at Elastography in three cases (one of these had biopsy history, one was scarring after prior orchitis and one was a cyst) of benign intratesticular lesions. To increase the specificity (from 75% to 81%) of testicular US, they suggested to add testis Elastography findings of TLs to gray-scale and color and/or power Doppler US findings.

In another study, Goddi et al. (9) evaluated 144 TLs in 88 testicles according to the elasticity images of Elastography score (Between SC1-5). They reported that 93.7% of all benign lesions showed a complete elastic pattern (SC1) and 87.5% of malignant lesions showed a stiff pattern (SC4-

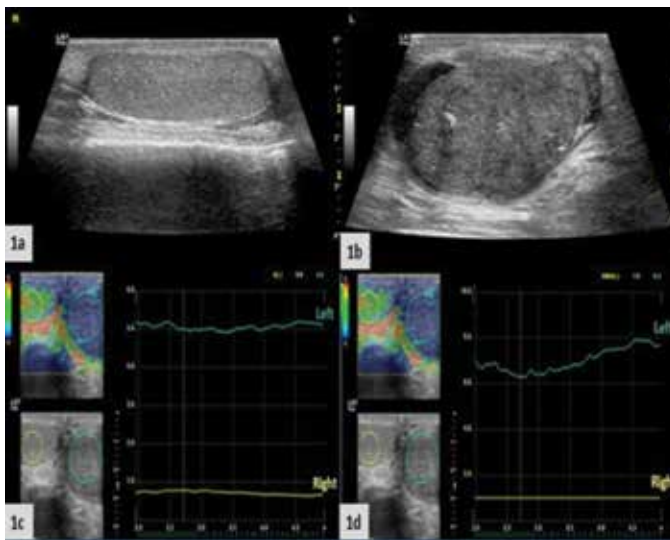


Figure 1. a) Right testicular microlithiasis, b) and left testicular calcifications are seen on B-mode ultrasound, c) Elastographic examination revealed features of hard tissue characteristics with a 5.0 score coded in blue (measurement range: 0-6, high scores and blue color note the hardness) in left testis while right testis has 0.8 score, d) The hardness of the left testis was more than 6.3 times higher than the right testis, (R: Right, L: Left)



Figure 2. Left paraaortic lymphadenopathy (arrow) is seen on axial computed tomography image

5). Testicular Elastography showed a sensitivity of 87.5%, a specificity of 98.2%, a positive predictive value of 93.3%, a negative predictive value of 96.4% and an accuracy of 95.8% in differentiating malignant from benign lesions.

In this case, we presented a case of TC which was unrecognized with B-mode US. However, we found a hard tissue with Elastography. We delayed in diagnosis of TC and due to this reason the stage may be progressed.

In conclusion, early diagnosis and treatment are important in TC. The combination of color Doppler US and Elastography can be used as primary imaging method, especially on suspicion of benign lesions such as epididymoorchitis and in prepubertal patients which benign testicular tumor are more often seen.

Authorship Contributions

Informed Consent: Consent form was filled out by related patient. Concept: Nurullah Hamidi, Design: Nurullah Hamidi, Sümer Baltacı, Data Collection or Processing: Nurullah Hamidi, Namık Kemal Altınbaş, Analysis or Interpretation: Sümer Baltacı, Evren Süer, Literature Search: Nurullah Hamidi, Namık Kemal Altınbaş, Writing: Nurullah Hamidi, Evren Süer, Peer-review: Externally peer-reviewed, Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors, Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

References

1. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol* 2010;21:1323-1360.
2. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. EAU guidelines on testicular cancer. 2011 update. *Eur Urol* 2011;60:304-319.
3. Aigner F, De Zordo T, Pallwein-Prettner L, et al. Real-time sonoelastography for the evaluation of testicular lesions. *Radiology* 2012;263:584-589.
4. Gao L, Parker KJ, Lerner RM, et al. Imaging of the elastic properties of tissue: a review. *Ultrasound Med Biol* 1996;22:959-977.
5. Yerli H, Eski E, Korucuk E, et al. Sonoelastographic qualitative analysis for management of salivary gland masses. *J Ultrasound Med* 2012;31:1083-1089.
6. Nygård Y, Haukaas SA, Halvorsen OJ, et al. A positive real-time elastography is an independent marker for detection of high-risk prostate cancers in the primary biopsy setting. *BJU Int* 2014;113:90-97.
7. Salomon G, Köllerman J, Thederan I, et al. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54:1354-1362.
8. Regini E, Bagnera S, Tota D, et al. Role of sonoelastography in characterising breast nodules: preliminary experience with 120 lesions. *Radiol Med* 2010;115:551-562.
9. Goddi A, Sacchi A, Magistretti G, et al. Real-time tissue elastography for testicular lesion assessment. *Eur Radiol* 2012;22:721-730.



Böbreğin Epitelioid Anjiyomiyolipomu: İki Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

Renal Epitelioid Angiomyolipoma: Two Case Reports and Review of the Literature

Dr. Serdar Çelik¹, Dr. Kaan Çömez², Dr. Ozan Bozkurt², Dr. Ömer Demir², Dr. Burçin Tuna³, Dr. Mustafa Seçil⁴, Dr. Kutsal Yörüköğlü³, Dr. İlhan Çelebi²

¹Gaziemir Nevvar Salih İşgören Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Renal epitelioid anjiyomiyolipom (EAML), renal hücreli karsinomu taklit edebilen, klinik olarak benign ya da malign davranışlı anjiyomiyolipom (AML) çeşididir. Tanısında radyolojik görüntülemelerin güvenilirliği sınırlı olup, kesin tanı için histopatolojik inceleme gerekmektedir. Bu tümörlerde tüberoskleroz kompleksi (TSK) ile olan ilişkisi, malignite ve kötü prognostik kriterleri dikkatli sorgulanmalı ve hastalar buna göre değerlendirilmelidir. Bu yazıda, renal kitle nedeniyle cerrahi uygulanan ve EAML olarak değerlendirilen 28 yaşında kadın ve 59 yaşında erkek olguyu literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Renal kitle, renal anjiyomiyolipom, epitelioid anjiyomiyolipom

Summary

Renal epithelioid angiomyolipoma (EAML), a kind of angiomyolipoma (AML), can mimic renal cell carcinoma and may render either benign or malignant behavior. The reliability of radiological imaging is limited in the diagnosis and histopathologic examination is required for the definitive diagnosis. In these tumors, relationship with tuberous sclerosis complex (TSC) and malignancy and poor prognostic criteria should be carefully questioned and patients should be considered accordingly. In this article, two cases were presented in whom surgeries were performed because of renal masses and diagnosed as EAML which were a 28-year-old woman and a 59-year-old male in the light of the literature.

Keywords: Renal mass, renal angiomyolipoma, epithelioid angiomyolipoma

Giriş

Anjiyomiyolipomlar (AML), içerisinde düz kas hücreleri, kan damarları ve yağ hücreleri içeren mezenkim kökenli böbrek tümörleridir ve %2-6,4 oranında gözlenirler (1,2,3). AML'ler çoğunlukla benign seyirli tümörlerdir fakat spontan kanama riskleri vardır (4,5). AML'lerin %80'i sporadik, %20'si tüberoskleroz kompleksinin (TSK) bir parçası olarak gözlenirler (6,7). Bilateral ve multifokal olgularda TSK olabileceği ve TSK içerisinde de %50 oranında AML gözlenebildiği bildirilmiştir (8). Ayrıca bu tümörler böbrek dışında başlıca retroperitoneal alan ve karaciğerde de bulunabilmektedir (9). Bir AML varyantı olan epitelioid anjiyomiyolipom (EAML), renal hücreli karsinomu taklit edebilen, klinik olarak benign ve malign (agresif ve metastazlarla) seyredabilen monotipik AML çeşididir (10,11,12,13,14,15).

Bu yazıda, yan ağrısı nedeniyle yapılan tetkiklerinde malign görünümlü renal kitle saptanan ve kliniğimizde cerrahi uygulanan, EAML tanısı konan 59 yaşında erkek ve 28 yaşında kadın iki olguyu literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumları

Olgu 1

Sağ yan ağrısı nedeniyle yapılan ultrasonografi incelemesinde sağ böbrekte 9 cm kitlesel lezyon görülen 59 yaşında erkek hastanın manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde sağ böbrekte en büyüğü alt polde 9x7 cm boyutlarında, içerisinde kanama odakları bulunan, heterojen iç yapıda iki adet, AML ile uyumlu kitlesel lezyon saptandı (Resim 1a). İzlemde tümörde büyüme saptanması nedeniyle hastaya sağ radikal nefrektomi yapıldı. Nefrektomi patolojisinde 12 cm ve 2 cm boyutlarında, yaygın kanama ve nekroz alanları içeren iki adet lezyon izlenmekteydi. Klasik AML alanları yanı sıra epitelioid morfolojide ve atipi gösteren alanlar yer almaktaydı (Resim 1b). İmmünohistokimyasal incelemede HMB-45, aktin ve vimentin pozitifliği saptanmıştır. Olguda vasküler invazyon gözlenmiş ve cerrahi sınır pozitif olarak değerlendirilmiştir. Tümör boyutunun 7 cm'den büyük olması, nekroz ve vasküler invazyon varlığı nedeni ile olgu malign EAML olarak değerlendirilmiştir. Hastanın post-operatif yapılan taramasında TSK ile uyumlu bulguya rastlanmamıştır. Sonrasında hastanın takip dışı

kalması nedenli metastaz varlığına yönelik taraması tarafımızca yapılamadı. Hastanın post-operatif 12. ayda ise dış merkezde böbrek tümörü metastazları nedeniyle kaybedildiği öğrenildi.

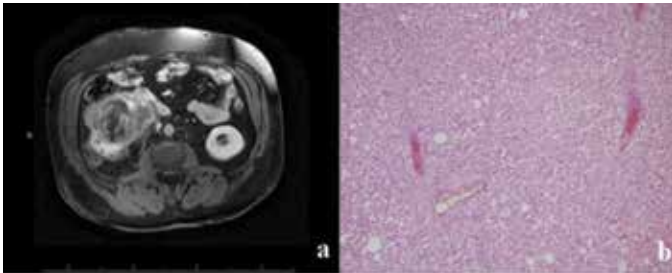
Olgu 2

Yirmi sekiz yaşında kadın hastada sol yan ağrısı nedenli yapılan ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi (BT) incelemelerinde sol böbrek üst polünden kaynaklı ve adrenal loja uzanan 7,5 cm çapında, sağ böbrek alt polde 4 cm çapında ve karaciğerde farklı boyutlarda multipl kitlesel lezyonlar saptandı (Resim 2a). Hastaya bilateral lezyonları olması nedeniyle sol parsiyel nefrektomi ve adrenalektomi yapıldı. EAML olarak tanı alan olguda cerrahi sınır pozitif olup adrenal bez invazyonu saptanmadı (Resim 2b). Postoperatif altıncı ay kontrol BT tetkiklerinde, hastanın önceki tetkikleri ile uyumlu olarak, karaciğerde çok sayıda erken arteriyel fazda kontrast tutan hiperdens lezyonlar, segment 2'de düşük dansiteli ilk planda lipom ile uyumlu lezyon ve sağ böbrek alt polde 4 cm boyutunda mikst dansitede üç adet hamartomatöz lezyon mevcuttu (Resim 2c). Sol böbrek parsiyel nefrektomi loju ise olağan saptandı. Beyin tomografisi normal olan hasta TSK açısından araştırılmış ve TSK olarak değerlendirilmiştir. Sonra hastaya 4 cm boyutunda mikst dansitede lezyon olması nedenli sağ parsiyel nefrektomi yapıldı. Histopatolojik incelemede 3 cm çapında klasik AML gözlemlendi. Hasta kliniğimizde postoperatif 18. ayında sorunsuz bir şekilde takip edilmektedir.

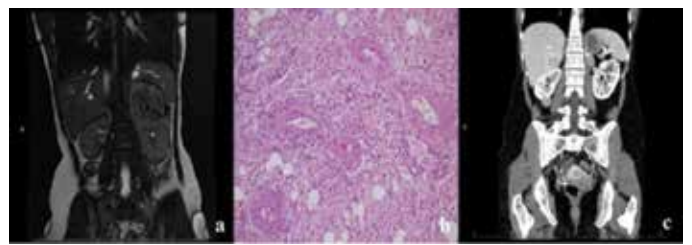
Tartışma

AML dismorfik kan damarları, yağ dokusu ve düz kasların bir araya gelmesi ile oluşmaktadır. Renal AML'lerin %1'i ise epitelioid morfoloji göstermektedir (10). Epitelioid AML ilk kez Mai ve ark. (16) tarafından 1996 yılında tanımlanmıştır. 2004 yılında ise Dünya Sağlık Örgütü'nün yapmış olduğu tümör sınıflamasında malignite potansiyeli olan mezenkimal tümör olduğu belirtilmiştir (17). Renal EAML saf sporadik EAML ve TSK ile ilişkili EAML olmak üzere iki alt grupta incelenmektedir. TSC ile birlikteliğine bakıldığında EAML'nin klasik AML'den daha yüksek oranda birliktelik gösterdiği saptanmıştır (18). İlk olgumuzda TSK saptanmamışken, ikinci olgumuz TSK olarak değerlendirilmiştir. Epitelioid AML'nin klinik yansımalarına baktığımızda küçük tümörlerde semptomların az olduğu, tümör boyutu arttıkça ağrı (>4 cm tümörlerin %30'unda), palpable kitle ve zayıflama gibi semptomların arttığı görülmektedir. Epitelioid AML radyolojik bulgularına baktığımızda BT ve MRG'de tümör boyutunun fazla

oluşu, multipl lezyonların varlığı ve tümör sınırının net oluşu ile AML'ye göre daha spesifik bulguları olduğu söylenebilir (19). Buna rağmen radyolojik görüntülemelerin EAML tanısında güvenilirliği sınırlı olup, kesin tanı için histopatolojik inceleme gerekmektedir (20). Malign EAML'nin ise radyolojik olarak sarkom ve renal hücreli karsinom gibi malign tümörlerden ayrımı zordur. Görüntüleme yöntemlerinde ve hatta üreterorenoskopide bile üst üriner sistem ürotelyal karsinomdan ayrımının yapılamadığı olgular bildirilmiştir (21). Histopatolojik incelemede yüksek sayıda epitelioid hücrelerin varlığı, poligonal hücreler ve nükleer atipi varlığı, hemorajik nekroz varlığı ve AML bileşenlerinin varlığı EAML tanısında önemli bulguları oluşturmaktadır. İmmünohistokimyasal incelemede ise HMB-45, SMA ve vimentin ile boyanmaları tanıda anlamlıdır (14,22). Epitelioid AML çoğunlukla benign seyirli tümörler olmakla birlikte malignite potansiyeli mevcuttur. Bazı serilerde 8 yıllık takipte metastaz ya da lokal nüks gözlenmezken bazı serilerde metastaz ve erken dönemde fatal seyir gözlenmiştir (11,23). Bazı yazarlar atipik hücre varlığı, hemoraji ve nekroz varlığı, vasküler invazyon ve lenf nodu metastazı varlığı ile lokal nüks varlığını malignite kriterleri olarak belirtmektedir (24). Brimo ve ark. (15) atipik epitelioid hücre oranının >%70, mitotik sayının $\geq 2/10$ HP, atipik mitoz ve nekroz varlığının malignite göstergesi olduğunu belirtmiştir. Prognostik faktörlere baktığımızda TSK varlığı, tümörün >7 cm oluşu, kanser benzeri büyüme paterni göstermesi, nekroz varlığı ve lokal invazyon varlığı kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (12). Genel olarak benign seyirli EAML'lerin tedavilerine baktığımızda klasik AML gibi özellikle semptomatik, multipl ve 4 cm üzeri lezyonların kanama riski nedeniyle anjiyo-embolizasyon ya da nefron koruyucu cerrahi ile tedavi edilmeleri önerilmektedir (7). Özellikle TSK ilişkili ve malign potansiyelli EAML tedavisinde ise cerrahi sonrası memeli rapamisin hedef inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör inhibitörlerinin kullanıldığı olgu bazında raporlar mevcuttur (25). Olgularımıza baktığımızda her iki olguda da tümör boyutu büyük olup klinik yansımaları yan ağrısı şeklinde olmuştur. Olgu 1'de 12 cm ve 2 cm boyutlarında, nekroz alanları içeren immünohistokimyasal boyamada HMB-45, aktin ve vimentin pozitifliği mevcut tümöre sahip, TSK uyumlu bulgu saptanmayan sporadik malign seyirli EAML olgusu nefrektomi sonrası takip dışı kalarak ve ek tedavi alamayarak postoperatif birinci yılında hastalığa bağlı kaybedilmiştir. Olguya baktığımızda yüksek tümör boyutu (>7 cm), nekroz varlığı ve kanser benzeri



Resim 1. a) Manyetik rezonans incelemesinde sağ böbrek alt polde 9x7 cm boyutlarında, içerisinde kanama odakları içeren, heterojen içyapıda anjiyomiyolipom ile uyumlu kitlesel lezyon, b) Mikroskopik olarak tümörde atipi gösteren alanlarda epitelioid morfolojide anjiyomiyolipom alanları (Hematoksilen&Eozin, x100).



Resim 2. a) Koronal manyetik rezonans görüntüsünde sol böbrek üst polünden kaynaklı ve adrenal loja uzanan 7,5 cm boyutunda kitlesel lezyon, b) Tümörün mikroskopik görüntüsü: Epitelioid morfolojide anjiyomiyolipom (Hematoksilen&Eozin, x200), c) Bilgisayarlı tomografi incelemesinde sağ böbrek alt polde 4 cm boyutunda mikst dansitede hamartomatöz lezyon ve karaciğerde lezyonlar

büyüme özellikleri ile patolojisindeki vasküler invazyon pozitifliği malignite lehine kriterler olarak karşımıza çıkmaktadır. Olgu 2'de 6,5 cm boyutlarında immünohistokimyasal boyamasında HMB-45 ve aktin pozitifliği mevcut tümörü olan, TSK ile ilişkili EAML olgusunda diğer böbrekte ve karaciğerde multiple AML odakları mevcut olup, TSK dışında malignite potansiyeli ya da kötü prognostik faktör lehine herhangi bir kriter saptanmamıştır. Nitekim olgu nefron koruyucu tedaviler sonrası postoperatif 18. ayında stabil bulgular ile takip edilmektedir. Cerrahi sınır pozitifliği malign EAML'de kötü prognostik faktör olarak gösterilmemiştir (12). Fakat olgulara bakıldığında 2. olguda prognoza herhangi bir etkisi saptanmayan cerrahi sınır pozitifliğinin 1. olguda malignite kriterlerinin mevcut oluşu ile birlikte prognozu kötü etkileyebileceği net olmasa da söylenebilir. Fakat bu bulgunun netleşmesi için geniş malign EAML serilerinin incelenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak; EAML çoğunlukla benign davranış sergileyen, görüntüleme yöntemleri ile malign tümörlerden ayırımı yapılamayan, TSK ile ilişkili olabilen, kesin tanısı histopatolojik inceleme sonucu konulan, malignite potansiyeli olan ve bu potansiyeli gösteren histopatolojik kriterlere sahip nadir tümörlerdir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Serdar Çelik, Kaan Çömez, Ozan Bozkurt, Dizayn: Serdar Çelik, Kaan Çömez, Ozan Bozkurt, Veri Toplama veya İşleme: Serdar Çelik, Kaan Çömez, Analiz veya Yorumlama: Serdar Çelik, Ozan Bozkurt, Ömer Demir, Burçin Tuna, Mustafa Seçil, Kutsal Yörükoğlu, İlhan Çelebi, Literatür Arama: Serdar Çelik, Kaan Çömez, Yazan: Serdar Çelik, Ozan Bozkurt, Ömer Demir, Burçin Tuna, Mustafa Seçil, Kutsal Yörükoğlu, İlhan Çelebi, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Bharwani N, Christmas TJ, Jameson C, et al. Epithelioid angiomyolipoma: imaging appearances. *Br J Radiol* 2009;82:249-252.
2. Gamé X, Soulié M, Moussouni S, et al. Renal angiomyolipoma associated with rapid enlargement [correction of enlargement] and inferior vena cava tumor thrombus. *J Urol* 2003;170:918-919.
3. Tallarigo C, Baldassarre R, Bianchi G, et al. Diagnostic and therapeutic problems in multicentric renal angiomyolipoma. *J Urol* 1992;148:1880-1884.
4. Albi G, del Campo L, Tagarro D. Wunderlich's syndrome: causes, diagnosis and radiological management. *Clin Radiol* 2002;57:840-845.
5. Katabathina VS, Katre R, Prasad SR, et al. Wunderlich syndrome: cross-sectional imaging review. *J Comput Assist Tomogr* 2011;35:425-433.
6. Halpenny D, Snow A, McNeill G, Torreggiani WC. The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma: current status. *Clin Radiol* 2010;65:99-108.
7. Korçali E, Ayan S. Renal anjiyomyolipomlara güncel yaklaşım. *Üroonkoloji Bülteni* 2010;9:43-46.
8. Neumann HP, Schwarzkopf G, Henske EP. Renal angiomyolipomas, cysts, and cancer in tuberous sclerosis complex. *Semin Pediatr Neurol* 1998;5:269-275.
9. Prasad SR, Sahani DV, Mino-Kenudson M, et al. Neoplasms of the perivascular epithelioid cells involving the abdomen and the pelvis: cross-sectional imaging findings. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31:688-696.
10. Aydin H, Magi-Galluzzi C, Lane BR, et al. Renal angiomyolipoma: clinicopathologic study of 194 cases with emphasis on the epithelioid histology and tuberous sclerosis association. *Am J Surg Pathol* 2009;33:289-297.
11. Pea M, Bonetti F, Martignoni G. Apparent renal cell carcinomas in tuberous sclerosis are heterogeneous: the identification of malignant epithelioid angiomyolipoma. *Ame J Surg Pathol* 1998;22:180-187.
12. Nese N, Martignoni G, Fletcher CD, et al. Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: a clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. *Am J Surg Pathol* 2011;35:161-176.
13. Faraji H, Nguyen BN, Mai KT. Renal epithelioid angiomyolipoma: a study of six cases and a metaanalytic study: development of criteria for screening the entity with prognostic significance. *Histopathology* 2009;55:525-534.
14. Eble JN, Amin MB, Young RH. Epithelioid angiomyolipoma of the kidney: a report of five cases with a prominent and diagnostically confusing epithelioid smooth muscle component. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1123-1130.
15. Brimo F, Robinson B, Guo C, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma with atypia: a series of 40 cases with emphasis on clinicopathologic prognostic indicators of malignancy. *Am J Surg Pathol* 2010;34:715-722.
16. Mai K, Perkins D, Collins J. Epithelioid cell variant of renal angiomyolipoma. *Histopathology* 1996; 28: 277-280.
17. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al., eds. Tumours of the kidney. In: World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics, tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: IARC Press, 2004:9-43.
18. Huang KH, Huang CY, Chung SD, et al. Malignant epithelioid angiomyolipoma of the kidney. *J Formos Med Assoc* 2007;106:51-54.
19. Hassan M, El-Hefnawy AS, Elshal AM, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma: a rare variant with unusual behavior. *Int Urol Nephrol* 2014;46:317-322.
20. Wen J, Li HZ, Ji ZG, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma without obvious local progress in 10 years: a case report and literature review. *Ir J Med Sci* 2011;180:557-560.
21. Senol A, Ercüment K, Tevfik Z, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma mimicking urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia* 2014;86:235-236.
22. Lebe B, Koyuncuolu M, Tuna B, Tuncer C. Epithelioid angiomyolipoma: a case report. *Tumori* 2001;87:196-199.
23. Delgado R, Bojorge BD, Albores-Saavedra J. Atypical angiomyolipoma of the kidney. *Cancer* 1998;83:1581-1592.
24. Varma S, Gupta S, Talwar J. Renal epithelioid angiomyolipoma: a malignant disease. *J Nephrol* 2010;24:18-22.
25. Citak EC, Yılmaz EB, Yaman E, et al. Malignant epithelioid angiomyolipoma of the kidney in a child treated with sunitinib, everolimus and axitinib. *Can Urol Assoc J* 2015;9:7-8.

2015 Hakem Dizini - 2015 Referee Index

Ali Tekin
Asif Yıldırım
Barış Kuzgunbay
Bülent Akdoğan
Çetin Volkan Öztekin
E. Burçin Tuna
Fatih Köse
H. Kamil Çam
Hakan Gemalmaz
Haluk Akpınar
Hayrettin Şahin

Kutsal Yörükoğlu
M. Uğur Mungan
Mustafa Sofikerim
Mustafa Uğur Altuğ
Nalan Neşe
Nil Molinas Mandel
Özgür Uğurlu
Özgür Yaycıoğlu
Polat Türker
Tahsin Turunç
Yıldırım Bayazıt

2015 Konu Dizini - 2015 Subject Index

5-alfa redüktaz inhibitörleri/ <i>5 alpha reductase inhibitors</i>	308
Adenoma/ <i>Adenom</i>	156
Adjuvan radyoterapi/ <i>Adjuvant radiotherapy</i>	144,161
Adölesan/ <i>Adolescent</i>	77
Adrenalektomi/ <i>Adrenalectomy</i>	207
Aktif izlem/ <i>Active surveillance</i>	156
Alfa 1 adrenerjik reseptör/ <i>Alpha 1 adrenergic receptor</i>	308
Alfa blokör/ <i>Alpha blocker</i>	312
Alt üriner sistem semptomları/ <i>Lower urinary tract symptoms</i>	251
Anatomik sekanslar/ <i>Anatomic sequences</i>	136
Androjen reseptörü/ <i>Androgen receptor</i>	245
Anti-enflamatuar tedavi/ <i>Antienflammatory treatment</i>	303
Aralıklı androjen baskılama/ <i>Intermittent androgen deprivation</i>	97
Asit-fast basil/ <i>Acid-fast bacilli</i>	178
Ayrıncı tanı/ <i>Differential diagnosis</i>	178
Bcg/ <i>Bcg</i>	61
Belirteç/ <i>Marker</i>	156
Benign prostat hiperplazisi/ <i>Benign prostatic hyperplasia</i>	290,299,303,308,312
Bipolar/ <i>Bipolar</i>	296
Biyobelirteç/ <i>Biomarkers</i>	258
Biyopsi/ <i>Biopsy</i>	128
Blokör/ <i>Blockers</i>	308
Böbrek fonksiyonu/ <i>Renal function</i>	219
Böbrek hücreli karsinom/ <i>Renal cell carcinoma</i>	210,278
Böbrek karsinomu/ <i>Renal carcinoma</i>	278
Böbrek kistleri/ <i>Renal cysts</i>	174
Böbrek tümörleri/ <i>Renal tumors</i>	174,219
Bosniak sınıflaması/ <i>Bosniak classification</i>	174
C-erbB2/ <i>C-erbB2</i>	245
Cd117/ <i>Cd117</i>	245
CDK 4/6 inhibitörleri/ <i>CDK 4/6 inhibitors</i>	67
Cerrahi sonuçlar/ <i>Surgical outcomes</i>	174
Cerrahi tedavi/ <i>Surgical treatment</i>	74,295
Çok yüksek riskli alt grup/ <i>Very-high risk subgroup</i>	50
Değişici epitel hücreli kanser/ <i>Transitional epithelial cancer</i> ...	171
Değişici hücreli karsinom/ <i>Transitional cell carcinoma</i>	29
Deneysel hayvan modeli/ <i>Experimental animal models</i>	29
Derecelendirme/ <i>Grade</i>	285
Dev hidronefroz ve afonksiyone böbrek/ <i>Giant hydronephrosis and nonfunctional kidney</i>	171
Devamlı androjen baskılama/ <i>Continuous androgen deprivation</i>	97
Dijital rektal muayene/ <i>Digital rectal examination</i>	1
Diyet önerileri/ <i>Diet recommendations</i>	88
Doksazosin/ <i>Doxazosin</i>	251
Doku sertlik derecesi/ <i>Tissue stiffness grade</i>	327
EGFR inhibitörleri/ <i>EGFR inhibitors</i>	67
Ejakülasyon/ <i>Ejaculation</i>	308
Ekstraprostatik yayılım/ <i>Extraprostatic extension</i>	5
Elastografi/ <i>Elastography</i>	327
Endoskopik girişim/ <i>Endoscopic procedures</i>	223
Enflamasyon/ <i>Enflammation</i>	303
Enflamatuar psödötümör/ <i>Inflammatory pseudotumor</i>	241
Epididimo-orşit/ <i>Epididymo-orchitis</i>	178,327
Epitelioid anjiyomiyolipom/ <i>Epithelioid angiomyolipoma</i>	330
Erken kurtarma radyoterapisi/ <i>Early salvage radiotherapy</i>	161
Erken mobilizasyon/ <i>Early mobilization</i>	324
Evre 1/ <i>Stage 1</i>	228
Fokal tedavi/ <i>Focal therapy</i>	108
Fonksiyonel sekanslar/ <i>Functional sequences</i>	136
Fuhrmann derecesi/ <i>Fuhrmann grade</i>	79
Gevşek iris sendromu/ <i>Floppy iris syndrome</i>	251,312
Görüntüleme/ <i>Imaging</i>	174
Hedefe yönelik moleküler tedavi/ <i>Targeted molecular therapy</i>	214
Hedefe yönelik tedavi/ <i>Targeted therapy</i>	258,321
Hedefli tedaviler/ <i>Targeted therapies</i>	67
Heredite/ <i>Heredity</i>	299
Hifu/ <i>Hifu</i>	108
Hormonal tedavi/ <i>Hormonal therapy</i>	317
İmmünohistokimya/ <i>Immuno-histochemistry</i>	245
İmmünoterapi/ <i>Immunotherapy</i>	210
İntravezikal/ <i>Intravesical</i>	61
İsup/ <i>Isup</i>	285
Kansere özgü sağkalım/ <i>Cancer specific survival</i>	79
Karsinom/ <i>Carcinoma</i>	214
Kasa invazive olmayan mesane kanseri/ <i>Non-muscle invasive bladder cancer</i>	18,5
Kastrasyon dirençli prostat kanseri/ <i>Castration-resistant prostate cancer</i>	113,12
Kastrasyon dirençli/ <i>Castration resistant</i>	150
Katarakt/ <i>Cataract</i>	251
Kemoterapi/ <i>Chemotherapy</i>	150
Böbrek/ <i>Kidney</i>	168
Kinaz inhibitörü/ <i>Kinase inhibitor</i>	210
Kişiselleştirilmiş tedavi/ <i>Personalized medicine</i>	258
Kişiyi özgü tasarlanmış tedavi/ <i>Tailored drug therapy</i>	181
Klasifikasyon/ <i>Classification</i>	278
Komplikasyonlar/ <i>Complications</i>	23
Küçük hücreli tip/ <i>Small cell</i>	238
Leiomyosarkom/ <i>Leiomyosarcoma</i>	168
Lenf nodu metastazi/ <i>Lymph node metastasis</i>	243
Lenfadenektomi/ <i>Lymphadenectomy</i>	113,207
Lenfoma/ <i>Lymphoma</i>	193
Liposarkom/ <i>Liposarcomas</i>	74
Lokal ileri renal hücreli karsinom/ <i>Locally advanced renal cell carcinoma</i>	207
Manyetik rezonans görüntüleme/ <i>Magnetic resonance imaging</i>	156,188
Mesane/ <i>Bladder</i>	254
Mesane kanseri/ <i>Bladder cancer</i>	13,18,23,29,38,55,61,77,258
Mesane tümörü/ <i>Bladder cancer</i>	46,241
Mesane neoplazisi/ <i>Urinary bladder neoplasm</i>	156
Meta-analiz/ <i>Meta-analysis</i>	223
Metabolik komplikasyon/ <i>Metabolic complication</i>	33
Metastatik mesane kanseri/ <i>Metastatic bladder cancer</i>	67
Metastatik olmayan/ <i>Non-metastatic</i>	113,12
Mitomisin C/ <i>Mitomycin C</i>	61
Moleküler belirteçler/ <i>Molecular markers</i>	38

2015 Konu Dizini - 2015 Subject Index

Moleküler biyolojik analiz/ <i>Molecular biologic analysis</i>	181
Monopolar/ <i>Monopolar</i>	296
Mortalite/ <i>Mortality</i>	23
MRG-TRUS füzyon/ <i>MRI-TRUS fusion</i>	128
Mtor inhibitörleri/ <i>Mtor inhibitors</i>	67
Mtor/ <i>Mtor</i>	210
Multidedektör bilgisayarlı tomografi/ <i>Multidetector computed tomography</i>	188
Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme	
<i>Multiparametric magnetic resonance imaging</i>	136
Nanopartikül/ <i>Nanoparticle</i>	61,15
Nanoteknoloji/ <i>Nanotechnology</i>	150
Nefrektomi/ <i>Nephrectomy</i>	214
Nefron koruyucu cerrahi/ <i>Nephron sparing surgery</i>	79
Papiller renal hücreli karsinom/ <i>Papillary renal cell carcinoma</i>	243
Paratestis/ <i>Paratestis</i>	271
Parsiyel nefrektomi/ <i>Partial nephrectomy</i>	219,243
Patogenez/ <i>Pathogenesis</i>	299
Patoloji/ <i>Pathology</i>	271
Penil nodül/ <i>Penile nodule</i>	71
Penil schwannoma/ <i>Penile schwannoma</i>	71
Perinöral invazyon/ <i>Perineural invasion</i>	5
Polimorfizm/ <i>Polymorphism</i>	299
PET-BT/ <i>PET-CT</i>	13
Primer renal leiomyosarkom/ <i>Primary renal leiomyosarcoma</i>	168
Prognoz/ <i>Prognosis</i>	77
Prostat biyopsisi/ <i>Prostate biopsy</i>	94
Prostat kanseri doku ve serum belirteçleri/ <i>Tissue and serum biomarkers in prostate cancer</i>	102
Prostat kanseri/ <i>Prostate cancer</i>	1,5,88,94,97,102,108,113, 128,136,144,150,156,161,238,317
PSA/ <i>PSA</i>	1,84
Prostat volümü/ <i>Prostate volume</i>	84
Prostat/ <i>Prostate</i>	296
Prostatik asiner adenokarsinom/ <i>Acinar adenocarcinoma of prostate</i>	245
Prostatit/ <i>Prostatitis</i>	303
PSA dansitesi/ <i>PSA density</i>	84
PSA dışı biyomarkerlar/ <i>Non-PSA biomarkers</i>	102
Pseudoneoplastik lezyonlar/ <i>Pseudo-neoplastic lesions</i>	254
Radikal cerrahi/ <i>Radical surgery</i>	324
Radikal nefrektomi/ <i>Radical nephrectomy</i>	223
Radikal prostatektomi/ <i>Radical prostatectomy</i>	5,113,161
Radikal sistektomi/ <i>Radical cystectomy</i>	23,33
Renal anjiyomiyolipom/ <i>Renal angiomyolipoma</i>	203,33
Renal hücreli kanser/ <i>Renal cell cancer</i>	79,321
Renal hücreli karsinom/ <i>Renal cell carcinoma</i>	181,188
Renal hücreli/ <i>Renal cell</i>	214
Renal iskemi/ <i>Renal ischemia</i>	219
Renal kitle/ <i>Renal mass</i>	330
Renal tümör/ <i>Renal tumor</i>	193,285
Retroperitoneal kanama/ <i>Retroperitoneal hemorrhage</i>	203
Retroperitoneal liposarkom/ <i>Retroperitoneal liposarcoma</i>	196
Retroperitoneal tümör/ <i>Retroperitoneal tumors</i>	74,196
Rezeksiyon/ <i>Resection</i>	296
Risk sınıflamaları/ <i>Risk stratifications</i>	18
Salvaj radyoterapi/ <i>Salvage radiotherapy</i>	144
Sarkom/ <i>Sarcoma</i>	193
Seminal vezikül invazyonu/ <i>Seminal vesicle invasion</i>	5
Seminom/ <i>Seminoma</i>	228
Sigmoid kolon divertikülit/ <i>Diverticulitis of the sigmoid colon</i>	241
Sistoskopi/ <i>Cystoscopy</i>	38
Sitoredüksiyon/ <i>Cytoreduction</i>	214
Sınıflama/ <i>Classification</i>	285
Sporadik schwannoma/ <i>Sporadic schwannoma</i>	71
Stoma ve yara bakım hemşiresi/ <i>Stoma and wound care nurse</i>	8
Stoma/ <i>Stoma</i>	8
Takip/ <i>Follow up</i>	232
Tamsulosin/ <i>Tamsulosin</i>	251
Tanı/ <i>Diagnosis</i>	50,94,196,271
Tarama testi/ <i>Screening test</i>	38
Tarihçe/ <i>History</i>	46
Tedavi yaklaşımları/ <i>Treatment options</i>	113,12
Tedavi/ <i>Treatment</i>	50,113,196,228,238
Testis tümörü/ <i>Testicular tumour</i>	232,327
Testiküler mikrolitiazis/ <i>Testicular microlithiasis</i>	232
Testis kanseri/ <i>Testicular cancer</i>	178
Testis koruyucu cerrahi/ <i>Testis sparing surgery</i>	232
Testis/ <i>Testis</i>	235
The cancer genome atlas (TCGA)/ <i>The cancer genome atlas (TCGA)</i>	67
Tirozin kinaz inhibitörleri/ <i>Tyrosine kinase inhibitors</i>	67
Tirozin/ <i>Tyrosine</i>	210
Transperineal/ <i>Transperineal</i>	128
Transrektal prostat iğne biyopsisi/ <i>Transrectal prostate needle biopsy</i>	84
Transrektal/ <i>Transrectal</i>	128
Transüretral/ <i>Transurethral</i>	296
Tüberküloz/ <i>Tuberculosis</i>	178
Tüberoskleroz/ <i>Tuberosclerosis</i>	203
Tümör benzeri lezyonlar/ <i>Tumor-like lesions</i>	254
Tümör/ <i>Tumor</i>	271
Ultrasonografi/ <i>Ultrasonography</i>	188
Üreter tümörü/ <i>Urethra tumor</i>	171
Üriner diversiyon/ <i>Urinary diversion</i>	23,33,55
Ürolojik cerrahi/ <i>Urologic surgery</i>	324
Üroonkoloji/ <i>Urological oncology</i>	46
Ürostomi/ <i>Urostomy</i>	8
Ürotelyal kanser/ <i>Urothelial cancer</i>	258
Üst üriner sistem tümörleri/ <i>Upper tract urothelial carcinomas</i>	223
Vegf/ <i>Vegf</i>	210
Villous adenoma/ <i>Villöz adenoma</i>	165
Yaşam kalitesi/ <i>Quality of Life</i>	55,317,321
Yaşam stili önerileri/ <i>Lifestyle recommendations</i>	88
Yaşlı/ <i>Elderly</i>	23
Yüksek cerrahi riskli hasta/ <i>Surgical high risk patient</i>	290
Yüksek risk/ <i>High-risk</i>	113

2015 Yazar Dizini - 2015 Author Index

Adil Hüseyinov.....	243	Güven Aslan	5,94
Adnan Gücük.....	312	Hakan Gemalmaz.....	120
Ahmet Çağ Çal	219	Hakan Özkardeş.....	290
Ali Furkan Batur	150	Hakan Postacı	77
Ali Güneş	171	Hampar Akkaya.....	165,168
Ali Kayıkçı	308	Hasan Deliktaş	113
Ali Rıza Türkoğlu.....	83	Hayrettin Şahin.....	113
Ali Tekin.....	223,303,308	Hikmet Köseoğlu	296
Alpaslan Yüksel	223,303	Hülya Mollamehmetoğlu	174
Altay Canan	136	Hülya Savaş Mutlu	245
Aydın Mungan.....	29,61	Işıl Başara.....	136
Ayhan Dirim	290	İbrahim Halil Bozkurt	1,174,178,241
Ayşe Ayşim Özağarı.....	285	İbrahim Küçüktürkmen	1
Bahar Akkaya	165,168	İbrahim Yaşar Özgök.....	238
Barış Kuzgunbay	18,228	İlhan Çelebi	330
Bekir Voyvoda.....	188	İlker Tinay.....	50
Bilge Ayça Kırmızı	193	İsmail Basmacı	174
Bora İrer.....	94	Kaan Çömez	128,330
Buket Bambul Sığircı.....	271	Kaan Özdedeli	23
Burak Arslan.....	241	Kamil Çam.....	317,324
Burak Çitamak	207	Kamil Fehmi Narter.....	38
Burak İşler	235	Kemal Behzatoğlu.....	271
Burak Köprü.....	74	Kerem Gencer Kutman	150
Burçin Tuna	5,71,330	Kutsal Yörükoğlu.....	5,71,258,330
Bülent Akdoğan	207	Levent Özcan.....	232
Bülent Günlüsoy	1,77,174,178	Lütfü Tahmaz.....	74
Cahit Şahin	38	Mehmet Baykara.....	168
Ceren Boyacı	271	Mehmet Dünder	97
Cevdet Serkan Gökaya	299	Mehmet Emin Özyalvaçlı	312
Coşkun Kaçağan.....	308	Mehmet İlker Gökçe	79,243,251
Cüneyt Özden	299	Mehmet Necmettin Mercimek.....	156
Deniz Bolat	174	Mehmet Remzi Erdem	33
Deniz Harputlu	8	Mehmet Salih Deveci.....	238
Deniz Yalman	144	Mehmet Sevim	235
Dursun Ünal	83	Mehmet Şirin Ertek	97,120
Ece Konaç.....	181	Mehmet Uğur Mungan.....	128
Elif İnanç Güner.....	168	Mehmet Yıldızhan.....	97,120
Emin Ozan Akay	74	Mete Özkıdık	243
Emine Acar	13	Muhammet Güzelsoy.....	83
Emine Kılıç Bağır	254	Murat Demirbaş.....	83
Emre Karabay	55	Murat Koşan	29,102
Emre Ulukaradağ	203	Mustafa Faruk Usta	165
Emrullah Söğütülen.....	207	Mustafa Seçil	330
Ender Özden.....	156	Mustafa Suat Bolat.....	150
Engin Kaya.....	238	Namık Kemal Altınbaş	327
Enis Kervancıoğlu.....	102	Nazlı Erdoğan	61
Eray Hasırcı	290	Nil Molinas Mandel.....	67
Erem Bilensoy	61	Noyan Can Akdur	83
Evren Süer	79,193,243,327	Nuray Voyvoda.....	188
Feridun Şengör	33	Nurullah Hamidi	79,327
Filiz Karagöz	245	Oğuz Aydın	245
Giray Ergin.....	74,238	Oğuz Özden Cebeci	232
Gökhan Toktaş.....	55	Ozan Bozkurt.....	5,71,128,330
Gül Alço.....	161	Ömer Demir	5,71,330
Gülden Tasova-Yılmaz.....	165	Ömer Gülpınar	243

2015 Yazar Dizini - 2015 Author Index

Ömür Memik.....	188,203	Soner Çoban.....	83
Önder Çınar.....	71	Süleyman Minareci	1,241
Özgü Aydoğdu	1,174,178	Sümer Baltacı.....	79,243,327
Özgür Gürboğa	5	Şahin Kabay.....	235
Özgür Yayıoğlu	214	Şakir Ongün	71
Ramazan Altıntaş	171	Seçil Mustafa	136
Ramazan Yavuz Akman	296	Şefik İğdem.....	161
Recep Bekiş.....	13	Tansu Değirmenci.....	1,77,178
Saadettin Eskiçorapçı	108	Tarık Yonguç.....	1,174,178,241
Sabite Emine Gökçe	251	Tayyar Alp Özkan.....	108,203
Salih Polat.....	1,241	Turgay Ebiloğlu.....	74
Sait Şen	278	Uğur Kuyumcuoğlu	23
Sancar Barış	245	Uğur Mungan.....	13
Saniye Sevim Tuncer.....	168	Ümit Doğan.....	312
Sedat Öner	83	Ümit Gül.....	196
Serdar Çelik	88	Ünal Kurtoğlu	83
Serdar Çelik	5,71,330	Volkan Şen.....	174,178
Serdar Yalçın.....	238	Yaşar Bedük	46,79
Serhan Çimen.....	171	Yasin Ceylan	1,77
Serkan Yarımoğlu.....	178,241	Yavuz Selim Süral.....	219
Sevgi Canbaz.....	245	Yıldırım Bayazıt	18
Sevgi Vermişli	324	Yılören Tanıdır	50
Şeyda Erdoğan.....	254	Yusuf Şenoğlu.....	317
Sinan Karaaslan.....	210	Zafer Kozacıoğlu	77,178
Sinan Sözen.....	181	Zafer Küçükodacı	258
Sinharib Çitgez	321		