

ÜRÖNKOLOJİ

bülteni

BULLETIN OF UROONCOLOGY

galenos
yayınevi

ÜRÖNKOLOJİ
DERNEĞİ - 1999



Mart / March

2016

Cilt/Volume

15(1)

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. Aydın MUNGAN

Yayın Kurulu / Editorial Board

Dr. Per-Anders ABRAHAMSSON
Dr. Turgut ALKIBAY
Dr. Muammer ALTOK
Dr. Haluk AKPINAR
Dr. Gerald L. ANDRIOLE
Dr. Güven ASLAN
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. Yilören 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, ingilizce 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: Özgün Ofset Ticaret Ltd. Şti.
Yeşilce Mah. Aytekin Sk. No: 21 34418 4. Levent / İSTANBUL
Baskı Tarihi: Mart 2016 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:

Urooncology Bulletin Editorial

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

- 1 Mesane Kanseri Kaynaklı İnatçı Kanamalarda Mikrokateter Yöntemi ile Süperselektif Vezikal Arter Embolizasyonu**
Super-Selective Embolization of Vesical Arteries with Micro-Catheter Technique in the Treatment of Intractable Hemorrhage due to Bladder Cancer
Dr. Bahadır Şahin, Dr. Muhammed Sulukaya, Dr. İlker Tinay, Dr. Yılören Tanıdır, Dr. Feyyaz Baltacıoğlu, Dr. Levent Türkeri, İstanbul, Türkiye
- 4 Prostat Kanseri Tanısında Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntülemenin Önemi**
The Importance of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging on Prostate Cancer Diagnosis
Dr. Nurullah Hamidi, Dr. Evren Süer, Dr. Eriz Özden, Dr. Aykut Akıncı, Dr. Mehmet İlker Gökçe, Dr. Onur Telli, Dr. Ömer Gülpınar, Dr. Çağatay Göğüş, Dr. Kadir Türkölmez, Dr. Sümer Baltacı, Ankara, Türkiye
- 8 Transperitoneal Laparoskopik Nefrektomi-İlk Deneyimlerimiz**
Transperitoneal Laparoscopic Nephrectomy-Our Initial Experiences
Dr. Ali Rıza Türkoğlu, Dr. Soner Çoban, Dr. Muhammet Güzelsoy, Dr. Tuncay Özgünay, Dr. Murat Öztürk, Dr. Dursun Ünal, Dr. Murat Demirbaş, Dr. Hakan Demirci, Bursa, Türkiye
- 13 The Optimum Dosage of Prilocaine in Periprostatic Nerve Block During Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy: A New Approach in Dose Calculation**
Transrektal Ultrason Klavuzluğunda Yapılan Prostat Biyopsisinde Uygulanan Periprostatik Sinir Blokajında Uygun Prilokain Dozu: Doz Hesaplamada Yeni Bir Yaklaşım
Umut Gönülalan MD, Murat Koşan MD, Enis Kervancıoğlu MD, Tufan Çiçek MD, Bülent Öztürk MD, Hakan Özkardeş MD, Konya, Ankara, Turkey
- 18 Evaluation of Role of Inflammatory Markers for the Prediction of Recurrence on Pathologic T1a Clear Cell Renal Cell Cancer Patients**
Patolojik T1a Evreli Şeffaf Hücre Renal Hücreli Kansere Hastalarında Nüksü Öngörmeye İnfamasyon Belirteçlerinin Rolünün Değerlendirilmesi
Mehmet İlker Gökçe MD, Nurullah Hamidi MD, Barış Esen MD, Semih Tangal MD, Evren Süer MD, Sümer Baltacı MD, Ankara, Turkey

Derlemeler / Reviews

- 22 Kas İnvaziv Mesane Kanserinin Perivezikal İnvazyonunda Radyolojinin Rolü**
The Role of Radiology in Perivesical Invasion of Muscle-Invasive Bladder Cancer
Dr. İbrahim İlker Öz, Dr. Aydın Mungan, Zonguldak, Türkiye
- 26 Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanserinde Erken veya Ertelemiş Sistektomi Kimlere Yapılmalı? Seçim Kriterlerinin Değerlendirilmesi**
Which Patients Should Undergo Immediate or Deferred Cystectomy in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer? Evaluation of Selection Criteria
Dr. Şenol Tonyalı, Dr. Mustafa Sertaç Yazıcı, Ankara, Türkiye
- 31 Mesane Kanserinde Senkron ve Metakron Sekonder Tümörler**
Synchronous and Metachronous Secondary Tumors of Bladder Cancer Patients
Dr. Ayhan Dirim, Dr. Hakan Özkardeş, Dr. Eray Hasırcı, Ankara, Türkiye

Olgu Sunumları / Case Reports

- 38 Retroperitoneal İnflamatuvar Miyofibroblastik Tümör: Olgu Sunumu ve Literatür Taraması**
Retroperitoneal İnflamatuvar Miyofibroblastik Tümör: Olgu Sunumu ve Literatür Taraması
Oktay Üçer MD, Mehmet Yüksel MD, Gökhan Temeltaş MD, Peyker Temiz MD, Talha Müezzinoğlu MD, Manisa, Turkey
- 41 İnsidental Seminal Vezikül Amiloidozu: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi**
Incidental Amyloidosis of the Seminal Vesicle: A Case Report and Review of the Literature
Dr. Deniz Bolat, Dr. Salih Polat, Dr. Tamer Şahin, Dr. Bülent Günlüsoy, Dr. Tansu Değirmenci, Dr. Zafer Kozacıoğlu, Dr. Süleyman Minareci, Dr. Sait Şen, İzmir, Türkiye

Editörden/Editorial

Değerli Meslektaşlarım ve Değerli Üroonkoloji Bülteni Okuyucuları,

Bültenimizin 2016 yılına ait ilk sayısında, editör yardımcısı arkadaşlarım Dr. Ender Özden ve Dr. Barış Kuzgunbay'ın gayret ve katkılarıyla ilginizi çekeceğini düşündüğümüz derleme, araştırma makaleleri ve olgu sunumları bulunmaktadır. Yoğun tempolarına rağmen katkılarını esirgemeyen bölüm editörümüz Dr. Aydın Mungan'a ve ilgili konularındaki gelişmeleri mükemmel bir şekilde özetleyerek bizlerle paylaşan değerli araştırmacılara ve saygıdeğer hocalarımıza teşekkür ediyorum.

Bu sayımızda, yönetim kurulumuzun da desteğiyle, bültenimizin önemli yurtiçi ve uluslararası indekslerde taranabilmesini amaçlayarak bir yapı değişikliği planlanmıştır. Bu doğrultuda araştırma makalelerinin sayısının artırılması yoluna gidilmiştir. Bu konuda Üroloji ve Üroonkoloji camiasının desteği çok değerli olup, giderek artmaktadır.

Bültenimizin bu yıl çıkacak olan ilk sayısında değerli araştırma makalelerini bizlerle paylaşan, Dr. İlker Tınay ve arkadaşlarına, Dr. Nurullah Hamidi ve arkadaşlarına, Dr. Ali Rıza Türkoğlu ve arkadaşlarına, Dr. Umut Gönülalan ve arkadaşlarına teşekkür ediyorum. Yine olgu sunumlarını okuma fırsatı bulacağımız araştırmacılar, Dr. Oktay Üçer ve arkadaşları ile Dr. Deniz Bolat ve arkadaşlarının yanı sıra, alanlarında uzman ve çok değerli hocalarımızdan derlemelerini literatürümüze kazandıran Dr. İbrahim İlker Öz ve arkadaşlarına, Dr. Şenol Tonyalı ve arkadaşlarına ve Dr. Ayhan Dirim ve arkadaşlarına yine editörler kurulu adına çok teşekkür ediyorum.

Araştırma makaleleri ve ilginç olgu sunumlarını kabul etmeye devam edeceğimiz yeni sayılarımızda, önemli indekslerde taranma konusunda gayretlerimiz devam edecektir. Üroonkoloji Derneği Yönetim Kurulu'nun, tüm Üroloji ve Üroonkoloji camiasının değerli desteği ve özverili gayreti temel dayanağımız olmaya devam etmektedir.

Saygılarımla

Dr. Murat Koşan



Mesane Kanseri Kaynaklı İnatçı Kanamalarda Mikrokateter Yöntemi ile Süperselektif Vezikal Arter Embolizasyonu

Super-Selective Embolization of Vesical Arteries with Micro-Catheter Technique in the Treatment of Intractable Hemorrhage due to Bladder Cancer

Dr. Bahadır Şahin¹, Dr. Muhammed Sulukaya¹, Dr. İlker Tinay¹, Dr. Yılören Tanıdır¹, Dr. Feyyaz Baltacıoğlu², Dr. Levent Türkeri¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

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

Öz

Amaç: Mesane kanserine bağlı meydana gelen inatçı kanamaları kontrol altına almak amacıyla palyatif yaklaşım olarak mikrokateter yöntemi ile uygulanan süperselektif vezikal arter embolizasyonu tecrübemizi paylaşmaktır.

Gereç ve Yöntem: Mesane kanserine bağlı makroskopik hematüri nedeniyle kliniğimizde değerlendirilen ve diğer palyatif yöntemlerle kanaması kontrol altına alınamayan 12 hastaya mikrokateter yöntemi ile süperselektif vezikal arter embolizasyonu uygulandı. Embolizasyon girişimi öncesi ve sonrası; hemoglobin değerleri, uygulanan kan transfüzyonu miktarları, komplikasyonlar ve üretral kateter çekilme süreleri değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama hasta yaşı 73,3 (63-85) yıl olarak hesaplandı. Embolizasyon işlemi için üç hastada birincil yöntem olarak n-butyl-2-siyanoakrilat (glue), diğer 9 hastada ise polivinil alkol (PVA) partikül embolizasyonu uygulanmıştır. PVA embolizasyonu yapılan ve kanaması kontrol altına alınamayan iki hastada bir hafta içerisinde ikincil işlem olarak glue embolizasyonu uygulanmıştır. Olguların hepsinde mikrokateter yöntemi ile süperselektif vezikal arter embolizasyonu uygulanmıştır. Dört olguda sistoskopi sonucuna göre tümörün saptandığı tarafa, diğer 8 olguda ise bilateral embolizasyon yapılmıştır. Embolizasyon işlemi öncesi ortalama hemoglobin değeri 7,9 g/dl ve işlem sonrası ortalama hemoglobin değeri 9,2 g/dl olarak hesaplandı. İşlem öncesi ve sonrası uygulanan ortalama kan transfüzyonu miktarları 4 (2-15) ile 2,3 (1-4) ünite eritrosit süspansiyonu/tam kan olarak saptandı. İkinci işlem uygulanmayan 10 hastanın üretral kateterleri idrar rengi berrak hale geldikten sonra ortalama 7. günde (2-16) çekildi. İşlem sonrasında hiçbir hastada girişime bağlı majör komplikasyon ya da mortalite meydana gelmedi.

Sonuç: Mesane kanserine bağlı meydana gelen ve diğer palyatif yöntemlerle kontrol altına alınamayan inatçı makroskopik hematüri durumunda mikrokateter yöntemi ile uygulanan süperselektif vezikal arter embolizasyonu uygulaması etkin ve güvenilir bir alternatiftir.

Anahtar Kelimeler: Hematüri, mesane kanseri, vezikal arter embolizasyonu

Summary

Objective: We aimed to share our experience about the super-selective embolization of the vesical artery performed with micro-catheter technique which was used as a palliative approach to control intractable hematuria in patients with bladder cancer.

Materials and Methods: Super-selective embolization of the vesical artery with micro-catheter technique was performed in 12 bladder cancer patients whose hematuria could not be controlled with other palliative methods in our clinic. Hemoglobin levels, blood transfusion amounts, complications and urethral catheter removal duration before and after embolization were evaluated.

Results: The average age of the patients was 73.3 (65-85, range) years. For the embolization process, n-butyl-2-cyanoacrylate (glue) was used as the primary method in 3 patients and polyvinylalcohol (PVA) particle was used in the remaining 9 patients. In two of the patients whose hematuria could not be controlled after PVA embolization glue embolization was performed as the secondary procedure within one week. Super-selective embolization of the vesical artery with micro-catheter technique was performed in all of our cases. In 4 cases, embolization of the vesical artery was performed only to the side of the tumor, which was determined with cystoscopy. Bilateral embolization was performed to the remaining 8 cases. The average hemoglobin value before and after the embolization procedure was 7.9 g/dL and 9.2 g/dL, respectively. The average blood transfusion amounts before and after the procedure were 4 (2-15) and 2.3 (1-4) units erythrocyte/whole blood, respectively. The average urethral catheter duration after the procedure was 7 (2-16) days in 10 patients, who were treated one single embolization session. Urethral catheters were removed once the hematuria dissolved completely. There were no major complications or mortality related to the treatment after the embolization procedure.

Conclusion: Super-selective embolization of the vesical artery performed with micro-catheter technique is a safe and effective alternative in patients with intractable hematuria due to bladder cancer whose hematuria could not be controlled with other palliative methods.

Keywords: Hematuria, bladder cancer, embolization of vesical artery

Giriş

Mesane kanseri sık tekrarlayan inatçı hematürilere neden olabilmekte ve önemli bir hasta grubunda hemodinamik instabiliteye yol açarak hayatı tehdit eden bir durum oluşturabilmektedir. Mesane kanseri dışında prostat kanseri gibi diğer pelvik ürolojik kanserler, siklofosamid ilişkili hemorajik sistit, radyasyon sistiti ve ciddi enfeksiyonlar da inatçı hematüri sebepleri arasındadır (1,2). Mesane kanserine bağlı inatçı hematürinin tedavisinde oral epsilon-aminkaproik asit tedavisi gibi basit yaklaşımlardan; internal iliak arterin cerrahi ligasyonu ve kurtarma sistektomisi gibi radikal yaklaşımlara kadar pek çok modalite tanımlanmıştır (3).

İleri evre mesane kanserli hastalarda görülen inatçı hematüri çoğu zaman üretral kateterizasyon ve devamlı mesane irrigasyonu ile gerilememekte ve kanamanın kontrol altına alınabilmesi için endoskopik cerrahi girişimlere ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak tekrarlanan sistoskopi ve transüretral rezeksiyon (TUR) ve/veya koterizasyona rağmen hematürisi kontrol altına alınamayan ya da genel durum bozukluğu ve mevcut komorbiditeleri nedeniyle bu girişimler için uygun olmayan hasta grubunda palyatif tedavilerin denemesi gündeme gelmektedir (4).

Bu çalışmada Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda mesane kanseri tanısı ile takipli olan ve tekrarlayan inatçı hematürilerin kontrol altına alınması için mikrokater yöntemi ile süperselektif vezikal arter embolizasyonu uygulanan hastalara ait tecrübelerimizi paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Aralık 2005 ve Mayıs 2013 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda mesane kanseri tanısı ile takip edilen ve tekrarlayan inatçı hematürinin diğer palyatif yöntemlerle kontrol altına alınamaması nedeniyle mikrokater yöntemi ile süperselektif vezikal arter embolizasyonu uygulanan 12 hasta (4 kadın ve 8 erkek) çalışmamıza dahil edildi.

Hastalarda saptanan hematüri öncelikle transüretral kateterizasyon ve devamlı mesane irrigasyonu ile kontrol altına alınmaya çalışıldı. Endoskopik cerrahi girişim için uygun olan hastalarda yapılan sistoskopi sırasında kanamaya yol açan lezyonlara TUR uygulandı ve/veya lezyonlar monopolar enerji kaynağı ile koterize edildi. Tekrarlayan endoskopik cerrahi girişimlere ya da diğer palyatif yaklaşımlara (devamlı mesane irrigasyonu transüretral kateter yolu ile uygulanan Ankaferd Blood Stopper irrigasyonu) rağmen kanaması kontrol altına alınamayan hastalara Marmara Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda mikrokater yöntemi ile süperselektif vezikal arter embolizasyonu uygulandı. Girişimsel Radyoloji tarafından uygulanan embolizasyon sırasında n-butil-2-siyanoakrilat (glue) ya da polivinil alkol (PVA) partikülü içeren materyaller kullanıldı. Hasta verileri retrospektif olarak incelenerek embolizasyon öncesi ve sonrası hemogloblin (hb) değerleri, uygulanan kan ve kan ürünleri transfüzyon miktarları ve hematürinin sonlanması sonrası transüretral kateter çekilme süreleri değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 12 hastanın ortalama hasta yaşı 73,3 (63-85) yıl olarak hesaplandı. Hastaların görüntüleme yöntemleri ile saptanan ortalama tümör çapı 43,5 mm (25-130 mm) olarak tespit edildi. Hastaların son TUR materyallerine ait patolojik

inceleme dördünde pT1 yüksek dereceli, dördünde pT2 yüksek dereceli ve ikisinde Ta yüksek dereceli ürotelyal karsinom olarak rapor edildi. Yapılan görüntülemelerinde T4 klinik evreli tümör izlenen 2 hastadan birinde TUR materyalinin patolojisi belirlenemeyen malignite olarak rapor edilirken diğer hastaya ise genel durumunun uygun olmaması nedeni ile endoskopik girişim ve patolojik değerlendirme yapılmadı.

Embolizasyon sırasında üç hastada embolizasyon için n-butil-2-siyanoakrilat (glue) içeren materyal, diğer 9 hastada ise PVA partikülü içeren materyal kullanıldı. PVA embolizasyonu yapılan ve takiplerinde kanaması tekrarlayan ve kontrol altına alınamayan iki hastada, ilk işlemi takiben bir hafta içerisinde ikincil işlem olarak glue embolizasyonu yapıldı. Olguların hepsinde embolizasyon tekniği olarak mikrokater yöntemi ile süperselektif vezikal arter embolizasyonu uygulandı. Embolizasyon sırasında 4 olguda görüntüleme yöntemleri ve sistoskopi bulgularına göre sadece tümörün saptandığı tarafa, diğer 8 olguda ise bilateral vezikal arter embolizasyonu uygulandı.

Embolizasyon işlemi öncesi hastalara ait ortalama hb değeri 7,9±1,7 mg/dl ve işlem sonrası ortalama hb değeri 9,2±2 mg/dl olarak hesaplandı. Ortalama kan ürünleri (eritrosit süspansiyonu veya tam kan) transfüzyonu miktarları işlem öncesi 4 (2-15) ünite ve işlem sonrası 2,3 (1-4) ünite olarak bulundu. Embolizasyon işlemi sonrasındaki takiplerinde stabil seyreden ve ek işleme gerek duyulmayan 10 hastanın üretral kateterleri idrar rengi berrak hale geldikten sonra ortalama yedinci (2-16) günde çekildi. İkinci embolizasyon işlemi uygulanan diğer 2 hastanın da üretral kateterleri sekizinci ve onuncu günlerde çekildi. İşlem sırasında ya da sonrasındaki takiplerinde hiçbir hastada girişime bağlı majör komplikasyon ya da mortalite meydana gelmedi.

Tartışma

Mesane kanseri tanısı alan hastalarda görülebilen ve diğer yöntemlerle kontrole alınamayan ciddi ve inatçı hematüri hayatı tehdit eden bir durumdur. Bu hasta grubunda uzun süreli hospitalizasyon ve tekrarlanan kan transfüzyonları, bu süreçte ortaya çıkabilecek ek komplikasyonlar nedeniyle pratik bir çözüm değildir. Bununla birlikte bu hasta popülasyonunun çoğunlukla ileri yaştaki hastalardan oluşması, eşlik eden ek hastalıkların varlığı ve hastaların önemli bir bölümünde kanserin invaziv karakterde ve ileri evrede oluşu kanamanın kontrol altına alınması için radikal cerrahi girişimlerin yapılmasını tehlikeli ve çoğu zaman da imkansız hale getirmektedir (1,5). Tüm bu durumlar hastaların takip ve tedavilerinin planlanmasında konservatif yöntemlerin denemesi gerekliliğini ön plana çıkarmaktadır.

İnatçı kanamalarda izlenen ilk adım uzun süreli üretral yoldan mesane kateterizasyon ve devamlı mesane irrigasyonudur. Kanamanın bu şekilde kontrol altına alınmadığı hastalarda ilk planda endoskopik cerrahi girişimler denemektedir. Endoskopik girişim için genel durumu uygun olmayan ya da endoskopik girişimlere rağmen kanamaları devam eden hastalarda tercih edilebilecek palyatif yöntemler arasında lokal ya da kısa süreli anestezi altında uygulanabilen intravezikal formalin instilasyonu ya da bazı pıhtılaşmayı sağlayıcı ajanların intravezikal instilasyonu sayılabilir (3). Ancak tüm girişimlere rağmen kontrol altına alınamayan inatçı hematüri varlığında endovasküler embolizasyon fayda sağlayabilecek minimal invaziv bir yöntemdir.

Mesane kanserinde endovasküler embolizasyon, ilk kez 1974 yılında Hald ve Mygind (6) tarafından mesane kanserine bağlı inatçı hematüri olgularda tek taraflı hipogastrik arter embolizasyonu uygulaması olarak bildirilmiştir (3,7). Pek çok yayında hipogastrik arter oklüzyonu ciddi komplikasyonu olmayan ve iyi tolere edilen bir yöntem olarak tanımlanmasına rağmen literatürde bilateral hipogastrik arter embolizasyonunu takiben mesane nekrozu geliştiğini bildiren yayınlar mevcuttur (8). Süperselektif vezikal arter embolizasyonu ise, ilk olarak 1980 yılında Kobayashi ve ark. (9) tarafından tanımlanmış ve güncel literatürde geniş seriler bulunmamasına karşın yapılan çalışmalarda başarı oranı yüksek, komplikasyon oranı düşük bir yöntem olarak bildirilmiştir (2,8). Süperselektif vezikal arter embolizasyonu ile istenmeyen arter dallarının obstrüksiyonu engellenebilir ve bu sayede gluteal ağrı, genital yaralanma ve doku nekrozu gibi ortaya çıkabilecek potansiyel yan etkiler azaltılabilir (3,8). Literatürde ciddi hematüri nedeni ile yapılan endovasküler embolizasyon çalışmaları çoğunlukla küçük serilerdir ve bu serilerde işlem sonrası kısa dönem başarı oranları %92,6 ile %100 arasındadır (2,5,10). Bizim çalışmamızda embolizasyon uygulanan 12 hastadan 10'unda (%83) ikinci bir girişime gereksinim duyulmaksızın hastaların hematürisi kontrol altına alınmıştır. Diğer 2 hastada da ikinci işlem sonrasında hematüri kontrolü sağlanmıştır. Hastaların işlem sonrasındaki kan ve kan ürünleri transfüzyonu gereksinimleri belirgin oranda azalmış ve bu yöntem ile hematürisi kontrol altına alınan hastaların işlemden sonra ortalama 1 hafta içinde taburcu olmaları mümkün olmuştur.

İlk işlem sonrası hematürisi kontrol altına alınamayan 2 hastada ikinci prosedürde embolizasyon materyali olarak n-butil-2-siyanoakrilat kullanılmıştır. Bu sonuç n-butil-2-siyanoakrilat ile embolizasyonun başarı şansının daha yüksek olduğunu düşündürebilir. Bu iki partikülün hematüri sonrası embolizasyonlardaki etkisini karşılaştıran randomize klinik bir çalışma bulunmasa da 2013 yılında bronşiyal arter kanamalarında bu iki partikülün etkinliğini karşılaştıran bir çalışma yayınlanmış ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da glue embolizasyonu yapılan grupta işlem başarısı daha yüksek bulunmuştur (11). Son 30 yılda embolizasyon için pek çok cihaz ve partikül kullanılmıştır. İyi bir embolizasyon partikülünün özellikleri arasında radyopak olması, küçük mikrokaterlerden dahi verilebilecek derecede akışkan olması ve yeterli derecede inflamatuvar yanıtı neden olması sayılabilir (12). Etanol, PVA, glue ve gelfoam gibi pek çok embolizasyon partikülü bulunmasına karşın literatürde bu materyallerinin birbirine üstünlüğünü gösterecek kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Mesane kanserine bağlı meydana gelen ve diğer palyatif yöntemlerle kontrol altına alınamayan inatçı makroskopik hematüri durumunda mikrokater yöntemi ile uygulanan süperselektif vezikal arter embolizasyonu uygulaması etkin ve güvenilir bir tedavi alternatifidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na mesane kanseri hasta veritabanında geriye dönük araştırma yapılması amacıyla alınan 09.2013.0386 sayılı onay çerçevesinde gerçekleştirilmiştir. Hasta Onayı: Bilgilendirilmiş onam formları kullanılmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Bahadır Şahin, İlker Tinay, Dizayn: Bahadır Şahin, İlker Tinay, Veri Toplama ve/veya İşleme: Bahadır Şahin, Muhammed Sulukaya, Analiz ve/veya Yorumlama: İlker Tinay, Yılören Tanıdır, Feyyaz Baltacıoğlu, Levent Türkeri, Literatür Arama: Bahadır Şahin, Muhammed Sulukaya, Yazan: Bahadır Şahin, İlker Tinay. 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. Liguori G, Amodeo A, Mucelli F, et al. Intractable haematuria: Long-term results after selective embolization of the internal iliac arteries. *BJU Int* 2010;106:500-503.
2. Delgal A, Cercueil JP, Koutlidis N, et al. Outcome of transcatheter arterial embolization for bladder and prostate hemorrhage. *J Urol* 2010;183:1947-1953.
3. Abt D, Bywater M, Engeler DS, Schmid HP. Therapeutic options for intractable hematuria in advanced bladder cancer. *Int J Urol* 2013;20:651-660.
4. Ghahestani SM, Shakhssalim N. Palliative treatment of intractable hematuria in context of advanced bladder cancer: A systematic review. *Urol J* 2009;6:149-156.
5. Prasad V, Sacks BA, Kraus S, Clouse ME. Embolotherapy for lower urinary tract hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:965-970.
6. Hald T, Mygind T. Control of life-threatening vesical hemorrhage by unilateral hypogastric artery muscle embolization. *J Urol* 1974;112:60-63.
7. Nabi G, Sheikh N, Greene D, Marsh R. Therapeutic transcatheter arterial embolization in the management of intractable haemorrhage from pelvic urological malignancies: Preliminary experience and long-term follow-up. *BJU Int* 2003;92:245-247.
8. Cho CL, Lai MH, So HS, et al. Superselective embolisation of bilateral superior vesical arteries for management of haemorrhagic cystitis. *Hong Kong Med J* 2008;14:485-488.
9. Kobayashi T, Kusano S, Matsubayashi T, Uchida T. Selective embolization of the vesical artery in the management of massive bladder hemorrhage. *Radiology* 1980;136:345-348.
10. De Berardinis E, Vicini P, Salvatori F, et al. Superselective embolization of bladder arteries in the treatment of intractable bladder haemorrhage. *Int J Urol* 2005;12:503-505.
11. Woo S, Yoon CJ, Chung JW, et al. Bronchial artery embolization to control hemoptysis: Comparison of N-butyl-2-cyanoacrylate and polyvinyl alcohol particles. *Radiology* 2013;269:594-602.
12. Rosen RJ, Contractor S. The use of cyanoacrylate adhesives in the management of congenital vascular malformations. *Semin Intervent Radiol* 2004;21:59-66.



Prostat Kanseri Tanısında Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntülemenin Önemi

The Importance of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging on Prostate Cancer Diagnosis

Dr. Nurullah Hamidi, Dr. Evren Süer, Dr. Eriz Özden, Dr. Aykut Akıncı, Dr. Mehmet İlker Gökçe, Dr. Onur Telli, Dr. Ömer Gülpınar, Dr. Çağatay Göğüş, Dr. Kadir Türkölmez, Dr. Sümer Baltacı

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

Öz

Amaç: Transrektal ultrasonun (TRUS) prostat kanseri (PK) açısından şüpheli alanları saptamadaki yetersizliğinden dolayı son yıllarda multiparametrik manyetik rezonans (MPMR) görüntüleme eşliğinde prostat biyopsisi giderek yaygınlaşmaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde uygulanan MPMR kılavuzluğunda yapılan kognitif TRUS biyopsi yönteminin PK saptamadaki başarısını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ağustos 2013-Mart 2015 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji PK şüphesi [Prostat spesifik antijen (PSA) değeri $\geq 2,5$ ng/ml ve/veya şüpheli parmakla rektal muayene (PRM) bulguları nedeniyle] MPMR kılavuzluğunda kognitif TRUS biyopsi yapılan 87 hastanın verileri incelendi. Hastalar MPMR'de şüpheli odak izlenen (51 olgu) ve izlenmeyen (36 olgu) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm olguların yaş, PSA düzeyi, PRM bulguları, önceki biyopsi öyküleri, tüm biyopsi numunelerinin patolojik sonuçları ve histopatolojik değerlendirme sonucu PK gelen numunelerin Gleason dereceleri kaydedildi.

Bulgular: Olgularımızın ortalama yaşı $61 \pm 13,1$, ortalama PSA değeri $6,55 \pm 3,64$ ng/ml, ortalama prostat boyutu 52 ± 25 gr idi. Olguların 79'unda yüksek PSA, 8'inde ise şüpheli PRM bulguları olması nedeniyle prostat biyopsisi planlanmıştır. Yetmiş iki olguya ilk kez biyopsi yapılırken, 15 olgunun ise daha önceden biyopsi öyküsünün olduğu öğrenildi. Yirmi altı (%29,9) olguda PK saptandı. PK saptanan 26 olgunun 23'ünde MPMR'deki şüpheli odaklardan alınan biyopsi numunelerinde, geriye kalan 3 olguda ise MPMR'de izlenen şüpheli odaklardan alınan biyopsi numunelerinde PK saptanmayıp sadece sistematik 12 odaklı biyopsi numunelerinde PK saptandığı belirlendi. MPMR incelemesinde şüpheli odak izlenmeyen 36 hastada yalnızca sistematik 12 odak biyopsi yapıldı ve hiçbirinde PK izlenmedi. MPMR kılavuzluğunda yapılan kognitif TRUS biyopsinin PK'yi saptamadaki duyarlılığı %100, özgüllüğü %59, negatif prediktif değeri %100, pozitif prediktif değeri %51 ve doğruluk oranının %71 olduğu belirlendi.

Sonuç: İlk biyopsisinde PK saptanmayan ancak PK şüphesi devam eden ve tekrar biyopsi planlanan olgular başta olmak üzere tüm PK şüphesi taşıyan olguların biyopsi öncesi MPMR ile değerlendirilmesi önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Manyetik rezonans görüntüleme, prostat biyopsisi, prostat kanseri, transrektal ultrason

Summary

Objective: In recent years, prostate biopsy under multiparametric magnetic resonance (MPMR) imaging gradually increasing due to inability of transrectal ultrasonography (TRUS) for the detection of suspicious areas about prostate cancer (PC). In this study, we aimed to evaluate the success of MPMRI-guided TRUS cognitive biopsy on the detection of PC.

Materials and Methods: We evaluated the data of 87 patients who underwent MPMRI-guided TRUS cognitive biopsy due to suspicion of PC [due to $\geq 2,5$ ng/mL prostate specific antigen (PSA) value and/or abnormal digital rectal examination] at Ankara University School of Medicine, Department of Urology, between August 2013 and March 2015. All patients were divided into two groups as positive (51 patients) and negative (36 patients) suspicious area on MPMRI. Data of age, PSA level, DRE findings, previous biopsy history, pathologic results and gleason score (in whom PC was detected) were recorded.

Results: The mean age, the mean PSA value and the mean prostate volume of our cases were 61 ± 13.1 , 6.55 ± 3.64 ng/mL and 52 ± 25 g, respectively. We planned prostate biopsy due to high PSA value in 79 of all cases and suspicious DRM in 8 of all cases. First biopsy was performed in 72 of all cases whereas 15 patients underwent second biopsy. PC was detected in 26 (29.9%) patients. PC determined from suspicious locus on MPMRI in 23 of 26 patients and from only systematic 12 core biopsy in the remaining three cases. Only systematic 12 core biopsies were performed in 36 patients who had any suspicious locus on MPMRI, and PC was detected in none of these patients. Sensitivity, specificity, negative predictive value, positive predictive value and accuracy rate of MPMRI-guided TRUS cognitive biopsy on detection of PC were 100%, 59%, 100%, 51% and 71%, respectively.

Conclusion: Pre-biopsy MPMRI may be recommended for evaluation of PC in all suspicious cases, especially in patients who were planned re-biopsy for continuing of PC suspicion despite PC was not detected at initial biopsy.

Keywords: Magnetic resonance imaging, prostate biopsy, prostate cancer, transrectal ultrasound

Giriş

Prostat kanseri (PK) yaşlı erkeklerde en sık tanı konulan kanserdir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) akciğer kanserinden sonra kansere bağlı ölümlerin nedeni olarak ikinci sırada yer almaktadır (1). Özellikle 1980'li yılların sonuna doğru prostat spesifik antijenin (PSA) rutin kullanıma girmesiyle PK insidansında ciddi artış görülmüştür (2).

PK'nin tanısı genellikle şüpheli parmakla rektal muayene (PRM) ve yüksek kan PSA düzeyleri zemininde yapılan transrektal ultrason (TRUS) kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsisi ile konur. Ancak prostattaki tümöral odakların izoekojenitesinden dolayı PK'li olguların yaklaşık %40'ında herhangi bir şüpheli odak görülemez (3). Ayrıca prostattaki malign odakların büyük çoğunluğu TRUS'de hipoekojen görünmesine rağmen bu lezyonlardan alınan biyopsilerde PK'li saptama oranı %7-57 arasındadır (3). Son yıllarda TRUS'nin PK saptamadaki duyarlılığını artırmak için kontrastlı veya renkli doppler görüntülerin de kombine edilmesini öneren çalışmalar yayınlanırsa da günümüzde TRUS, tanı amacıyla çok prostat biyopsisine kılavuzluk etmesi amacıyla kullanılmaktadır (4,5).

Son yıllarda TRUS'nin izoekojen odakları ve prostatın ön kısmında bulunan malign odakları göstermedeki başarısızlığı nedeniyle prostat biyopsisi öncesi multiparametrik manyetik rezonans (MPMR) görüntüleme kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. TRUS kılavuzluğunda sistematik prostat biyopsisi ile MPMR eşliğinde yapılan kognitif biyopsi sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, MPMR ile hedeflenen odaklardan alınan örneklerde kanser saptama oranının sistematik biyopsi ile alınan örneklerle göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlenmiş (sırasıyla %69, %59, p=0,033). Yine aynı çalışmada klinik olarak anlamlı kanser (Gleason grade ≥ 7) saptama oranlarının MPMR kognitif biyopsi grubunda daha yüksek olduğu raporlanmıştır (sırasıyla %67, %52, p<0,001) (6).

Üç tip MPMR prostat biyopsi yöntemi vardır. Bunlar; rutin pratikte en çok kullanılan TRUS biyopsisi öncesinde radyoloğun MPMR görüntülerinin incelediği ve bu görüntüye göre alınan "kognitif (bilişsel) biyopsi", TRUS ile MPMR görüntülerini birleştiren yazılım programlarının kullanıldığı "füzyon biyopsi" ve halen değerlendirilme aşamasında bulunan manyetik rezonans (MR) tüpü aracılığıyla yapılan "in-bore biyopsi" yöntemleridir (6,7).

Bu çalışmada kliniğimizde uygulanan MPMR sonrasında TRUS eşliğinde yapılacak olan kognitif biyopsi yönteminin PK saptamadaki başarısını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ağustos 2013-Mart 2015 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği'nde, PSA değeri $\geq 2,5$ ng/ml ve/veya

PRM'de şüpheli bulgular nedeniyle prostat biyopsisi planlanan 87 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan yapılacak işlemler ile ilgili bilgi verilerek yazılı onam alındı. Seksen yedi hastaya biyopsi öncesinde MPMR ile değerlendirilip sonrasında TRUS eşliğinde kognitif biyopsi yapıldı. Tüm hastalarda sistematik 12 odaklı biyopsi yapılırken, MPMR'de malignite açısından şüpheli odak belirlenen olgularda sistematik biyopsiye ek olarak bu şüpheli odaklardan da en az 2 adet biyopsi örneği alındı. Olguların yaş, PSA düzeyi, PRM bulguları ve daha önce yapılan biyopsi öyküleri değerlendirildi. Tüm hastaların sistematik ve kognitif biyopsi numuneleri ayrı ayrı histopatolojik olarak değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme sonucu PK gelen numunelerin Gleason dereceleri kaydedildi.

Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Transrektal Ultrason Eşliğinde Biyopsi

Tüm hastalar, ilk önce 3 Tesla MR ile T2 ağırlıklı, dinamik kontrastlı ve difüzyon MR görüntüleri olmak üzere 3 sekans kombine edilerek incelendi. T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens, difüzyon ağırlıklı görüntülerde difüzyon kısıtlanması ve dinamik kontrastlı görüntülerde düşük wash-out görülen odaklar malignite açısından anlamlı olarak kabul edildi. Biyopsi öncesinde MPMR görüntüleri kliniğimizde bulunan radyolog tarafından değerlendirilerek sistematik 12 odaklı biyopsiye ek olarak MPMR'de şüpheli odak izlenen hastalardan TRUS (The LOGIQ P5 Portable Ultrasound, GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, ABD) kılavuzluğunda 2 adet kognitif biyopsi alındı. Tüm hastalara biyopsi öncesi aynı protokole göre antibiyotik (oral siprofloksasin ve intramusküler gentamisin) profilaksisi ve lokal anestezi (prilokain) uygulandı. Tüm biyopsiler 18G iğne kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm değerlendirmeler için ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0,05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Olgularımızın ortalama yaşı $61 \pm 13,1$, ortalama PSA değeri $6,55 \pm 3,64$ ng/ml idi. Ortalama prostat boyutu 52 ± 25 gr idi. Olguların 79'unda yüksek PSA, 8'inde ise şüpheli PRM bulguları olması nedeniyle prostat biyopsisi planlandığı belirlendi. Olguların 72'sine ilk kez biyopsi yapıldığı, geriye kalan 15 olgunun ise daha önce biyopsi öyküsünün olduğu öğrenildi. Hastalar MPMR'de şüpheli odak izlenen (51 olgu) ve izlenmeyen (36 olgu) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında yaş, PSA değeri, prostat ağırlığı ve tekrar biyopsi oranı açısından anlamlı fark izlenmedi (Tablo 1).

Tüm olguların 26'sından (%29,9) alınan biyopsi numunelerinin histopatolojik inceleme sonucu PK olduğu görüldü. Histopatolojik değerlendirme sonucu PK olduğu tespit edilen 26 olgunun 23'ünde MPMR'deki şüpheli odaklardan alınan biyopsi örneklerinde PK

Tablo 1. Grupların yaş, prostat spesifik antijen ve tekrar biyopsi özellikleri

	MPMR'de şüpheli odak izlenen (51 olgu)	MPMR'de şüpheli odak izlenmeyen (36 olgu)	p değeri
Yaş	61 \pm 13,1	61,6 \pm 10	>0,05
PSA	6,1 \pm 3,9	7,05 \pm 2,9	>0,05
Prostat ağırlığı	53 \pm 22	49 \pm 24	>0,05
Tekrar biyopsi öyküsü (%)	9 (%17,6)	6 (%16,6)	>0,05

PSA: Prostat spesifik antijen, MPMR: Multiparametrik manyetik rezonans

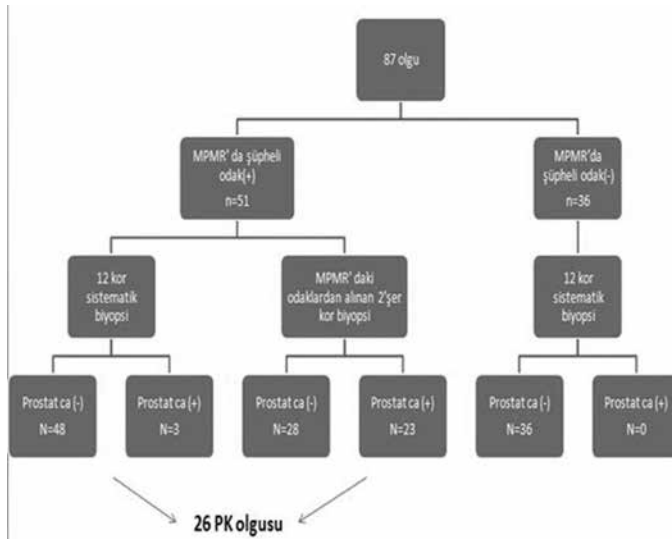
saptanırken, geriye kalan 3 olguda ise MPMR’de izlenen şüpheli odaklardan alınan biyopsi numunelerinde PK saptanmayıp sadece sistematik 12 odaklı numunelerinde PK saptandığı belirlendi (Şekil 1). MPMR’deki şüpheli odaklardan alınan biyopsilerde PK saptanan 23 olgunun 17’sinde ise aynı zamanda sistematik 12 odak biyopsi numunelerinde de PK saptandığı görüldü. MPMR incelemesinde şüpheli odak izlenmeyen 36 hastada yalnızca sistematik 12 odak biyopsi yapıldı ve hiçbirinde PK izlenmedi. MPMR sonrası TRUS eşliğinde yapılan kognitif biyopsinin PK’yi saptamadaki duyarlılığı %100, özgüllüğü %59, negatif prediktif değeri %100, pozitif prediktif değeri %51 ve doğruluk oranının %71 olduğu belirlendi (Tablo 2).

PK saptanan olgular; MPMR’deki şüpheli odaklardan alınan biyopsilerde PK saptanan (23 olgu) ve MPMR’deki şüpheli odaklarda PK saptanmayıp sistematik biyopsilerde PK saptanan (3 olgu) olgular olmak üzere iki gruba ayrıldı. MPMR’de izlenen şüpheli odakların boyutu ortalama $11\pm 4,8$ mm idi. Sadece sistematik biyopsi numunelerinde PK saptanan olgularda MPMR’deki şüpheli odak boyutu ortalama 9 mm (minimum 5-maksimum 12 mm, standart sapma 3,6) iken, MPMR’deki şüpheli odaklardan alınan biyopsilerinde PK saptanan olgulardaki şüpheli odak boyutu 11,3 mm (minimum 5-maksimum 27 mm, standart sapma 5,3) idi. Sadece sistematik biyopsi numunelerinde PK saptanan 3 olgunun tamamı Gleason toplam skoru 6 (3+3) idi. MPMR’deki şüpheli odaklardan alınan biyopsilerinde PK saptanan 23 olgunun ise Gleason toplam skoru ortalama 7,4 (minimum 6-maksimum 10, standart sapma 1,23) olduğu belirlendi.

Tablo 2. Multiparametrik manyetik rezonanstaki şüpheli odaklardan alınan biyopsilerin prostat kanserinin saptamadaki başarısı

	PK (-)	PK (+)
MPMR’de şüpheli odak (-)	36 olgu	0 olgu
MPMR’de şüpheli odak (+)	25 olgu	26 olgu

PK: Prostat kanseri, MPMR: Multiparametrik manyetik rezonans



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

Tartışma

PK'nin tanısı genelde yüksek PSA düzeyi ve anormal PRM bulguları olan hastalara yapılacak olan TRUS eşliğinde prostat biyopsisi ile konulmaktadır. Bilindiği üzere TRUS ile PK'ye ait lezyonların yaklaşık %60'ı hipoeoik, %25'i izoeoik, %15'i ise hiperekoik olarak görünür. PK odaklarının büyük çoğunluğunun hipoeoik olmasına rağmen bu hipoeoik lezyonlardan TRUS eşliğinde alınan biyopsi numunelerinde PK saptama oranı %7 ile %57 arasındadır (5,6,7). TRUS'nin PK saptamadaki yetersizliğinden dolayı başka görüntüleme yöntemlerine gereksinim doğmuştur.

Prostat bezi görüntülemesinde MR görüntüleme, ilk olarak PK evrelemesinde ekstraprostatik yayılımı değerlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır. MR görüntülemenin farklı sekansları kombine edilerek kullanılan MPMR, son yıllarda giderek popüler hale gelerek PK tanısı için yapılacak olan TRUS biyopsisine kılavuzluk amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (8). Özellikle prostat biyopsisi öncesi MPMR kullanılmasının önemi 2012 yılı Avrupa Üroadyoloji Birliği Kılavuzları'nda da vurgulanmıştır (9). Yakın zamanda Garcia Bennett ve ark. (10) yayınladıkları bir çalışmada PSA yüksekliği nedeniyle prostat biyopsisi planlanan 53 hastaya biyopsi öncesi MPMR ile değerlendirilip kognitif biyopsi yapılmış. Elli üç olgunun 29'unda PK saptanırken bu 29 olgunun 26'sında MPMR'de belirlenen şüpheli odaklardan alınan biyopsiler sonucunda PK tanısı konduğunu bildirmişlerdir. Puech ve ark. (7) tarafından 95 hastanın değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise tüm hastalardan 12 kor biyopsi ile MPMR'deki şüpheli odaklardan hedeflenmiş 4 kor biyopsi örneği alınmış. PK saptanan olgularda 12 kor biyopsi ile MPMR ile hedeflenmiş biyopsilerin PK saptamadaki başarıları karşılaştırılmış. On iki kor ile MPMR hedeflenmiş biyopsilerin PK'deki pozitiflik oranları sırasıyla %59 ile %69 olarak saptanmıştır (p=0,033). Ayrıca bu çalışmada klinik olarak anlamlı (3 mm veya daha büyük kanser odağı veya herhangi bir odakta Gleason derece 4 ve üzeri bulunması veya hedeflenmiş biyopsilerde saptanan herhangi büyüklükte kanser odağı bulunması) PK'ye sahip olgular ayrı olarak değerlendirilmiş. Klinik olarak anlamlı PK olgularında 12 kor ile hedeflenmiş biyopsilerin pozitiflik oranlarının sırasıyla %52 ile %67 olduğu belirlenmiştir (p=0,001). Her iki çalışmada TRUS biyopsi öncesi MPMR değerlendirilmesinin önemi vurgulanmıştır. Mevcut çalışmamızda ise PK olduğu tespit edilen 26 olgunun 23'ünde MPMR'deki şüpheli odaklardan alınan biyopsi örneklerinde PK saptanırken, geriye kalan 3 olguda ise sadece sistematik 12 odak numunelerinde PK saptandığı belirlendi. MPMR'de şüpheli odak izlenmeyen 36 olgumuza yalnızca sistematik 12 kadrın biyopsi yaptık ve hiçbirinde PK saptamadık. Çalışmamızda MPMR sonrası TRUS eşliğinde yapılan kognitif biyopsinin PK'yi saptama açısından yüksek duyarlılığa (%100) ve yüksek negatif prediktif değere (%100) sahip olduğunu belirledik.

Yakın zamanda Zhang ve ark. (11) MPMR (difüzyon ağırlıklı görüntüler ile MR spektroskopi kombinasyonu) kılavuzluğunda yapılan TRUS biyopsi ile sistematik 12 kor TRUS biyopsi yöntemlerinin agresif PK'yi belirleme başarılarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada, MPMR kılavuzluğunda yapılan TRUS biyopsisi PK olgularının %65'ini saptarken, sistematik TRUS biyopsi yönteminin ise PK olgularının %36'sını saptadığı

görülmüş. Ayrıca her iki biyopsi yönteminin radikal prostatektomi numune sonuçları ile uyumu açısından karşılaştırıldığında; MPMR kılavuzluğunda yapılan TRUS biyopsinin patoloji sonuçları ile daha uyumlu olduğunu (%89,6'ya karşı %72,9) ve radikal numunelerindeki Gleason skoru arttıkça aradaki uyum farkının MPMR kılavuzluğunda yapılan TRUS biyopsi lehine daha da arttığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızın duyarlılık ve negatif prediktif değerinin bu denli yüksek olmasının sebebi MPMR'de şüpheli odak seçiminde kullandığımız parametrelere bağlı olabilir. Hem T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens, hem difüzyon ağırlıklı görüntülerde difüzyon kısıtlanması olan ve hem de dinamik kontrastlı görüntülerde düşük wash-out izlenen odakları malignite açısından anlamlı olarak kabul ettik. Günümüzde MPMR prostat görüntülemenin yapıldığı birçok merkezde Pi-RADS gibi standart skorlama sistemleri kullanılmaktadır (12,13). Çalışmamızı kısıtlayan en büyük engel herhangi bir skorlama sistemi kullanmamamızdır. Özellikle sadece sistematik biyopsilerde PK saptanan (3 olgu) olguların sayısının az olması nedeniyle kognitif biyopsi ile sistematik biyopsilerin PK saptamadaki başarısını istatistiksel olarak karşılaştırılamaması diğer bir kısıtlayıcı etkidir.

Sonuç olarak MPMR'nin PK tanısındaki duyarlılığının ve negatif prediktif değerinin yüksek olmasından dolayı ilk biyopsisinde PK saptanmayan ancak PK şüphesi devamı nedeniyle tekrar biyopsi planlanan olgular başta olmak üzere tüm PK şüphesi taşıyan olgularda MPMR yapılabiliriyorsa prostat biyopsisi öncesi mutlaka hastaların MPMR ile değerlendirilmesi ve şüpheli odak saptanması halinde en azından kognitif biyopsi yapılması önerilebilir.

Etik

Hasta Onayı: Retrospektif dosya taraması yapıldığı için hasta onamı alınmamıştır, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ömer Gülpınar, Kadir Türkölmez, Konsept: Sümer Baltacı, Eriz Özden, Dizayn: Evren Süer, Mehmet İlker Gökçe, Veri Toplama veya İşleme: Aykut Akıncı, Onur Telli, Analiz veya Yorumlama: Çağatay Göğüş, Nurullah Hamidi, Literatür Arama: Nurullah Hamidi, Onur Telli, Yazan: Nurullah Hamidi.

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. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines. Guidelines on prostate cancer 2014.
2. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2005;55:10-30.
3. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987;317:909-916.
4. Ellis WJ, Brawer MK. The significance of isoechoic prostatic carcinoma. J Urol 1994;152:2304-2307.
5. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, et al. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. Eur Urol 2003;44:21-30.
6. Smeenge M, Mischi M, Laguna Pes MP, et al. Novel contrast-enhanced ultrasound imaging in prostate cancer. World J Urol 2011;29:581-587.
7. Puech P, Rouvière O, Renard-Penna R, et al. Prostate cancer diagnosis: Multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. Radiology 2013;268:461-469.
8. Shimizu T, Nishie A, Ro T, et al. Prostate cancer detection: The value of performing an MRI before a biopsy. Acta Radiol 2009;50:1080-1088.
9. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol 2012;22:746-757.
10. Garcia Bennett J, Conejero Olesti A, Hurtado Salom C, et al. Usefulness of cognitive targeting in multiparametric MRI-guided biopsy to diagnose the dominant lesion in prostate cancer. Radiologia 2015;57:428-433.
11. Zhang J, Xiu J, Dong Y, et al. Magnetic resonance imaging directed biopsy improves the prediction of prostate cancer aggressiveness compared with a 12 core transrectal ultrasound guided prostate biopsy. Mol Med Rep 2014;9:1989-1997.
12. Tewes S, Hueper K, Hartung D, et al. Targeted MRI/TRUS fusion-guided biopsy in men with previous prostate biopsies using a novel registration software and multiparametric MRI PI-RADS scores: First results. World J Urol 2015;33:1707-1714.
13. Bomers JG, Barentsz JO. Standardization of multiparametric prostate MR imaging using PI-RADS. Biomed Res Int 2014;2014:431680.



Transperitoneal Laparoskopik Nefrektomi-İlk Deneyimlerimiz

Transperitoneal Laparoscopic Nephrectomy-Our Initial Experiences

Dr. Ali Rıza Türkoğlu¹, Dr. Soner Çoban¹, Dr. Muhammet Güzelsoy¹, Dr. Tuncay Özgünay¹, Dr. Murat Öztürk¹, Dr. Dursun Ünal¹, Dr. Murat Demirbaş¹, Dr. Hakan Demirci²

¹Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Bursa, Türkiye

²Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Bursa, Türkiye

Öz

Amaç: Kliniğimizde yapılan ilk laparoskopik nefrektomi deneyimlerimizi retrospektif olarak değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde Ocak 2012-Mart 2014 tarihleri arasında 61 laparoskopik nefrektomi ameliyatı yapılmıştır. Hastalar demografik özellikler, operasyon zamanı, kan kaybı, hastanede kalış süresi, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar açısından incelenmiştir.

Bulgular: Non-fonksiyone böbrek nedeniyle 37, böbrekte kitle nedeniyle 23, pelvis renalis tümörü nedeniyle 1 hasta olmak üzere toplam 61 hasta ameliyat edilmiştir. Laparoskopik basit nefrektomi olgularında ortalama ameliyat süresi 153 dakika ve laparoskopik radikal nefrektomi olgularında ortalama ameliyat süresi 188,2 dakikadır. Kanama miktarı ise laparoskopik basit nefrektomide ortalama 170 mL, laparoskopik radikal nefrektomide ise ortalama 172,6 mL'dir. Operasyon sırasında böbrek tümörlü bir hastada majör kanama nedeniyle açığa geçildi. Non-fonksiyone taşlı böbrek nedeniyle laparoskopik basit nefrektomi yapılan 2 hastada postoperatif kanama nedeniyle laparotomi yapıldı. Dört hastaya kan transfüzyonu yapılmıştır. Postoperatif 3 hastada subileus ve 1 hastada intraabdominal apse izlendi. Postoperatif 4 hastada bulantı-kusma ve 2 hastada ateş izlendi. Modifiye Clavien klasifikasyon sistemine göre 9 hastada sınıf I, 5 hastada sınıf II ve 3 hastada sınıf III komplikasyon izlendi.

Sonuç: Laparoskopik nefrektomide deneyim arttıkça hastanede yatış süresi kısalmış ve komplikasyon oranları azalmıştır. Bu nedenle tercih edilebilir bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Laparoskopi, nefrektomi, ilk deneyim, komplikasyon

Summary

Objective: To evaluate the first experiences of laparoscopic nephrectomy operations performed in our clinics.

Materials and Methods: A total of 61 laparoscopic nephrectomy operations were performed in our clinics during the period of January 2012-March 2014. Patients were evaluated with their characteristics of demographic data, duration of operation, amount of bleeding, hospitalization time and complications.

Results: A total of 61 patients were operated of which 37 patients were operated due to non-functioning kidney, 23 patients were suffering from renal mass and there was 1 patient with malignancy of pelvis renalis. While the mean operation time was 153 minutes in laparoscopic simple nephrectomy cases, it was 188.2 minutes in laparoscopic radical nephrectomy cases. The mean blood loss was estimated 170 mL in laparoscopic simple nephrectomy in comparison with 172.6 mL bleeding in laparoscopic radical nephrectomy. A case of renal tumor was complicated with massive bleeding and the operation was continued as open surgery. Two patients with non-functioning kidney and having renal calculi complicated with postoperative bleeding after laparoscopic simple nephrectomy operation and laparotomies were performed. Blood transfusions were indicated in four cases. There were 3 cases of subileus and only one case of intraabdominal abscess. Four patients suffered from nausea and vomiting and two patients complicated with fever in postoperative period. Nine patients had grade I, 5 patients had grade II and 3 patients had grade III complications according to Modified Clavien Classification System.

Conclusion: Considering laparoscopic nephrectomy the more experience gained, the less complications and the shorter hospitalization time were observed. So, it is a preferable operation technique.

Keywords: Laparoscopy, nephrectomy, initial experiences, complication

Giriş

Günümüzde açık cerrahiden laparoskopik cerrahiye yönelim artmıştır. Üroloji'de 1990 yılında Clayman ve ark. (1) tarafından ilk laparoskopik nefrektomi (LN) yapılmıştır. LN günümüzde birçok merkezde hem pediatrik yaş gruplarında hem de benign ve malign böbrek hastalıklarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Yirmi yılı aşkın sürede LN ile açık nefrektomi operasyonu karşılaştırıldığında laparoskopinin daha az ağrılı olması, hastanede kalış süresinin ve nekahat döneminin kısa olması nedeniyle dünyada birçok merkezde nefrektomi ameliyatlarında laparoskopik yaklaşım popüler olmuştur (2).

Günümüzde retroperitoneal, transperitoneal ve el-yardımlı yöntemler LN böbrek ameliyatlarında yaygın olarak kullanılmaktadır (3). Laparoskopik radikal nefrektomi (LRN) ameliyatları ise böbrek tümörlerinde standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir (4). Laparoskopik parsiyel nefrektomi (LPN) açık parsiyel nefrektomiye bir alternatif olarak görülmekte ve Amerika Birleşik Devleti'nde yapılan tüm parsiyel nefrektomilerin %9,6'sını LPN oluşturmaktadır (5). Böbrek toplayıcısının sistemik ürotelyal kanserlerinde ise laparoskopik nefroüretrektomi (LNÜ) standart yaklaşım olarak kullanılır (6). Son 20 yılda baş döndürücü bir hızda üroloji pratiğine giren laparoskopik cerrahinin en büyük dezavantajlarından biri maliyetin yüksek, öğrenme eğrisinin uzun oluşudur.

Bu çalışmada, kliniğimizde non-fonksiyone böbrek, böbrek tümörü ve pelvis renalis tümörü nedeniyle yapılan LN ameliyatlarının sonuçlarını ve komplikasyonlarını geriye dönük olarak değerlendirdik ve ilk deneyimlerimizi paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Üroloji kliniğimizde Ocak 2012-Mart 2014 tarihleri arasında 61 hastaya LN ameliyatı yapılmıştır. Hastaların 37'sine non-fonksiyone böbrek tanısıyla laparoskopik basit nefrektomi (LBN), 23'üne böbrek tümörü tanısıyla LRN ve 1 hastaya pelvis renalis tümörü nedeniyle LNÜ ameliyatı yapılmıştır. Olguların hepsine transperitoneal LN uygulanmıştır.

Hasta seçimi: Üroloji polikliniğine başvuran hastaların yapılan tetkikler sonucunda non-fonksiyone böbrek ve renal kitle tespit edilen hastalara transperitoneal nefrektomi uygulandı. Renal kitle tanısı alan hastalarda TNM (T; primer tümör, N; bölgesel lenf nodu, M; uzak metastaz) sınıflamasına göre evre T1a, T1b, T2a ve T2b gruplarına LN yapıldı. Düzeltilemeyen koagülopati, intestinal obstrüksiyon, abdominal duvar enfeksiyonu, masif hemoperitonium, generalize peritonit, şüpheli maligniteye bağlı asit, morbid obez ve geçirilmiş kapsamlı cerrahi operasyonları olanlara laparoskopik cerrahi yapılmadı.

Geçirilmiş cerrahi öyküsü olan hastaların daha önceki cerrahileri perkütan nefrolitotomi, açık prostatektomi, apendektomi, karşı taraf kolesistektomi, histerektomi gibi laparoskopiye engel olmayacağını düşündüğümüz hastalardı. Ameliyat öncesi hastalardan bilgilendirilmiş onam formları alındı.

Operasyon tekniği: Operasyon öncesi tüm hastalara barsak temizliği yapıldı. Hastalara modifiye (45°-60°) kanat pozisyonu verildi. Göbek altına yaklaşık 1 cm kesi yapıldı, Veres iğnesi ile peritoneal kaviteye girildi ve enjektörle periton içine girildiğinden emin olunduktan sonra 10 mm'lik trokar yerleştirildi. Karbondioksit basıncı ortalama 12-14 mmHg arasında çalışıldı. Göbek trokarından girilen 0-30 derece kamera

yardımı batın içi görüntülenerek umblikus seviyesinden rektus kasının laterale bir adet 5 mm'lik ve bir adet 12 mm'lik trokar girişi yapıldı. Ekartasyonun yetersiz olduğu durumlarda ise genellikle ksifoid altından dördüncü trokar girişi de yapılarak cerrahi sahanın daha iyi değerlendirilmesi sağlandı. Diseksiyon için hem ultrasonik enerji kaynağı (Harmonic-Scalper-Ethicon) hem de termal enerji kaynağı (Ligasure-Covidien) kullanıldı. Ameliyat esnasında renal arter ve ven gibi yapıların için Hemo-Lock klip (Weck Closure Systems; Research Triangle park, NC) kullanıldı. Karbondioksit basıncı 4-6 mmHg basınca düşürüldü kanama kontrolü yapılarak işlem sonlandırıldı. Ameliyat sahasına hemovak dren konuldu. Nefrektomi materyali, vücut dışına endobag veya mini insizyon yardımı ile alındı.

İstatistiksel değerlendirme: Çalışma tanımlayıcı bir araştırma olduğundan ortalama değerler ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Verilerin analizinde SPSS 16,0 paket (Statistical Package for the Social Sciences, Version 16.0 SPSS Inc. Illinois, USA) program kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışma grubunda 38 kadın ve 23 erkek toplam 61 hasta vardı. Erkek hastaların yaş ortalaması 51,2±16,0 ve kadın hastaların yaş ortalaması 48,9±15,9 olarak hesaplandı. Hastaların demografik dağılımı Tablo 1'de gösterilmektedir. LNÜ, tabloda belirtilmedi. Hastalarımızın 13 tanesinde kalp yetmezliği, hipertansiyon, hipertiroidi ve diabetes mellitus gibi sistemik hastalıklar mevcuttu. Laparoskopi yapılan 61 hastanın 8 tanesinde daha önce geçirilmiş batın cerrahisi öyküsü vardı.

LN ameliyatı yapılan hastaların sayısı, operasyon süresi, hastanede kalış süresi, intraoperatif kanama miktarı ve yapılan transfüzyon miktarı Tablo 2'de gösterilmektedir.

Taşlı non-fonksiyone böbrek nedeniyle LBN yapılan 2 hastaya postoperatif kanama nedeniyle laparotomi yapıldı. Her iki hastada da majör kanama ve vasküler yaralanma izlenmedi. LBN yapılan ve intraabdominal apse gelişen 1 hasta medikal tedavi sonrası taburcu edildi. Özellikle daha önce böbrek taşı ameliyatı geçiren 4 hastanın adezyon nedeniyle diseksiyonu zor ve ameliyat süresi uzundu.

LRN yapılan bir hastada vena kava inferior yaralanması oldu laparotomiye geçildi, vena kava inferior onarımı yapılarak 2 ünite kan transfüzyonu ile hasta stabilizasyonu sağlandı.

LBN yapılan 3 hastaya toplam 7 ünite (2, 2, 1 ünite) ve LRN yapılan 1 hastaya (2 ünite) olmak üzere toplam 4 hastaya transfüzyon yapılmıştır. Komplikasyonlarımız MCK'ye göre Tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

	LBN	LRN
Hasta sayısı	37	23
Yaş	43,5±14,6	59,2±13,1
Kadın	23	15
Erkek	14	8
Sağ	19	10
Sol	18	13
Ek hastalıklar	5	10
Geçirilmiş cerrahi	5	3

LBN: Laparoskopik basit nefrektomi, LRN: Laparoskopik radikal nefrektomi

Komplikasyon oranlarımız sınıf I %14,73 (9 hasta), sınıf II %8,18 (5 hasta), sınıf III %4,91 (3 hasta) olup g sınıf IV ve sınıf V komplikasyona rastlanmamıştır. Yüzde 72,18 (44 hasta) hastada hiçbir komplikasyona rastlanmamıştır.

Spesmenin patolojik evrelemesi Tablo 4'te bildirilmiştir. LRN yapılan hastaların patolojik incelemelerinde 2 hasta anjiomyolipom ve 1 hastada benign böbrek kisti olarak rapor edilmiştir. LNÜ yapılan hastanın patolojisi ise yüksek sınıf ürotelyal karsinom gelmiştir. Takip süresi ortalama 15,1 (1-26) ay olup bu süre içerisinde hiçbir hastada lokal veya sistemik metastaza ayrıca port yeri metastazına rastlanmamıştır.

	LBN	LRN	LNÜ
Hasta sayısı	37	23	1
Kanama miktarı	170±85,7 ml	172,6±71 ml	190 ml
Operasyon süresi	153,0±68,0 (65-420) dak.	188,2±48,4 (120-320) dak.	210 dak
Hastane yatış süresi	4,3±1,4 (2-7) gün	4,6±1,9 (2-8) gün	7 gün

LBN: Laparoskopik basit nefrektomi, LRN: Laparoskopik radikal nefrektomi, LNÜ: Laparoskopik nefroüretrektomi

	Sayı	Yüzde
Komplikasyon izlenmeyen olgular	44	72,18
Sınıf 1		
Bulantı-kusma	4	6,55
Ateş	2	3,27
Subileus	3	4,91
Sınıf 2		
Kan transfüzyonu	4	6,55
İntra-abdominal apse	1	1,63
Sınıf 3		
Açık cerrahiye geçiş	3	4,91
Sınıf 4	0	0
Sınıf 5	0	0

Tümör sınıflaması	Hasta sayısı
T1a	6
T1b	8
T2a	3
T2b	2
T3a	1
T3b	0
T3c	0
T4	0

TNM: T; primer tümör, N; bölgesel lenf nodu, M; uzak metastaz

Tartışma

LN, Clayman ve ark. (1) tanımlamasından sonra böbrek ameliyatlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Böbreğin benign ve malign hastalıklarında açık cerrahinin yerini almıştır (7,8). Açık cerrahi ile karşılaştırıldığında daha az kan kaybı, morbidite azlığı, hastanede kalış süresi kısalığı, günlük hayata erken dönüş ve kozmetik açıdan daha iyi sonuçları vardır (9). Cleveland grubundan Steinberg ve ark.'nın (10) LN ve açık nefrektomi karşılaştırması sonuçları da bu yöndedir.

Günümüzde 10 cm ve daha büyük kitlelere deneyimli cerrahlar tarafından güvenle LRN yapılmaktadır. 2000'li yıllarda 8 cm'e kadar böbrek kitlelerinde LRN önerilmekteydi (11). Ayrıca artan cerrahi deneyimler ve teknolojinin gelişmesiyle T2 evre ve daha ileri evre böbrek tümörlerine de laparoskopik yapılabilir. Hemal ve ark. (12) 1998-2006 döneminde ortalama 10 cm çapa sahip 71 açık, 41 LN olgu çalışmasının sonuçlarını laparoskopik lehine yorumlamışlardır (12).

LN'de el yardımcı, transperitoneal, retroperitoneal olmak üzere farklı yöntemler uygulanabilir. Hangi yöntemin seçileceğine, hastanın geçirilmiş cerrahi öyküsüne, vücut kitle indeksine, sistemik hastalığın varlığına, malign kitle var ise kitlenin lokalizasyonuna göre karar verilse de en önemli kriter cerrahın deneyimidir (13). Günümüzde transperitoneal yaklaşım daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Transperitoneal yaklaşımda çalışma alanının geniş olması, manevra alanının daha iyi olması, anatominin daha iyi anlaşılması avantajdır. Fakat renal pediküle ulaşmak için kolonun mobilize edilmesi (paralitik ileus riski artması), postoperatif hastanede kalış süresinin uzunluğu ise dezavantajdır. Retroperitoneal yaklaşımda ise ameliyat süresinin kısa olması, batın içi organlardan uzak çalışıldığı için postoperatif barsak işlevinin daha iyi olması, hastanede kalış süresinin kısa olması avantajdır, ne var ki çalışma alanının darlığı, batın içi organların kolay tanınmaması ve öğrenme eğrisinin uzun olması dezavantajdır (14,15).

Laparoskopinin öğrenme eğrisi uzundur, başlangıç laparoskopik kursu, çalışma kutuları ve demonstratif hayvan çalışmaları sonrası tecrübeli cerrah gözetiminde başlamak gerekir. Kliniğimizden laparoskopik kursuna katılan doktorlar öncülüğünde laparoskopik alanında tecrübeli doktor gözetiminde ilk ameliyatlara başladık. Açık cerrahi ile laparoskopik cerrahi karşılaştırıldığında laparoskopik grup oral beslenme ve günlük aktivitelerine daha erken döner (2). Ayrıca laparoskopik sonrası hastanede kalış süresi daha kısadır. LN yapılan hastaların tamamı postoperatif 1. gün mobilize olmuşlardır.

LRN yapılan hastalar arasında T1a ve anjiomyolipom bulunmasının nedeni renal kitlenin radyolojik olarak ekzofitik kitle görünümlü olmaması, tümör yerleşim yerinin parsiyel nefrektomiye uygun olmamasıdır. Anjiomyolipomlarda ise radyolojik olarak renal kitlenin ayırımının net yapılamaması ve kitlenin büyük olmasıdır.

LN ileri yaş hastalara uygulanabilir. Japonya'da yapılan çalışmada 70 yaş üstü hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı nedeniyle yüksek riskli hasta grubu ile 70 yaş altı hasta grubunun karşılaştırmasında her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (16). Bu çalışmalar doğrultusunda ileri yaş ve sistemik hastalıklar laparoskopik cerrahi için engel teşkil etmemektedir.

Literatür taramasında laparoskopik cerrahi komplikasyonları sınıflamasında ortak bir görüş yoktur. Minör, majör, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar olarak sınıflandırıldığı yayınlar vardır (17). Son zamanlarda tarif edilen MCK yaygın olarak kullanılmaktadır (18,19). Bizde komplikasyonlarımız için MCK kullandık.

Bu sınıflandırmaya göre çalışmamızda en sık görülen sınıf I komplikasyonlar bulantı, ateş ve subileus tablosu toplam 9 hastada (%14,73) izlenmiştir. Genel anestezi altında yapılan ameliyatlarda ilk 24 saat içinde bulantı görülme oranı yaklaşık olarak %30 olarak bildirilmiştir. Bizim hastalarımızda literatürde bildirilen oranlarla uyumlu olarak, bulantı 4 hastada (%6,55) görülmüş anti-emetiklerle tedavi yeterli olmuştur (20). İki hastada ateş izlenmiş ve antipiretiklerle kontrol altına alınmıştır (%3,4). Ateş, ameliyat sonrası ilk 48 saatlik dönemde sık karşılaşılan sorunlardan biridir, genellikle enfeksiyon dışı nedenlerden kaynaklanır (21). Benzer şekilde Binbay ve ark. (22) laparoskopik ürolojik girişimler sonrası ateş görülme oranının %2,2 olarak bildirmişlerdir. Subileus tablosu gelişen hastalarımızda da konservatif yeterli olmuştur.

Çalışmamızda sınıf II komplikasyon olarak 4 hastaya (%6,55) toplam 7 ünite kan transfüzyonu ihtiyacı gerekmiştir. Bu oran farklı klinikler tarafından uygulanan laparoskopik girişimlerde %1,9-13,5 arasında bildirilen oranlarla benzerlik göstermektedir (23,24). Deneyim arttıkça komplikasyon ve transfüzyon oranları azalmaktadır. Bir hastada intraabdominal apse (%1,63) izlendi ve ek cerrahi gerektirmeden antibiyotik ile tedavi edildi.

Çalışmamızda sınıf III olarak sınıflandırılan komplikasyonlar; açık cerrahiye geçiş, umbilikal ve insizyonel hernilerdir. Laparoskopik girişimden açık cerrahiye geçilmesinin en önemli nedenleri hastanın geçirilmiş karın cerrahisi olması, vasküler yaralanma ve cerrahin deneyimidir (24). Çalışmamızda 1 hastada vena kava yaralanması sonucunda, 2 hastada da postoperatif kanama nedeniyle laparotomi yapıldı. Büyük damar yaralanmalarında, hemodinamiğin bozulduğu hastalarda, organ yaralanmalarında, laparoskopik müdahale deneyiminin yetersiz olduğu durumlarda açık cerrahiye tereddütsüz geçilmelidir.

Transperitoneal LN'de komplikasyon oranları %0 ile %33 arasında bildirilmiştir (25,26). Bizim çalışmamızda bu oran MCK'ye göre %27,82'dir. Çalışmamızda sınıf IV ve sınıf V grubu; sepsis, pulmoner emboli, ölüm gibi komplikasyonlara rastlanmamıştır. Komplikasyonların büyük bölümü sınıf I ve sınıf II olarak tespit edilmiştir (toplam 14 hasta %22,18). Majör komplikasyon olarak sayılabilecek sınıf III komplikasyonlarımız ise 3 hasta (%4,91) oranındadır. Uygulanan cerrahi işlem sonucunda, olguların %72,18'inde (44 hasta) herhangi bir komplikasyonla karşılaşmamıştır. Binbay ve ark.'nın (22) verileri de bu yöndedir. Komplikasyonların %53,9'u sınıf I-II, %46,2'i sınıf III-IV bildirmişlerdir (23). Komplikasyon oranlarımız 17 hastanın sınıf I-II toplamı 14 hasta (%82,3), sınıf III-IV ise 3 hastadır (%17,6). Ürolojide Laparoskopik Girişimleri Avrupa Derecelendirme Sistemi (European Scoring System for Laparoscopic Operations in Urology) basit, zor, çok zor ve aşırı zor olarak sınıflandırılmıştır. Sınıf III-IV komplikasyonlarının bizim olgularımızda düşük olmasının nedeni Binbay ve ark.'nın (22) zor, çok zor ve aşırı zor olgularının çok olması, kliniğimizde ise sadece zor olguların olmasına bağlı olabilir (27). Genel olarak komplikasyonlarımız farklı çalışmalarda belirtilen komplikasyon oranları ve literatürle uyumludur.

Literatür taramasında LN, komplikasyonlarının bu sınıflamaya göre değerlendirildiği az sayıda çalışma mevcut olup, giderek daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Bizim çalışmamızın dezavantajı hasta sayısının az ve takip süresinin kısa olmasıdır. Sonuç olarak LN böbreğin benign ve seçilmiş onkolojik hastalıklarında kullanılabilen minimal invaziv bir cerrahi yöntemdir. Laparoskopinin temel prensiplerini ve gelişebilecek muhtemel komplikasyonları bilerek morbidite ve mortalite oranlarını daha aşağılara çekmek mümkün olmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmanın retrospektif dizaynı nedeniyle etik kurul onayı alınmamıştır, Hasta Onayı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ali Rıza Türkoğlu, Soner Çoban, Muhammet Güzelsoy, Dizayn: Ali Rıza Türkoğlu, Soner Çoban, Tuncay Özgünay, Veri Toplama veya İşleme: Ali Rıza Türkoğlu, Muhammet Güzelsoy, Dursun Ünal, Analiz veya Yorumlama: Ali Rıza Türkoğlu, Soner Çoban, Hakan Demirci, Murat Demirbaş, Literatür Arama: Ali Rıza Türkoğlu, Murat Öztürk, Muhammet Güzelsoy, Yazan: Ali Rıza Türkoğlu.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, et al. Laparoscopic nephrectomy: Initial case report. J Urol 1991;146:278-282.
2. Nadu A, Mor Y, Chen J, et al. Laparoscopic nephrectomy; initial experience in Israel with 110 cases. Isr Med Assoc J 2005;7:431-434.
3. Cicco A, Joval A, Hoznek et al. Radikal neprectomy by retroperitoneal laparoscopic app-roach versus open surgery. J Urol 1998;159:154.
4. Wolf JS Jr, Moon TD, Nakada SY. Hand-assisted laparoscopic neprectomy; comparison to standart laparoscopic neprectomy. J Urol 1998;160:22-27.
5. Turna B, Aron M, Gill IS. Expanding indications for laparoscopic partial nephrectomy. Urology 2008;72:481-487.
6. Shalhav AL, Portis AJ, McDougall EM, et al. Laparoscopic neprectomy: A new standard for the surgical management of upper tract transitional cancer. Urol Clin North Am 2000;27:761-773.
7. Chung JH, Lee SW, Lee KS, et al. Safety of en bloc ligation of the renal hilum during laparoscopic nephrectomy for renal cell carcinoma: A randomized controlled trial. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2013;23:489-494.
8. Rassweiler J. Laparoscopic radical prostatectomy is also oncologically safe and effective. BJU Int 2013;112:158.
9. Portis AJ, Yan Y, Landman J, et al. Long-term followup after laparoscopic radical neprectomy. J Urol 2002;167:1257-1262.
10. Steinberg AP, Finelli A, Desai MM, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for large (greater than 7 cm, T2) renal tumors. J Urol 2004;172:2172-2176.
11. Gill IS. Laparoscopic radical nephrectomy for cancer. Urol Clin North Am 2000;27:707-719.
12. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: A long-term prospective comparison. J Urol 2007;177:862-866.
13. Abbou CC, Cicco A, Gasman D et al. Retroperitoneal laparoscopic versus open radical neprectomy. J Urol 1999;161:1776-1780.

14. Leclair MD, Vidal I, Suply E, et al. Retroperitoneal laparoscopic heminephrectomy in duplex kidney in infants and children: A 15-year experience. *Eur Urol* 2009;56:385-389.
15. Kim C, McKay K, Docimo S. Laparoscopic nephrectomy in children: Systemic review of transperitoneal and retroperitoneal approaches. *Urology* 2009;73:280-284.
16. Harano M, Eto M, Yokomizo A, et al. The efficacy of laparoscopic radical nephrectomy for renal cell cancer in the elderly: An oncological outcome analysis. *Int J Urol* 2008;15:577-581.
17. Lin YH, Chung HJ, Lin AT, et al. Complications of pure transperitoneal laparoscopic surgery in urology: The Taipei Veterans General Hospital Experience. *J Chin Med Assoc* 2007;70:481-485.
18. Habuchi T, Terachi T, Mimata H. Evaluation of 2,590 urological laparoscopic procedures under taken by urological surgeon accredited by an endoscopic surgical skill qualification system in urological laparoscopy in Japan. *Surg Endosc* 2012;26:1656-1663.
19. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205-213.
20. Steinbrook RA, Garfield F, Batista SH, Urman RD. Caffeine for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *J Anesthesiol Clin Pharmacol* 2013;29:526-529.
21. Willke A, Tireli M. Postoperatif ateş. *ANKEM Derg* 2009;23:86-88.
22. Binbay M, Yazıcı Ö, Kaba M, ve ark. Ürolojide laparoskopik girişimlerle ilgili istenmeyen yan etkiler: 313 girişimin değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Urology* 2009;35:17-22.
23. Siqueira TM Jr, Kuo RL, Gardner TA, et al. Major complications in 213 laparoscopic nephrectomy cases: The Indianapolis experience. *J Urol* 2002;168:1361-1365.
24. Jha MS, Gupta N, Agrawal S, et al. Single-centre experience of laparoscopic nephrectomy: Impact of learning curve on outcome. *Indian J Urol* 2007;23:253-256.
25. Berglund RK, Gill IS, Babineau D, et al. A prospective comparison of transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy in the extremely obese patient. *BJU Int* 2007;99:871-874.
26. Nadler RB, Loeb S, Clamens JQ, et al. A prospective study of laparoscopic radical nephrectomy for T1 tumors is transperitoneal, retroperitoneal or hand assisted the best approach? *J Urol* 2006;175:1230-1233.
27. Guillonneau B, Abbou CC, Doublet JD, et al. Proposal for a "European Scoring System for Laparoscopic Operations in Urology". *Eur Urol* 2001;40:2-6.



The Optimum Dosage of Prilocaine in Periprostatic Nerve Block During Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy: A New Approach in Dose Calculation

Transrektal Ultrason Klavuzluğunda Yapılan Prostat Biyopsisinde Uygulanan Periprostatik Sinir Blokajında Uygun Prilokain Dozu: Doz Hesaplamada Yeni Bir Yaklaşım

Umut Gönülalan MD¹, Murat Koşan MD¹, Enis Kervancığlu MD², Tufan Çiçek MD¹, Bülent Öztürk MD¹, Hakan Özkardeş MD¹

¹Başkent University Faculty of Medicine, Department of Urology, Konya, Turkey

²Ankara Numune Education and Research Hospital, Clinic of Urology, Ankara, Turkey

Summary

Objective: We aimed to calculate the optimum dose of prilocaine per one mL prostate volume in periprostatic nerve block (PPNB) during transrectal ultrasound (TRUS) guided prostate biopsy (PBx).

Materials and Methods: We retrospectively evaluated the medical records of 83 patients from whom 12 cores TRUS guided PBx were obtained between years 2011 and 2013. Prostatic sizes were evaluated separately as Size 1 (anterior-posterior on the axial plane), Size 2 (transversal), and Size 3 (cranial-caudal on the sagittal plane) for all patients. The visual analog scores (VAS) of the patients during PBx, prostatic volumes, and prilocaine doses per one mL prostate were evaluated. The correlation between VAS of patients during PBx and prostatic volume, the prostatic sizes and prilocaine dosage per one mL prostate was analyzed using Cubic regression test.

Results: It was found that VAS scores of patients were significantly positive correlated with prostatic volume, Size 1, 2 and 3 ($p<0.05$). However, there was a negative significant correlation between VAS and prilocaine dose per one mL prostate volume ($r=-0.402$, $p<0.01$). The dose of 0.1 mL prilocaine infiltration per one mL prostatic tissue in PPNB was the maximum dose that caused a mild and under annoying pain ($VAS<2$) in patients according to cubic regression formula.

Conclusion: Prilocaine dosage, prostatic volume and prostatic sizes (especially anterior-posterior and cranial-caudal) significantly affect VAS scores during TRUS guided PBx. The pain in TRUS guided PBx should be controlled with an optimum dose of prilocaine as 0.1 mL per one mL of prostatic tissue.

Keywords: Pain, prilocaine, prostate, periprostatic nerve block, transrectal ultrasound

Öz

Amaç: Amacımız transrektal ultrason (TRUS) klavuzluğunda yapılan prostat biyopsisinde (PB) uygulanan periprostatik sinir blokajında (PPSB) prostat hacmi başına en uygun prilokain dozunun hesaplanmasıdır.

Gereç ve Yöntem: 2011-2013 yılları arasında 12 kor TRUS klavuzluğunda PB alınan 83 hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük incelendi. Prostat boyutu, aksiyel planda antero-posterior (Boyut 1) ve transvers ölçüm (Boyut 2) ve sagittal planda kraniyo-kaudal ölçüm (Boyut 3) kullanılarak hesaplandı. TRUS-PB esnasındaki visual analog skala (VAS), prostat hacimleri ve 1 ml prostat hacmi başına uygulanan prilokain dozu değerlendirildi. Hastaların VAS ile prostat hacimleri, prostat boyutları ve uygulanan prilokain dozları arasındaki korelasyon Cubic regresyon testi ile hesaplandı.

Bulgular: VAS ile prostat boyut 1, 2, 3 ve prostat hacmi arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon mevcuttur ($p<0,05$). Ancak VAS ile 1 ml prostat hacmi başına prilokain dozu arasında anlamlı olarak negatif korelasyon mevcuttur ($r=-0,402$, $p<0,01$). Kübik regresyon formülüne göre TRUS klavuzluğunda PB sırasında hafif ve rahatsız etmeyen ağrı düzeyi ($VAS<2$) için PPSB sırasında yapılması gereken maksimum prilokain dozu 1 ml prostat hacmi başına 0,1 ml prilokain infiltrasyonudur.

Sonuç: TRUS klavuzluğunda PB sırasında saptanan VAS, prilokain dozu, prostat hacmi ve özellikle antero-posterior ve kraniyo-kaudal prostat boyutlarından anlamlı olarak etkilenmektedir. TURS klavuzluğunda PB esnasındaki ağrı 1 ml prostat dokusu başına 0,1 ml prilokain dozu ile etkin olarak kontrol edilebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ağrı, prilokain, prostat, periprostatik sinir blokajı, transrektal ultrason

Introduction

Prostate cancer (PCa) is one of the most encountered cancers in men in worldwide (1). The transrectal ultrasound (TRUS) guided biopsy of prostate (PBx) is the gold standard method for the diagnosis of PCa (2). The pain and discomfort in patients under this procedure was reported by several studies (3,4). Different local anesthetic techniques for TRUS guided PBx procedure was described due to the pain and discomfort of the patients (5,6,7,8,9,10). Intrarectal lubricant agents, periprostatic nerve blocks (PPNB), intraprostatic anesthesia, caudal or pudendal nerve blocks are some of the techniques described (11). Although it depends on the patient's characteristics and the urologist's experience, PPNB is the most effective and commonly used method in TRUS guided PBx (12). Although several researches were performed for various types and amounts of local anesthetic agents in PPNB (5,6,7,8,9,10), the optimum type and doses of local anesthetic agent is still controversial.

There are some potential complications of PPNB during PBx. The local anesthetic agents have some side effects according to infiltration to circulation during PPNB. Nausea, anxiety and arrhythmias are some of these complications (11). Though, the needle punctures for injection and injected fluid have potential risks for bacterial contamination and urinary tract infection (11). Some authors have reported that the risk of sepsis did not increase with PPNB (13). The injection of local anesthetic agent is a painful procedure for the patient (14). Tüfek et al. (15) reported that the administration of low volume local anesthetic agent decreased the pain during both instillation of local anesthetic agent and biopsy, while there was no complication related to local anesthetic absorption and the procedure.

The reduction of pain during TRUS guided PBx with the lowest complication risk of PPNB is important for urologists. In the present study, we aimed to investigate the optimum dose of prilocaine in PPNB during TRUS guided PBx.

Materials and Methods

We retrospectively evaluated the medical records of patients with TRUS guided PBx due to elevated serum prostate specific antigen (PSA) levels and/or presence of abnormalities in digital rectal examination between years 2011 and 2013 in our center. This study was approved by our University Institutional Review Board (Project No: KA 13/40).

The inclusion criteria of patients in this study were;

- Patients with the first TRUS guided PBx due to elevated serum PSA level and/or presence of abnormalities in digital rectal examination.
- Patients with 12 core TRUS guided PBx.
- The administration of 5 mL prilocaine as the only local anesthetic method during TRUS guided PBx (this method is routinely used in our clinic).

On the other hand, the exclusion criteria of patients were the presence of bleeding diathesis, urinary tract infection, anticoagulant therapy, history of allergy to local anesthetic agents, re-biopsy, different doses or types of local anesthetic agents as lidocaine or bupivacaine and additional local anesthesia during PBx. We retrospectively evaluated the medical records of 165 patients and according to inclusion and exclusion criteria,

83 patients were included in the study. Antibiotic prophylaxis with 500 mg ciprofloxacin were initiated the night before the PBx and continued twice daily for three days after the procedure in all patients. None of the patients was administered fleet enema or oral analgesics before the procedure.

The Technique of Periprostatic Nerve Blocks During Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy and Evaluation of Pain

All procedures were performed by the same urologists (M.K., U.G.) in an outpatient setting. The patient was placed in left lateral decubitus position in all ultrasound evolutions, local anesthesia administration and PBx sections. A Logiq C2 ultrasound device with a transrectal probe (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA) was used to evaluate the prostate and the local anesthetic agent was injected with a 22 gauge, 20 cm Chiba aspiration biopsy needle (Geotek Medical Cooperation, Ankara, Turkey) in all patients. Five mL 2% prilocaine (2.5 mL to each side) was injected just lateral to the junction between the prostate base and seminal vesicle on each side for PPNB. The prostate was examined in transverse and sagittal planes after prilocaine infiltration. Prostatic sizes were evaluated separately as Size 1 (anterior-posterior on the axial plane), Size 2 (transversal), and Size 3 (cranial-caudal on the sagittal plane) in all patients. The ellipsoid formula ($\text{Size 1} \times \text{Size 2} \times \text{Size 3} \times 0.52$) was used in the calculation of prostate volume. Five minutes after prilocaine injection, the PBx was performed in transverse plane using a 12 cores technique (conventional sextant biopsies+6 laterally targeted biopsies in apex, midzone and base of prostate bilaterally) with 18 gauge, 25 cm maxicore automatic biopsy gun needle using a biopsy gun (Geotek Medical Cooperation, Ankara, Turkey). Following the procedure, all patients were evaluated for the level of their pain during the biopsies with a visual analog scale (VAS) from 0 (no pain) to 10 (worst pain) points.

Although all patients were injected 5 mL 2% prilocaine in PPNB, the dosage of 2% prilocaine per 1 mL prostate volume was calculated for each patient (5 mL 2% prilocaine/prostate volume of patient). We evaluated the correlation between VAS of patients during PBx and patient's characteristics, prostatic volumes, the prostatic sizes and the dosage of 2% prilocaine per 1 mL prostate. Also we evaluated the VAS-2% prilocaine dose response graphic.

Statistical Analysis

The data were presented as mean \pm standard deviation. SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) software was used for statistical analysis. The power analysis of the study was calculated by a statistician before the evaluation of patients' medical records. It was found that a case volume with 83 patients had a 85% power analysis. The mean values of patients data was evaluated with descriptive statistical tests. The Spearman's correlation test was used to evaluate the correlation between VAS and 2% prilocaine dosage, prostate sizes and prostate volume. We also used the cubic regression test for the relationship between VAS and 2% prilocaine dosages. The values of $p < 0.05$ were considered as statistically significant.

Results

The medical records of the patients were retrospectively evaluated. The characteristics of patients are presented in Table

1. The pathological findings of patients in PBx were benign prostatic hyperplasia in 59 (71.1%) patients, PCa in 18 (21.7%) patients, high grade prostatic intraepithelial neoplasia in one (1.2%) patient and atypical small acinar proliferation in 5 (6%) patients. According to these results, the main pathological diagnosis was benign prostatic hyperplasia in our patients. PCa was diagnosed in 18 (21.7%) patients. The complications of procedure were observed only in 3 (3.6%) patients. One (1.2%) patient with fever and urinary tract infection was hospitalized one day after the procedure. One (1.2%) patient had a vasovagal syncope and another (1.2%) had transient arrhythmia during the procedure. These two biopsies in these patients were completed after the conservative therapy.

We evaluated the correlation between the VAS during PBx and other variables as prilocaine dosage per 1 mL prostatic tissue and prostatic sizes (Table 2). According to these results, VAS of the patients were significantly positive moderate correlated with prostatic volume, Size 1 and 3. on the other hand, there was a significantly negative moderate correlation between VAS and prilocaine dose per 1 mL prostate ($r=-0.402$, $p<0.01$).

Our results showed that the most powerful correlation was between VAS of the patients and prilocaine dosage per 1 mL prostatic tissue. The graphic of the relationship between VAS and prilocaine dosage is presented in Figure 1. The formula of the graphic was found to be below according to cubic regression test. The dose of 0.1 mL prilocaine infiltration per 1 mL prostatic tissue in PPNB was the maximum dose that caused a mild and under annoying pain ($VAS<2$) in patients with TRUS guided 12 core PBx according to this formula (Figure 1).

Parameters	Mean ± SD
Age (year)	64.8±7.9
PSA (ng/mL)	15.1±18.1
Size 1 (mm)	41.5±10.5
Size 2 (mm)	57±7.9
Size 3 (mm)	53.6±10.3
Prostate volume (ml)	72.2±47.1
VAS	2.3±1.9

PSA: Prostate specific antigen, VAS: Visual analog scale, SD: Standard deviation

Parameters	r value	p value
Age	-0.019	0.86
PSA	+0.187	0.09
Prilocaine dosage	-0.402	<0.01
Size 1	+0.389	<0.01
Size 2	+0.232	0.03
Size 3	+0.328	<0.01
Prostate volume	+0.303	<0.01

PSA: Prostate specific antigen

The formula of VAS-Prilocaine dosage curve: $VAS=4.545-(36.847 \times \text{dosage})+(122.14 \times \text{dosage}^2)-(139.111 \times \text{dosage}^3)$

Discussion

TRUS guided PBx is the main method in the diagnosis of PCa (2). A significant pain was reported by investigators in 30% of the patients (3,4). Pain and discomfort during PBx depend on neuroanatomy of prostate and anal canal. Prostate parenchyma and prostate capsule are more sensitive to pain in comparison with rectal mucosa. The perforation of prostate capsule with biopsy needle mainly generates the pain that is transmitted through the neurovascular bundles. The nerves with sensorial innervations of prostate capsule and stroma pass through the posterolateral border of the prostate capsule at prostatic base (11,16,17,18). Local anesthesia is widely used to reduce the pain and discomfort of patients during TRUS guided PBx (11,19).

There are various types of local anesthesia during PBx such as intrarectal local anesthetic gel, PPNB, intraprostatic anesthesia, pelvic plexus blockade (11,19). The usage of PPNB in the control of pain during PBx was first described by Nash et al. (16). PPNB is the infiltration of local anesthetic agent around the neurovascular bundle of prostate. Several meta-analyses have reported that PPNB is the best method to control the pain during TRUS guided PBx (11,19). Various anesthetic agents as lidocaine, bupivacaine and mepivacaine have been used in PPNB. The most frequently used agent is lidocaine with long duration of action and low incidence of side effects (11). Although Tiong et al. (19) reported that the complications according to biopsy procedure or local anesthetic agents did not increase in patients with PPNB in their meta-analysis, it is well known that the local anesthetic agents have several side effects including arrhythmias, hypotension and anxiety (11). Though it was reported that the incidence of fever, urinary tract infection and hospitalization after TRUS guided PBx are higher in patients with PPNB, it was known that these complications were also common in patients without PPNB (11). On the other hand, Gan et al. (13) reported that PPNB during TRUS guided PBx did not increase the risk of sepsis. Song et al. (20) also reported the incidence of vasovagal syncope was 1%. Turgut et al. (21) reported that systemic lidocaine toxicity had been seen in 2% of patients with PPNB. In this study, we

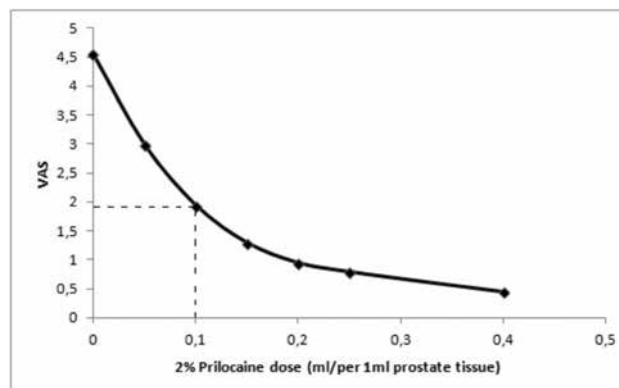


Figure 1. The graphic of visual analog scale scores and prilocaine dosage according to cubic regression test
VAS: Visual analog scale

observed the vasovagal syncope in one (1.2%) patient and transient arrhythmia in one (1.2%) patient. It was needed to hospitalize one (1.2%) patient due to fever and urinary infection in our study.

There are several studies with different type, concentration or dosage of local anesthetic agents in PPNB during TRUS guided PBx (10,15,22,23,24,25). The technique of PPNB was also different in recent studies (8,22,23,26). The most frequently used agent in PPNB was lidocaine with 1-2% concentrations (11,19,22,23). The widely used applications of lidocaine were 5 or 10 mL in several studies (6,8,26). Although it was reported that patients had lower pain during PBx with high volume of local anesthetics in PPNB, the high concentration of local anesthetics in low volumes had better control of pain in PBx (9,15,27). Bupivacaine, ropivacaine and prilocaine are the less frequently used agents in PPNB (5,10). The bilateral angel between the prostate base and seminal vesicle is the most common injection site in PPNB (11). In this study, 5 mL 2% prilocaine (2,5 mL per each side) was used in PPNB and injected the local anesthetic to the angel between the prostate base and seminal vesicle bilaterally.

In a recent review, Loeb et al. (28) presented the prostate volume as another predictor for pain during PBx. Some investigators reported that the prostate volume was not an important risk factor for pain associated with PBx (29). Bastide et al. (29) evaluated the risk factors of pain during PBx in patients without any anesthetic method and reported that the only risk factor for pain was the initial localization of PBx. On the other hand, Giannarini et al. (6) compared the efficiency of combination perianal-intrarectal lidocaine-prilocaine cream and PPNB with the two modalities alone during PBx. They reported that the combination of both anesthetic methods had better pain control during PBx and this effect was higher in patients with larger prostate volume. Patients with larger prostate volume needed more anesthetics during PBx (6). Additionally, Yun et al. (30) showed that patients with prostate volume larger than 40 mL had more pain during and after TRUS guided PBx in comparison with patients with smaller prostate. Eight mL of 1% lidocaine was administered to all patients at both basolateral region of prostate for PPNB in their study (30). In this study, we did not evaluate the patients by dividing into groups according to their prostate volumes. We evaluated the relationship between the VAS of patients during PBx and the sizes of prostate. Prostate volume and the prostatic sizes were positively correlated with VAS of the patients. We found that the anatomical structure of prostate had an impact on the efficiency of PPNB. Anterior-posterior and cranial-caudal sizes of prostate had stronger relationships with VAS in comparison of prostate volume. The increased sizes of prostate might affect the infiltration anesthesia of periprostatic nerve negatively in these patients. It was found that the dosage of prilocaine per 1 mL prostatic tissue was negatively correlated with VAS and the optimum dosage for PBx procedure was 0.1 mL prilocaine per 1 mL prostatic tissue in PPNB. The VAS of the patients with this optimum dosage of prilocaine was under annoying pain (VAS <2) according to dose-response curve in our study.

To the best of our knowledge, this study is the first one to calculate the optimum dosage of local anesthetic agent in PPNB according to prostatic volume. We found that 0.1 mL prilocaine

per 1 mL prostatic tissue in PPNB made the procedure less painful for patients with 12 cores PBx. The optimum dosage for anesthetic agents is important due to avoid the possible side effects of agents and puncture of needle. This study has some limitations according to its retrospectively designed nature. The main limitation of the study was the absence of the VAS of patients during PPNB and post PBx. We only evaluated the VAS of patients during PBx. Another limitation was the usage of single kind of local anesthetic agent prilocaine in our study. The present study showed the relationship between the prostatic volume and the pain during PBx. The importance of this study was the calculation of an optimum dosage of local anesthetic agent in PPNB according to the prostatic volume. We found that the pain during PBx was negatively correlated with the dosage of prilocaine per 1 mL prostatic tissue and positively correlated with prostatic sizes (especially anterior-posterior and cranial-caudal sizes) and volume. The changes in anatomical structure of prostate have an impact on infiltration anesthesia of local anesthetic agents in PPNB. The optimum dosage of prilocaine was 0.1 mL prilocaine per 1 mL prostatic tissue in PPNB for patients with 12 cores PBx. Unfortunately; prospectively designed studies with high caseloads are needed to find the optimum dosages for all local anesthetic agents in PPNB during TRUS guided PBx.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by Başkent University Institutional Review Board (Project No: KA 13/40), Informed Consent: This study was retrospectively designed. All patients have informed consent for transrectal ultrasound guided prostate biopsy and periprostatic nerve blockade. Peer-review: Internal peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Umut Gönülalan, Murat Koşan, Concept: Umut Gönülalan, Murat Koşan, Design: Umut Gönülalan, Murat Koşan, Tufan Çiçek, Bülent Öztürk, Data Collection or Processing: Umut Gönülalan, Murat Koşan, Enis Kervancioğlu, Tufan Çiçek, Analysis or Interpretation: Umut Gönülalan, Murat Koşan, Enis Kervancioğlu, Tufan Çiçek, Hakan Özkardeş, Literature Search: Umut Gönülalan, Writing: Umut Gönülalan, Murat Koşan.

Conflict of Interest: Authors have declared no conflict of interest. Financial Disclosure: This study have no financial support from a person or institution.

References

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
2. Ramey CR, Halpern EJ, Gomella LJ. Ultrasonography and biopsy of the prostate: Prostate biopsy techniques and outcomes. In: Wein AJ, Partin AW, Novick AC, Kavoussi LR, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed, vol 3. Philadelphia: Saunders; 2006. s. 2887-2892.
3. Clements R, Aideyan OU, Griffiths GJ, Peeling WB. Side effects and patient acceptability of transrectal biopsy of the prostate. *Clin Radiol* 1993;47:125-126.
4. Collins GN, Lloyd SN, Hehir M, McKelvie GB. Multiple transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies-true morbidity and patient acceptance. *Br J Urol* 1993;71:460-463.
5. Yurdakul T, Taspınar B, Kilic O, et al. Topical and long acting local

- anesthetic for prostate biopsy: A prospective randomized placebo-controlled study. *Urol Int* 2009;83:151-154.
6. Giannarini G, Autorino R, Valent F, et al. Combination of perianal-intra-rectal lidocaine-prilocaine cream and periprostatic nerve block for pain control during transrectal ultrasound guided prostate biopsy: A randomized controlled trial. *J Urol* 2009;181:585-591.
 7. Cantiello F, Imperatore V, Iannuzzo M, et al. Periprostatic nerve block (PNB) alone vs PNB combined with an anaesthetic-myorelaxant agent cream for prostate biopsy: A prospective, randomized double-arm study. *BJU Int* 2009;103:1195-1198.
 8. Akan H, Yıldız O, Dalva I, Yucesoy C. Comparison of two periprostatic nerve blockade techniques for transrectal ultrasound guided prostate biopsy: Bilateral basal injection and single apical injection. *Urology* 2009;73:23-26.
 9. Ozden E, Yaman O, Göğüs C, et al. The optimum doses of and injection locations for periprostatic nerve blockade for transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: A prospective, randomized, placebo controlled study. *J Urol* 2003;170:2319-2322.
 10. Başar H, Başar MM, Ozcan S, et al. Local anesthesia in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: EMLA cream as a new alternative technique. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39:130-134.
 11. Maccagnano, C, Scattoni V, Roscigno M, et al. Anaesthesia in transrectal prostate biopsy: Which is the most effective technique? *Urol Int* 2011;87:1-13.
 12. Autorino R, De Sio M, Di Lorenzo G, et al. How to decrease pain during transrectal ultrasound guided prostate biopsy: A look at the literature. *J Urol* 2005;174:2091-2097.
 13. Gan VH, Kuo TL, Lee LS, et al. Does periprostatic block increase the transrectal ultrasound (TRUS) biopsy sepsis rate in men with elevated PSA? *Ann Acad Med Singapore* 2013;42:168-172.
 14. Ingber MS, Ibrahim I, Turzewski C, et al. Does periprostatic block reduce pain during transrectal prostate biopsy? A randomized, placebo-controlled, double-blinded study. *Int Urol Nephrol* 2010;42:23-27.
 15. Tüfek I, Akpınar H, Atug F, et al. The impact of local anesthetic volume and concentration on pain during prostate biopsy: A prospective randomized trial. *J Endourol* 2012;26:174-177.
 16. Nash PA, Bruce JE, Indudhara R, Shinohara K. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. *J Urol* 1996;155:607-609.
 17. Shinohara K. Pain: Easing the pain: Local anesthesia for prostate biopsy. *Nat Rev Urol* 2009;6:360-361.
 18. Hollabaugh RS Jr, Dmochowski RR, Steiner MS. Neuroanatomy of the male rhabdosphincter. *Urology* 1997;49:426-434.
 19. Tiong HY, Liew LC, Samuel M, et al. A meta-analysis of local anesthesia for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10:127-136.
 20. Song SH, Kim JK, Song K, et al. Effectiveness of local anesthesia techniques in patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: A prospective randomized study. *Int J Urol* 2006;13:707-710.
 21. Turgut AT, Olçücüoğlu E, Kosar P, et al. Complications and limitations related to periprostatic local anesthesia before TRUS-guided prostate biopsy. *J Clin Ultrasound* 2008;36:67-71.
 22. Addla SK, Adeyoju AA, Wemyss-Holden GD, Neilson D. Local anaesthetic for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: A prospective, randomized, double blind, placebo controlled study. *Eur Urol* 2003;43:441-443.
 23. Obek C, Ozkan B, Tunc B, et al. Comparison of 3 different methods of anesthesia before transrectal prostate biopsy; a prospective randomized trial. *J Urol* 2004;172:502-505.
 24. Von Knobloch R, Weber J, Varga Z, et al. Bilateral fine-needle administered local anesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: A prospective randomised trial. *Eur Urol* 2002;41:508-514.
 25. Mallick S, Humbert M, Braud F, et al. Local anesthesia before transrectal ultrasound guided prostate biopsy: Comparison of 2 methods in a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2004;171:730-733.
 26. Bingqian L, Peihuan L, Yudong W, et al. Intraprostatic local anesthesia with periprostatic nerve block for transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2009;182:479-483.
 27. Berger AP, Ferauscher F, Halpern EJ, et al. Periprostatic administration of local anesthesia during transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Urology* 2003;61:585-588.
 28. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013;64:876-892.
 29. Bastide C, Lechevallier E, Eghazarian C, et al. Tolerance of pain during transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: Risk factors. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003;6:239-241.
 30. Yun TJ, Lee HJ, Kim SH, et al. Prospective analysis on the relation between pain and prostate volume during transrectal prostate biopsy. *Korean J Radiol* 2007;8:231-235.



Evaluation of Role of Inflammatory Markers for the Prediction of Recurrence on Pathologic T1a Clear Cell Renal Cell Cancer Patients

Patolojik T1a Evreli Şeffaf Hücre Renal Hücreli Kansere Hastalarında Nüksü Öngörmede İnflamasyon Belirteçlerinin Rolünün Değerlendirilmesi

Mehmet İlker Gökçe MD¹, Nurullah Hamidi MD¹, Barış Esen MD¹, Semih Tangal MD², Evren Süer MD¹, Sümer Baltacı MD¹

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Urology, Ankara, Turkey

²Ufuk University Faculty of Medicine, Department of Urology, Ankara, Turkey

Summary

Objective: To evaluate the role of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and procalcitonin levels in the prediction of tumor recurrence in stage T1aN0M0 clear cell renal cell carcinoma (RCC).

Materials and Methods: We assessed 400 patients pathologically staged as T1aN0M0 clear cell RCC after radical or partial nephrectomy, in two institutions, between January 2007 and March 2014. Data of demographics, neutrophil and lymphocyte counts, NLR, hs-CRP, procalcitonin levels, tumor size, Fuhrmann nuclear grade and disease recurrence were collected. The primary outcome measure of this study was the evaluation of the relationship between NLR, hs-CRP and procalcitonin levels with recurrence free survival.

Results: The mean age and the mean tumor size of the patients were 56.8±13.1 years and 29.3±7.7 mm, respectively. Mean NLR, hs-CRP and procalcitonin levels were 3.2±2.6, 0.822±0.404 mg/L and 0.088±0.05 ng/mL, respectively. Fuhrmann Grade 1-2 and Fuhrmann Grade 3-4 tumor were observed in 76% and 24% of total patients, respectively. The mean follow up of the patient was 32.8 months. Totally tumor recurrence was detected in 5 patients. The receiver-operating characteristic analysis revealed cut off values of 4.50 for the NLR, 0.655 mg/L for hs-CRP and 0.078 ng/mL for and procalcitonin levels. In the multivariate analysis, the Fuhrmann grade 3-4 (p=0.017) and NLR values ≥4.50 (p=0.025) were detected to be associated with increased risk of recurrence.

Conclusions: High preoperative NLR value may be associated with increased risk of recurrence in stage pathologic T1a RCC patients. Studies with longer duration of follow up, prospective and larger populations are needed.

Keywords: Neutrophil-lymphocyte ratio, renal cell cancer, procalcitonin

Öz

Amaç: Evre T1aN0M0 şeffaf hücreli renal hücreli karsinom (RHK) hastalarında nüksü öngörmede Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (yd-CRP) ve prokalsitonin düzeylerinin rolünün değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2007-Mayıs 2014 tarihleri arasında, 2 merkezde, radikal ya da parsiyel nefrektomi sonrasında patolojik olarak T1aN0M0 olarak evrelendirilen 400 hasta değerlendirildi. Demografik bilgiler, nötrofil ve lenfosit sayıları, NLO, yd-CRP, prokalsitonin seviyeleri, tümör boyutu, Fuhrmann dereceleri ve hastalık nüksü ile ilgili bilgiler toplandı. Bu çalışmada birincil sonuç nüksüz sağkalım ile NLO, yd-CRP ve prokalsitonin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi idi.

Bulgular: Ortalama yaş ve ortalama sağ kalım sırası ile 56,8±13,1 yıl ve 29,3±7,7 mm olarak bulundu. Ortalama NLO, yd-CRP ve prokalsitonin değerleri sırası ile 3,2±2,6; 0,822±0,404 mg/L ve 0,088±0,05 ng/ml olarak bulundu. Hastaların %76'sında Fuhrmann derece 1-2, %24'ünde ise Fuhrmann derece 3-4 tümör izlendi. Ortalama takip süresi 42,8 ay idi. Toplamda 5 hastada tümör nüksü saptandı. Alıcı işletim karakteristiği analizi [Receiver operating characteristic (ROC)] ile NLO için 4,5, yd-CRP için 0,655 mg/L ve prokalsitonin için 0,078 değerlerini eşik değer olarak bulundu. Çok değişkenli analizde, Fuhrmann derecenin 3-4 olması (p=0,017) ve NLO'nun 4,5'in üzerinde olması (p=0,025) artmış nüks riski ile ilişkili olduğu saptandı.

Sonuç: Evre T1a RHK hastalarında operasyon öncesi yüksek NLO değerleri, artmış nüks riski ile ilişkili olabilir. Bu konuda daha uzun takip süresi ve daha geniş hasta sayısına sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil-lenfosit oranı, renal hücreli kanser, prokalsitonin

Introduction

Renal cell carcinomas (RCC) present 2-3% of all cancers in adults and their annual incidence has increased in the last two decades, worldwide (1). The number of renal tumors diagnosed incidentally has increased recently due to the widespread use of non-invasive radiological imaging techniques for diagnosis of abdominal pathologies and this also leads to increased detection of smaller and lower stage renal tumors (2).

For the treatment of small renal masses, partial nephrectomy is currently accepted as the standard treatment. However, 20-30% of the localized RCC cases were shown to develop metastasis despite successful treatment. Therefore new clinical prognostic factors should be constituted in addition to already known prognostic factors like tumor T stage and tumor nuclear grade, which are not entirely reliable (3).

The association of systemic inflammation and carcinogenesis has been studied for many cancer types including RCC (4,5,6,7,8). Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) has been studied as a marker of inflammation and its role in determination of prognosis of RCC has been verified recently (8,9). Besides, high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and procalcitonin are the two other inflammatory markers associated with poorer prognosis in patients with RCC (10,11,12,13). However in these studies, stage T1-4 RCC patients were involved and none of the existing studies focused on small renal masses of T1a stage.

In this study it was aimed to identify the role of NLR in the prediction of recurrence following radical or partial nephrectomy in stage T1aN0M0 clear cell RCC patients.

Materials and Methods

Patients underwent radical or partial nephrectomy for clear cell RCC in two clinics between January 2009 and March 2014 and stage pathologic T1aN0M0 disease, with at least 12 months of follow up were included in the study. Preoperative staging was performed by thoraco-abdominal CT and systematic lymph node dissection was done in case of radiologically detected lymphadenopathy or observed during surgery. Patients with pathologically positive lymph nodes were excluded from the study. Pathological examination revealed pathologic T stage, tumor grade and histological cell type. Tumors were staged according to the 2009 tumor, node, metastasis (TNM) criteria. Fuhrmann criteria are used for tumor grading (14).

Exclusion Criteria

Patients with a history of inflammatory disease that may modify the levels of inflammatory markers, clinical suspicion or laboratory signs of bacterial or viral infection, patients with history of chemotherapy, radiation therapy or any history of either, or use of anti-inflammatory drugs or systemic steroids were excluded from the study.

Data of the patients were collected from the medical records and included: age, gender, neutrophil and lymphocyte counts, NLR (NLR was calculated by dividing the absolute neutrophil count by the absolute lymphocyte count), hs-CRP measured (1-3 days before surgery), procalcitonin levels (measured 1-3 days before surgery), tumor size, Fuhrmann nuclear grade and disease recurrence. The primary outcome measure was the association of NLR, hs-CRP and procalcitonin levels with recurrence free survival. During the follow up all patients were evaluated with

blood tests, chest x-ray at third month postoperatively and abdomen computerized tomography was performed at sixth month postoperatively and repeated at 6 months interval up to 2 years and continued annually thereafter.

Statistical Analysis

Normal distribution of the data was investigated by the Kolmogorov-Smirnov test and the data were expressed as the mean \pm standard deviation. Recurrence-free survival time was calculated from the date of nephrectomy to the date of radiological detection of recurrence. The cut off value for NLR, hs-CRP and procalcitonin levels for presence of recurrence was determined by receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis. Further analysis was performed with dichotomous grouping of the population based on the cut off values determined from the ROC analysis. Survival curves were generated by the Kaplan-Meier method. Univariate survival analysis was performed with the log rank test. Multivariate analysis was performed using Cox regression analysis. For the statistical significance p values <0.05 was accepted. All statistical analyses were performed with SPSS version 16.0 (Chicago, Illinois).

Results

Totally 400 patients met the eligibility criteria for analysis and involved in the study. The mean age of the patients was 56.8 ± 13.1 years. Two hundred sixty-eight patients (67%) were males and 132 patients (33%) were females. The mean tumor size was 29.3 ± 7.7 mm. The mean NLR, hs-CRP and procalcitonin levels were 3.2 ± 2.6 , 0.822 ± 0.404 mg/L and 0.088 ± 0.05 ng/mL, respectively. Fuhrmann Grade 1-2 tumor was observed in 304 patients (76%) and Fuhrmann Grade 3-4 tumor was observed in 96 patients (24%). Totally tumor recurrence was detected in 15 patients. The average duration of follow up of the population was 32.8 months.

The ROC analysis revealed cut off values of 4.50 (sensitivity 80.4%, specificity 77.1%), 0.655 mg/L (sensitivity 74.5%, specificity 80.3%) and 0.078 ng/mL (sensitivity 75.8%, specificity 79.3%) for the NLR, hs-CRP and procalcitonin levels, respectively.

The Kaplan-Meier analysis revealed that having tumor grade 3-4 ($p=0.001$) and having $NLR \geq 4.50$ ($p=0.001$) were the only parameters associated with increased risk of recurrence. Kaplan-Meier curves are presented in Figure 1 and 2. Age, gender, tumor size, hs-CRP level and procalcitonin level were not found to be associated with increased risk of recurrence. The results of univariate analysis are summarized in Table 1. In the multivariate analysis, the tumor grade (HR: 2.547, 95% CI: 1.455-6.023, $p=0.017$) and NLR (HR: 1.883, 95% CI: 1.228-3.177, $p=0.025$) were again found to be associated with increased risk of recurrence.

Discussion

Systemic inflammation has a significant role in cancer development and progression (15). Markers of systemic inflammation have been studied in various cancer types including the RCC (4-8). CRP, procalcitonin and NLR are the commonly used markers of systemic inflammation. These markers are also shown to have correlation with other prognostic factors such as tumor stage and grade (16).

The association between increased NLR and recurrence is complex and remains to be elucidated. Neutrophilia is associated with systemic inflammation and lymphopenia is a marker of immune deficiency. Therefore, proposing NLR as a prognostic marker for RCC patients seems particularly noteworthy. One of the main characteristics of RCC is the response to immunotherapy (17). Cytokines were the main therapy for advanced RCC until the targeted therapy era. The hypotheses for the prognostic role of NLR are immunologic deficiency which may be demonstrated by low lymphocytes and inflammation with neutrophilia. NLR

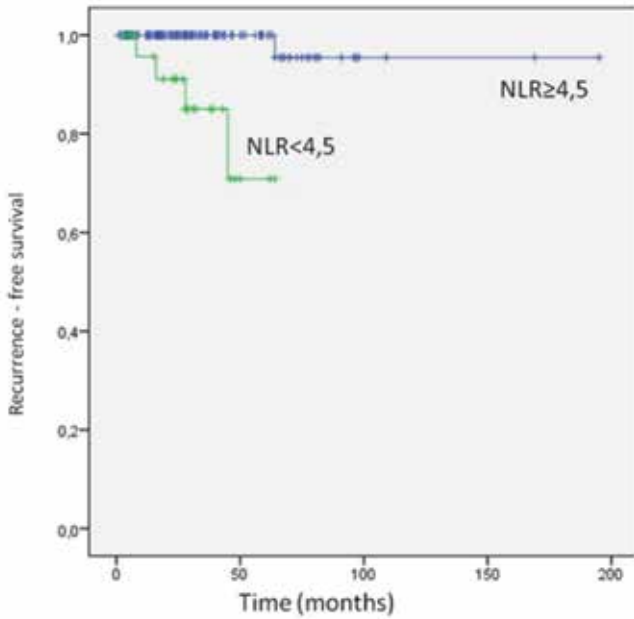


Figure 1. Kaplan-Meier curves of the recurrence free survival rates with regard to neutrophil to lymphocyte ratio (NLR)

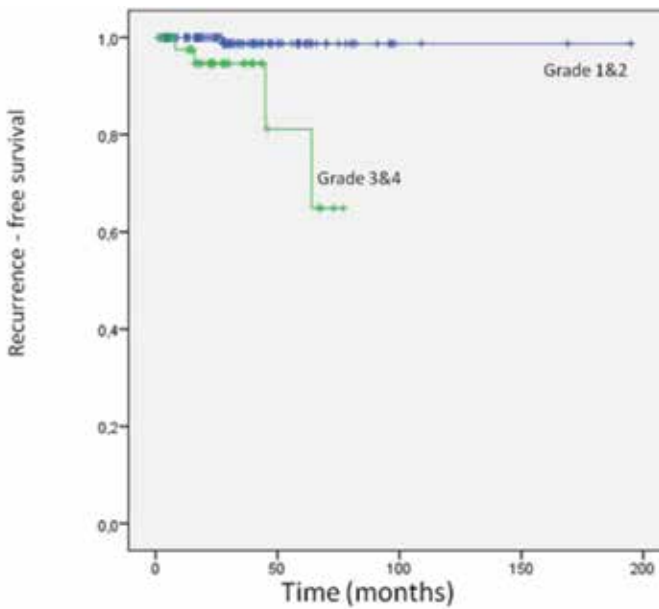


Figure 2. Kaplan-Meier curves of the recurrence free survival rates with regard to Fuhrmann grades

for determination of risk of recurrence has been previously studied by Ohno et al. (8). In their study, the authors evaluated the role of NLR on development of recurrence. They found that the recurrence free survival rate in patients with a NLR of less than 2.7 was 93.7% at 5 years and this was significantly higher than the patients with a ratio of 2.7 or greater 77.9%. They also reported that increased preoperative NLR together with the tumor stage was an independent risk factor for the development of recurrence. However, their study population included patients with stage T1-4 and subpopulation of low stage tumors that we are diagnosed more frequently recently were not evaluated separately. Recently de Martino et al. (18) published their data for T1-3N0M0 patients. They have demonstrated 15% increase for each 1 point of increase in the ratio of NLR. Similar to our study, they found high grade and NLR as an independent prognostic marker. Distinctly, Pichler et al. (19) did not demonstrate NLR as a prognostic marker for over cancer specific or metastasis free survival. Only overall survival was related to high NLR and they commented on a possible role for NLR to predict severe cardiovascular and other comorbidities in these patients.

Our study population consists of only clinical T1a tumors. The cut-off value of NLR was 4.5 for our study, which seems to be higher than previous studies. There were 15 recurrences in our cohort and 12 of these patients had NLR > 4.5. The main reason for the higher cut-off value may be the excellent prognosis of clinical T1a patients with low recurrence rates, more significant inflammation and immune deficiency to provide a favorable microenvironment for tumor invasion and metastasis. Previous studies mostly included advanced RCC patients and investigated the role of NLR as a biomarker. According to a very recent meta-analysis which included localized and advanced RCC patients, NLR was found as an independent prognostic marker for patients with RCC. They also demonstrated the prognostic role of NLR at localized RCC patients and proposed NLR for prognostic stratification as a biomarker which is simple, robust and convenient (20). The main point of our study was surveillance following surgery for clinical T1a patients. The European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma recommend a follow-up based on patient's risk factors and type of treatment and gave an infrequent role for imaging modalities for low risk patients (21). We think that in patients with high NLR we should perform an elaborate follow-up.

Table 1. Results of univariate analysis for tumor recurrence			
	OR	95% CI	p
Age	1.066	0.455-1.856	0.844
Gender	1.147	0.792-2.889	0.814
Size	1.399	0.680-3.102	0.428
Fuhrmann Grade 3&4	2.733	1.121-5.822	0.001*
NLR (cut off: 4,50)	1.934	1.078-2.544	0.001*
Hs-CRP (cut off: 0.655 mg/L)	1.225	0.556-2.487	0.788
Procalcitonin (cut off: 0.078 ng/mL)	1.266	0.603-2.655	0.781

*Statistically significant
 NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio, Hs-CRP: High sensitive-C-Reactive protein

The role of CRP was studied previously and conflicting results were demonstrated. Prognostic significance of high CRP levels were shown in some studies (22,23). In the study of Ohno et al. (8) CRP was not shown to be an independent prognostic factor for the development of recurrence. Similarly in our population of T1 RCC patients, hs-CRP measurements were not found to predict development of recurrences. However, there are only 15 patients with developed recurrences in our population and therefore the results should be evaluated with caution. Although CRP is a more accepted biomarker for RCC patients, our outcomes showed NLR as a better biomarker for low stage RCC.

Most important drawback of our study was the retrospective nature and relatively low duration of follow-up. Besides, disease recurrence was observed in only 15 patients, as this is population of low risk for development of recurrence. Therefore the results should be evaluated with caution and further studies with larger population longer duration of follow up is needed. In conclusion, preoperative elevation of measurement of NLR has been found to be associated with increased risk of recurrence in stage pathological T1a RCC patients. As a widely available biomarker the clinicians may utilize NLR to adjust their management for low risk RCC. Studies with longer duration of follow up, prospective and larger populations are needed.

Ethics

Ethics Committee Approval: Retrospective study, Informed. Consent: Retrospective study. Peer-review: Internal peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Semih Tangal, Evren Süer, Concept: Sümer Baltacı, Design: Evren Süer, Data Collection or Processing: Barış Esen, Analysis or Interpretation: Mehmet İlker Gökçe, Nurullah Hamidi, Literature Search: Nurullah Hamidi, Writing: Mehmet İlker Gökçe.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004;93:88-96.
2. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Renal cell carcinoma: Prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2000;16:426-430.
3. Shuch BM, Lam JS, Belldegrun AS, Figlin RA. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2006;33:563-575.
4. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005;91:181-184.
5. Ubukata H, Motohashi G, Tabuchi T, et al. Evaluations of interferon- γ /interleukin-4 ratio and neutrophil/lymphocyte ratio as prognostic indicators in gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2010;102:742-747.
6. Cho H, Hur HW, Kim SW, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58:15-23.
7. Kao SC, Pavlakis N, Harvie R, et al. High blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is an indicator of poor prognosis in malignant mesothelioma patients undergoing systemic therapy. *Clin Cancer Res* 2010;16:5805-5813.
8. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with non metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2010;184:873-878.
9. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, et al. Follow up of neutrophil-to-lymphocyte ratio and recurrence of clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2012;187:411-417.
10. Komai Y, Saito K, Sakai K, Morimoto S. Increased preoperative serum C-reactive protein level predicts a poor prognosis in patients with localized renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007;99:77-80.
11. Ito K, Asano T, Yoshii H, et al. Impact of thrombocytosis and C-reactive protein elevation on the prognosis for patients with renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2006;13:1365-1370.
12. Giovannella L, Verburg FA, Imperiali M, et al. Comparison of serum calcitonin and procalcitonin in detecting medullary thyroid carcinoma among patients with thyroid nodules. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1477-1481.
13. Walter MA, Meier C, Radimerski T, et al. Procalcitonin levels predict clinical course and progression-free survival in patients with medullary thyroid cancer. *Cancer* 2010;116:31-40.
14. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:655-663.
15. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454:436-444.
16. Hamidi N, Gökçe MI, Süer E, Baltacı S. Evaluation of increased preoperative serum high sensitive C-reactive protein and procalcitonin levels on grade and stage of clear cell renal cell carcinoma. *Clin Nephrol* 2015;83:225-230.
17. Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncological practice: Review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. *Oncologist* 2001;6:34-55.
18. de Martino M, Pantuck AJ, Hofbauer S, et al. Prognostic impact of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in localized non clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2013;190:1999-2004.
19. Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, et al. Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer* 2013;108:901-907.
20. Hu K, Lou L, Ye J, Zhang S. Prognostic role of the neutrophil lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: A meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5:e006404.
21. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 Update. *Eur Urol* 2015;67:913-924.
22. Casamassima A, Picciariello M, Quaranta M, et al. C-reactive protein: A biomarker of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with subcutaneous interleukin-2 based immunotherapy. *J*



Kas İnvaze Mesane Kanserinin Perivezikal İnvazyonunda Radyolojinin Rolü

The Role of Radiology in Perivesical Invasion of Muscle-Invasive Bladder Cancer

Dr. İbrahim İlker Öz¹, Dr. Aydın Mungan²

¹Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

²Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Öz

Mesane kanseri üriner sistemin en sık görülen kanseridir. Mesane kanserlerinin yaklaşık %30'u tanıda kas invaze mesane kanseridir (KİMK) ve invazyon derinliği ile birlikte metastaz varlığı sağkalımla direkt ilişkilidir. KİMK hastalarında kemoterapi ve radyoterapi ile multimodal mesane koruyucu tedaviler, radikal sistektomi ile karşılaştırılabilir düzeyde sağkalım oranları ortaya koymaktadır. Bu nedenle doğru ve güvenilir evrelendirme, mesane kanserinde en uygun tedavinin seçiminde büyük önem taşımaktadır. KİMK'lerinin evrelendirmesinde abdominal ve pelvik bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme ile birlikte kontrastsız toraks BT yapılmasını önerilmektedir. Bu derlemenin amacı KİMK'nin evrelemesinde perivezikal invazyonu göstermede görüntüleme yöntemlerini ve klinik kullanımlarını değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, tümör evrelemesi, tıbbi görüntüleme

Summary

Bladder cancer is the most common cancer of the urinary tract. At the initial diagnosis of bladder cancer, approximately 30% of the cases are diagnosed as muscle-invasive bladder cancer (MIBC). Metastases and depth of invasion are directly related to survival. In patients with MIBC, multimodal bladder-sparing treatments with chemotherapy and radiotherapy reveal comparable survival rates with radical cystectomy. Therefore, accurate and reliable staging of bladder cancer is of paramount importance in choosing the most appropriate treatment method. In patients with confirmed MIBC, computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging of abdomen and pelvis and the unenhanced CT of the chest is recommended for the optimal staging. The aim of this review was to evaluate imaging of perivesical invasion in MIBC and their clinical usage.

Keywords: Bladder cancer, tumor staging, medical imaging

Giriş

Mesane kanseri üriner sistemin en sık görülen kanseri olup, tüm kanserler arasında dokuzuncu sıradadır (1). Yetmiş beş yaşına kadar mesane kanseri gelişme olasılığı erkekler için %2-4, kadınlar için %0,5-1'dir (2). Nüfustaki yaşlanmanın getirdiği doğal sonuçlardan birisi de mesane kanserinin görülme sıklığındaki artıştır. Mesane kanserlerinin yaklaşık %30'u ilk saptandığında kas dokusuna invazedir ve invazyon derinliği ile birlikte metastaz varlığı sağkalımla direkt ilişkilidir (1,3).

Kas invaze mesane kanserleri (KİMK) için standart tedavi radikal sistektomi ve genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonudur. Bununla birlikte radikal sistektomi genellikle anlamlı morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Son yıllarda seçilmiş KİMK hasta gruplarında yapılan kemoterapi ve radyoterapi ile multimodal mesane koruyucu tedaviler, radikal sistektomi ile karşılaştırılabilir düzeyde sağkalım oranları ortaya koymaktadır (4,5). Bu nedenle doğru ve güvenilir evrelendirme, mesane kanserinde en uygun tedavinin seçiminde büyük önem taşımaktadır.

Mesane kanserlerinde tümörün perivezikal dokuya yayılım seviyesi The American Joint Committee'nin 2010 yılı tümör-lenf nodu-metastaz sınıflamasına göre T3a (mikroskopik perivezikal yağ invazyonu) ve T3b (makroskopik perivezikal yağ invazyonu) alt grupları ile değerlendirilmektedir (6). KİMK'de görüntüleme yöntemleri tanısız ve evreleme için ayrı ayrı incelenmelidir. Mesane kanserli hastaların %85'inde ağrısız mikroskopik veya makroskopik hematüri mevcuttur ve hematüri kaynağının araştırılması hedeflendiğinde kullanılan görüntüleme yöntem ve bulguları, bilinen bir KİMK'nin evrelemesinden tamamen farklıdır. Mesane kanseri tanısı genellikle sistoskopi ya da üriner sistem ultrasonografi incelemesi ile konur. Ayrıca ürolojik olmayan nedenlerle yapılan pelvisin kesitsel görüntülemeleri sırasında insidental olarak da bulunabilir. Mesane kanseri tanısında kullanılan diğer görüntüleme yöntemleri ise bilgisayarlı tomografi (BT) ve BT ürografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve MR ürografi, BT ile birlikte MR sanal sistoskopi. Pozitron emisyon tomografi-BT (PET-BT) mesane kanseri tanısında yeri yoktur.

Evreleme için yapılan görüntüleme yöntemlerinin esas amacı, T3b veya daha yüksek evredeki hastalığı ve özellikle lokal olmak üzere lenf nodu metastazlarını tespit etmektir (1,7). Günümüzde hem The National Comprehensive Cancer Network hem de European Association of Urology (EAU) kılavuzu KİMK'lerinin ilk evrelendirmesinde abdominal ve pelvik BT veya MRG ile birlikte kontrastsız toraks BT yapılmasını önermektedir (1,8). Ayrıca EAU kılavuzu evrelemede üst üriner sistemin de tam olarak incelenebilmesi için boşaltım fazında BT ürografi yapılmasını önermektedir (1).

Bu derlemenin amacı KİMK evrelemede, perivezikal invazyonu göstermede görüntüleme yöntemlerini ve klinik kullanımlarını değerlendirmek ve gelişen görüntüleme yöntemlerinin avantaj ve dezavantajlarını tartışmaktır.

Bilgisayarlı Tomografi

Mesane duvarının katmanlarının görüntülenmesi mesane kanserinin lokal evrelemesi için önemlidir ancak BT'nin bu ayrımı net olarak gösterememesi en büyük dezavantajdır. Bununla birlikte perivezikal yağ dokuya (T3b) ve komşu organlara invazyonu tespit etmede yararlıdır (1). Aksiyel BT görüntüleri mesane tabanını ve kubbe düzeyini göstermekte yetersizdir. Ancak BT'deki teknolojik gelişmelerin sonucunda multiplanar görüntüler elde edilebilmekte ve bu sınırlama ortadan kalkmaktadır. İdeal bir BT görüntülemesi için mesane dolu olmalıdır, bu lezyonun tanısında duyarlılığı artırır, aynı zamanda doğru evrelendirmeye olanak sağlar. Evreleme için yapılacak BT görüntülemesi, intravenöz kontrast madde verilerek yapılmalı ve kontrast madde mesaneye ulaşmadan nefrografik fazda gerçekleştirilmelidir. Pyelografik fazda kontrast maddenin, mesane içerisindeki jet akıma bağlı olarak lezyonu taklit edebileceği ya da saklayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kontrastlı BT incelemesinde, yağ dokuda atenüasyon artışı, lineer infiltrasyonlar ve tümör ile perivezikal yağ doku arasındaki düzensizlik, tümörün perivezikal yağ dokuya invaze (T3b) olduğunu gösterir (Şekil 1, 2). Transüretral rezeksiyon (TUR) sonrası ödem ve enflasyona bağlı fokal duvar kalınlaşması ve perivezikal yağ dokuda çizgilenmeler tümörü ve derin invazyonu taklit ederek yanlış evrelendirmeye sebep olabilir. Bu nedenle ideal BT incelemesi TUR'dan en az 7 gün sonra yapılmalıdır (9). Kim ve ark.'nın (10) çalışmasında, evreleme amaçlı BT incelemesi yapılan 67 hastada perivezikal yağ doku invazyonunun %89 duyarlılık ve %95 özgüllükle saptandığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada BT incelemesi ile TUR arasındaki sürenin en az 7 gün olduğu 44 hastada, BT'nin perivezikal invazyon tanısındaki duyarlılığı %92 ve özgüllüğü %98 olarak yayınlanmıştır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRC'nin yüksek yumuşak doku çözünürlüğü ile mesane duvarının katmanlarının görüntülenmesindeki becerisi BT'ye göre en önemli üstünlüğüdür. Bununla birlikte uzaysal çözünürlüğü BT'ye göre düşüktür. Mesanenin değerlendirilmesi için gerekli olan yüksek uzaysal çözünürlük, ince kesit (3 mm) ve geniş bir matriks, faz sıralı yüzeyel koil kullanımı ile sağlanabilir (11). Ayrıca multiplanar görüntüler, mesane kubbesi ve tabanında yerleşen lezyonların tanı ve evrelemesini kolaylaştırır. MRG'de,

BT ile benzer şekilde optimal değerlendirme için mesanenin dolu olması gereklidir. Yeterince dolu olmayan mesanede tümörün tanısı, aşırı dolu mesanede ise yağ dokuya uygulanan kompresyonun artması ile perivezikal yağ doku invazyonunun saptanmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle incelemeden 2 saat önce hastanın mesanesini boşaltması önerilir (11).

Konvansiyonel MRG'nin temel sekanslarını yağ baskısız T1 ağırlıklı görüntüler ve yağ baskılı ve baskısız T2 ağırlıklı görüntüler oluşturur. Multiplanar anatomik görüntü sekanslarına eklenen difüzyon ağırlıklı MRG (DA-MRG) ve dinamik kontrastlı MRG (DK-MRG) ile oluşturulan multiparametrik MRG ile tümörün morfolojik yapısıyla birlikte fonksiyonel doku karakteri de değerlendirilebilmektedir. Günümüzde lokal evrelemede multiparametrik MRG önerilmektedir (11).

Morfolojik değerlendirmede T1 ağırlıklı görüntüler, perivezikal yağ invazyonunun, lenf nodu tutulumunun ve kemik metastazlarının belirlenmesi için ideal sekansdır (Şekil 3a). Ancak T1 ağırlıklı görüntülerin dezavantajı tümör ile mesane duvarının benzer sinyal karakterine sahip olmasından dolayı birbirinden ayırt edilememesidir (8). T2 ağırlıklı görüntüler tümör derinliğinin değerlendirilmesi, tümörün fibrozisten ayrılması, çevre organ invazyonunun ve kemik iliği metastazlarının saptanması için uygun sekanslardır (Şekil 3b, c) (12). DK-MRG'de tümör,

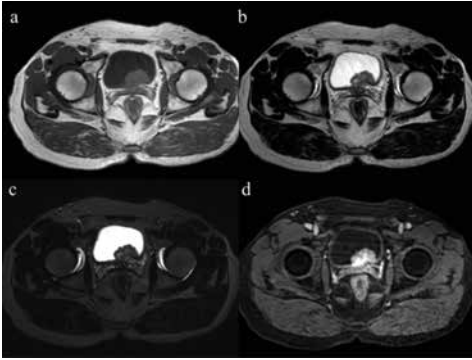


Şekil 1. Kontrastlı aksiyel bilgisayarlı tomografi görüntüsünde mesane duvarında yaygın tümör dokusu ve sağda perivezikal yağ doku ile tümör arasında düzensizlik ile birlikte lineer çizgilenmeler izlenmektedir (patolojik olarak evre T3b mesane kanseri)



Şekil 2. Kontrastlı aksiyel bilgisayarlı tomografi görüntüsünde mesane sol tarafında kitle lezyonu ve komşu perivezikal yağ dokuda lineer çizgilenmeler ve dansite artışı izlenmektedir (patolojik olarak evre T3b mesane kanseri)

mesane duvarına ve çevre yapılara göre daha erken kontrast tutulumu gösterir ve bu özelliği ile tümörün fibrozis ya da ödemden ayırımını sağlayabilir (Şekil 3d) (12). DA-MRG'nin temelinde tümör ya da bir dokunun mikro çevresinde bulunan su moleküllerinin yayılma gücü yer alır (13). Su moleküllerinin yayılımında diğer bir deyişle difüzyonunda oluşan kısıtlılık ya da azalma, fazla sinyal algılanmasına ve daha parlak bir sinyal anlamına gelir (14). Perivezikal yağ dokuya yoğun uzanım ya da tümör ile perivezikal yağ doku planında düzensizlik MRG'de T3b olarak kabul edilmektedir (13,15). BT ile benzer şekilde MRG'de de TUR'dan kısa süre sonra yapılan incelemelerde ödem ve enflamasyon, perivezikal yağ invazyonunu taklit edebilir ve gerçeğin üzerinde evrelemeye yol açabilir (12). Multiparametrik MRG'de amaç fonksiyonel görüntüleme ile morfolojik bulguları güçlendirerek tanısal doğruluğu arttırmak amaçlanmaktadır. Kim ve ark. (16) MRG ile yaptıkları çalışmada perivezikal invazyonu %83 doğruluk ile göstermişlerdir. Tekes ve ark.'nın (12) yaptığı dinamik MR çalışmasında organa sınırlı tümörler ile organa sınırlı olmayan tümörlerin ayırımı %82 doğrulukla gösterilmiştir. Yüz yirmi iki kas invaze mesane kanserli hastada yapılan DK-MRG çalışmasında, lenf nodu negatif organa sınırlı mesane kanserlerini organ sınırlı olmayan mesane kanserlerinden %74'lük doğruluk oranı ile ayırt etmektedir (15). Kırk hastada 52 mesane tümörünün değerlendirildiği başka bir çalışmada, evre T3 ve T4 tümörleri T2 ve altı tümörlerden T2 ağırlıklı



Şekil 3. Aksiyel manyetik rezonans görüntülerde mesane arka duvarından kaynaklanan kitle lezyonu izlenmektedir. T1 ağırlıklı görüntüde (a) lezyon mesane duvarı ile izointens sinyal özelliğinde. T2 ağırlıklı görüntüde (b) ve yağ baskılı T2 ağırlıklı (c) görüntüde mesaneye göre hipointens sinyal özelliğinde olup medialde kas ve perivezikal yağ doku ile ara planları bozulmuştur. Kontrastlı yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntüde (d) kitlenin yoğun ve heterojen kontrastlandığı izlenmektedir



Şekil 4. F-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi incelemesinde düşük doz bilgisayarlı tomografi görüntüsünde sol üreterovezikal bileşke düzeyinde kitle lezyonu izlenmekte (a) olup pozitron emisyon tomografi (b) ve füzyon görüntülerde (c) yoğun F-fluorodeoksiglukoz ekskresyonuna bağlı olarak lezyon seçilememektedir

imajlar tek başına değerlendirildiğinde %85, T2 ve DA imajlar birlikteliğinde %92, T2 ve kontrastlı imajlar birlikteliğinde %90 ve her üçü birlikte değerlendirildiğinde %94 doğruluk ile ayrılabilirdiği bildirilmiştir (17). Üç yüz altmış iki mesane kanserli hastada yapılan bir çalışmada sadece T2 ağırlıklı imajlar değerlendirildiğinde evre T3 ve üzerinde tümörler okuyucuların deneyimlerine göre %74-92 arasında değişen doğruluklar ile ayırt edilebilirken, T2 ağırlıklı imajlarla birlikte DA görüntülerinde değerlendirilmesiyle %93-99 gibi yüksek doğruluk oranları bildirilmiştir (18).

Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi

PET-BT mesane kanserlerinin tanısında rolü yoktur ve takiplerde tedaviye verilen cevabın değerlendirmesi için kullanılması önerilmektedir. İdeal kullanım alanı uzak metastazların, pelvik lenf nodu metastazlarının, pelvik rekürrens saptanması ve potansiyel olarak tümör ile fibrozis ya da radyoterapiye bağlı değişikliklerin ayırımının sağlanmasıdır (19). F-fluorodeoksiglukoz (FDG) en sık kullanılan radyoizotoptur ve mesaneye ekskresyonu nedeni ile PET-BT'nin kullanımını sınırlamaktadır (Şekil 4). Bu nedenle çekim sırasında hastaya bir üretral kateter yerleştirilerek FDG'nin mesanede birikmesi önlenmelidir. Karbon (C) kolin veya C-methionin gibi mesaneye ekskresyonu daha az olan diğer radyoizotoplar ile yapılan çalışmalarda primer tümör gösterilebilmekte ise de bu radyoizotopların tanıya ve evrelemeye katkısı gösterilememiştir (8,11,20). PET-BT ile yapılan çalışmalar göstermiştir ki mesane kanseri nodal evrelemesinde kontrastlı BT'ye göre üstünlüğünü, primer tümör tanısında ve lokal evrelemede gösterememektedir (21,22,23).

Sonuç

Tanı almış KİMK'nin evrelemede perivezikal yağ invazyon varlığını kontrastlı BT ve multiparametrik MR görüntülemeler ile yakın ve benzer yüksek doğruluk oranlarıyla gösterilebilmektedir. BT'nin iyonizan radyasyon içermesi en önemli dezavantajı iken bir nefes tutumu sürede yapılan inceleme süresi ise en önemli avantajıdır. MRG açısından baktığımızda en önemli avantajı iyonizan radyasyon içermemesi iken uzun inceleme süresi ve multiparametrik inceleme yapabilen merkez sayısının az olması en büyük dezavantajlarıdır. BT incelemelerinde kullanılan non-iyonik kontrast maddeler böbrek fonksiyonlarını etkilerken MRG'de kullanılan gadalinyum temelli kontrast maddeler böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda nefrojenik sistemik fibrozise neden olmaktadır. Bu nedenlerle mesane tümörlerinde evreleme ve perivezikal yağ invazyonu değerlendirmede hangi görüntüleme yönteminin seçileceği klinik deneyim ve hastanın kişisel özelliklerine göre yapılmalıdır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: İbrahim İlker Öz, Aydın Mungan, Dizayn: İbrahim İlker Öz, Veri Toplama veya İşleme: İbrahim İlker Öz, Analiz veya Yorumlama: İbrahim İlker Öz, Aydın Mungan, Literatür Arama: İbrahim İlker Öz, Yazan: İbrahim İlker Öz, Aydın Mungan.

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. Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: Summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol* 2014;65:778-792.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
3. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. The Updated EAU Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol* 2009;55:815-825.
4. Gray PJ, Fedewa SA, Shipley WU, et al. Use of potentially curative therapies for muscle-invasive bladder cancer in the United States: Results from the National Cancer Data Base. *Eur Urol* 2013;63:823-829.
5. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: A pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 2014;32:3801-3809.
6. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC cancer staging manual*: Springer New York; 2010.
7. Cowan NC, Crew JP. *Imaging bladder cancer*. *Curr Opin Urol* 2010;20:409-413.
8. Malayeri AA, Pattanayak P, Apolo AB. *Imaging muscle-invasive and metastatic urothelial carcinoma*. *Curr Opin Urol* 2015;25:441-448.
9. Voges GE, Tauschke E, Stockle M, et al. Computerized tomography: An unreliable method for accurate staging of bladder tumors in patients who are candidates for radical cystectomy. *J Urol* 1989;142:972-974.
10. Kim JK, Park SY, Ahn HJ, et al. Bladder cancer: Analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology* 2004;231:725-731.
11. Verma S, Rajesh A, Prasad SR, et al. Urinary bladder cancer: Role of MR imaging. *Radiographics* 2012;32:371-387.
12. Tekes A, Kamel I, Imam K, et al. Dynamic MRI of bladder cancer: Evaluation of staging accuracy. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:121-127.
13. de Haas RJ, Steyvers MJ, Fütterer JJ. Multiparametric MRI of the bladder: Ready for clinical routine? *AJR Am J Roentgenol* 2014;202:1187-1195.
14. Kantarcı F, Olgun DÇ, Dikici AS. Mesane kanserlerinde tanıyı kolaylaştırıcı radyolojik yöntemler. *Üroonkoloji Bülteni* 2013;12:54-57.
15. Daneshmand S, Ahmadi H, Huynh LN, et al. Preoperative staging of invasive bladder cancer with dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging: Results from a prospective study. *Urology* 2012;80:1313-1318.
16. Kim B, Semelka RC, Ascher SM, et al. Bladder tumor staging: Comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. *Radiology* 1994;193:239-245.
17. Takeuchi M, Sasaki S, Ito M, et al. Urinary bladder cancer: Diffusion-weighted MR imaging--accuracy for diagnosing T stage and estimating histologic grade. *Radiology* 2009;251:112-121.
18. Wu L-M, Chen X-X, Xu J-R, et al. Clinical value of T2-weighted imaging combined with diffusion-weighted imaging in preoperative T staging of urinary bladder cancer: A large-scale, multiobserver prospective study on 3.0-T MRI. *Acad Radiol* 2013;20:939-946.
19. Schöder H, Larson SM. Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. *Semin Nucl Med* 2004;34:274-292.
20. Hain SF. Positron emission tomography in uro-oncology. *Cancer Imaging* 2005;5:1-7.
21. Swinnen G, Maes A, Pottel H, et al. FDG-PET/CT for the preoperative lymph node staging of invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010;57:641-647.
22. Lodde M, Lacombe L, Friede J, et al. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron-emission tomography with computed tomography for staging of urothelial carcinoma. *BJU Int* 2010;106:658-663.
23. Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, et al. Prospective study of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4314-4320.



Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanserinde Erken veya Ertelenmiş Sistektomi Kimlere Yapılmalı? Seçim Kriterlerinin Değerlendirilmesi

Which Patients Should Undergo Immediate or Deferred Cystectomy in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer? Evaluation of Selection Criteria

Dr. Şenol Tonyalı¹, Dr. Mustafa Sertaç Yazıcı²

¹Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

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

Öz

Mesane kanseri Avrupa'da üriner traktın en sık görülen malignensisidir. Mesane kanserlerinin %70'i ilk tanı anında kasa invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) iken %30'u kasa invaziv mesane kanseridir (KİMK). Düşük risk grubundaki KİOMK hastalarında komplet mesane tümörünün transüretal rezeksiyonu-(TUR-MT) ve perioperatif tek doz adjuvan kemoterapötik (örn; mitomisin) insitilasyonu yeterli olabilmekte iken, yüksek riskli hastalar genellikle TUR-MT sonrası basil calmette-guerin (veya mitomisin) insitilasyonu ile tedavi edilmektedirler. Yüksek riskli KİOMK'de sistektomi de bir tedavi seçeneği olabilir. KİMK'de radikal sistektomi (RS) definitif tedavi olmasına rağmen yüksek riskli KİOMK hastalarında RS'nin yeri ve zamanı halen tartışmalıdır. Kesin bir zaman eşiği olmamakla beraber KİOMK'de erken ve ertelenmiş olmak üzere iki farklı sistektomi kavramı vardır. Erken sistektomi patolojik tanı sonrası kısa zamanda yapılan sistektomiyi tanımlarken, mesane koruyucu tedaviler sonrası yapılan sistektomi ise ertelenmiş sistektomidir. KİOMK'de erken ve ertelenmiş sistektomiyi karşılaştıran pek çok çalışma, dizaynları ve sonuçları birbirleriyle tam olarak örtüşmesine de erken sistektominin sağladığı sağkalım avantajı ile ertelenmiş sistektomiye üstün olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalar ve bir meta-analiz ışığında lamina propriadaki invazyon derinliği ve karsinoma in situ varlığının erken sistektomiyi destekleyen en önemli faktörler olduğu gösterilmiştir. Artan bilgi birikimi ve cerrahi tecrübe ile beraber robotik cerrahi ve ortotopik üriner diversiyonların daha yaygın kullanılabiliyor olması hem klinisyenleri hem de hastaları sağlayacağı fonksiyonel ve estetik avantajlar ile erken sistektomiye karar vermede cesaretlendirebilir.

Anahtar Kelimeler: Erken sistektomi, ertelenmiş sistektomi, basil calmette-guerin, mesane tümörü

Summary

Bladder cancer is the most common malignancy of the urinary tract in Europe. 70% of all muscle invasive is bladder cancer (MIBC) at the time of diagnosis whereas remaining 30% is non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). NMIBC patients with low-risk can be treated with complete transurethral resection of bladder tumor (TUR-BT) and perioperative single-dose adjuvant chemotherapeutic instillation; whilst TUR-BT and bacille calmette guerin (or mitomycin) treatment are usually used in patient management with high-risk tumor. Radical cystectomy may be the choice of treatment in high-risk NMIBC. Although radical cystectomy is the definitive treatment of MIBC, its role and timing in NMIBC is still remains unclear. Early and deferred cystectomy refers two different cystectomy concepts in NMIBC without a definitive time threshold. Early cystectomy defines cystectomy in a short time span following pathologic diagnosis, whereas cystectomy performed after bladder-sparing surgery is a deferred cystectomy. Despite the difference between these studies in regard to design and outcomes, most of the conducted studies have shown immediate cystectomy to be superior to deferred cystectomy with favorable survival rates. According to previous studies and a meta-analysis, depth of invasion in lamina propria and presence of carcinoma in situ have shown to be the most significant factors supporting immediate cystectomy. Increased knowledge and surgical experience, the advantages of robotic surgery as well as orthotopic urinary diversions being used more common are some factors which may encourage clinicians and patients in decision making for an early cystectomy with functional and aesthetic advantages.

Keywords: Early cystectomy, deferred cystectomy, bacille calmette guerin, bladder cancer

Giriş

Mesane kanseri, yüz binde 4,1 ile 27,1 arasında değişen insidansı ile Avrupa'da üriner traktın en sık görülen malignensisidir (1). Mesane kanserlerinin %70'i ilk tanı anında kasa invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) iken %30'u kasa invaziv mesane kanseridir (KİMK) (2). KİOMK'ler invaziv olmayan papiller karsinomları, ürotelyuma sınırlı yüksek dereceli flat lezyonları [karsinoma in situ (CIS)] ve sadece lamina propriaya (LP) invaze olan (pT1) tümörleri kapsar. Tedavi stratejileri mesane tümörünün transüretal rezeksiyonuyla (TUR-MT) konulan patolojik tanıya göre şekillenmekle birlikte, mesanedeki tümör sayısı ve boyutu, rekürrens oranları, T kategorisi, CIS varlığı ve tümör derecesi progresyon ve rekürrens riskinin değerlendirilmesinde önem taşımaktadır (3). KİOMK'lerin TUR-MT sonrası kısa ve uzun dönem rekürrens ve progresyon riskini öngörmede klinisyenlere yardımcı olmak amacıyla geçtiğimiz on yılda iki büyük Avrupa Araştırma Konsorsiyumu'ndan (European Organisation for Research and Treatment of Cancer ve Spanish Urological Club for Oncological Treatment) elde edilen veriler doğrultusunda iki adet skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemleri cinsiyet, tümör derece ve evre, rekürrensler, tümör boyutu, multifokalite ve CIS varlığı gibi çeşitli parametreler üzerine kurulmuştur (Tablo 1, 2) (4,5).

Düşük riskli KİOMK'lerin progresyonu nadir görülmesine rağmen yüksek risk grubuna dahil tümörü olan hastalarda 5 yıl içinde KİMK'ye ilerleyiş %30 ile %50 arasında gözlenebilir (3). Yapılan bir çalışmada KİMK nedeniyle sistektomi yapılan hastaların %57'si tanı anında kasa invaziv iken %43'ünün KİOMK iken organ koruyucu cerrahiye rağmen KİMK'ye ilerleyen hastalar olduğu görülmüştür (2).

Düşük risk grubundaki hastalarda komplet TUR-MT ve perioperatif tek doz adjuvan kemoterapötik (örn; mitomisin) insitilasyonu yeterli olabilmekte iken, yüksek riskli hastalar genellikle basil calmette-guerin (BCG) insitilasyonu ile tedavi edilmektedirler. BCG tedavisinin hem rekürrensi hem de progresyonu azalttığı bilinmektedir (3). Fakat BCG tedavisi altındaki KİOMK hastalarında %40,5 oranında rekürrens gözlenmesi ve yaklaşık yarısının progrese olması KİOMK'de sistektominin zamanını tartışmalı hale getirmiştir (3,6). T1 yüksek dereceli (T1Yd) tümörlerin yüksek riskli olması ve T1 tümör grubunun değişen oranlarda düşük patolojik tanı alan pT2 tümörlerden oluşması nedeniyle kanser spesifik mortalitenin %34'e kadar çıkabileceği akıldaki tutulmalıdır (7). KİMK'de sistektomi (RS) definitif tedavi olmasına rağmen yüksek riskli KİOMK hastalarında RS'nin yeri ve zamanı halen tartışmalıdır. KİOMK'nin düşük malign potansiyelli olabildiği gibi agresif ve bazen ölümcül olabilmesi nedeniyle pek çok tedavi seçeneği akla gelebilir (8). Örneğin hem yüksek rekürrens hem de progresyon riskine sahip olan T1Yd bir hastaya nasıl yaklaşılmalıdır? Bu hastalarda indüksiyon ve sonrasında idame intravezikal BCG tedavisi denenebilir fakat yüksek progresyon riski erken sistektomiye akla getirebilir. Peki senede %15 gibi bir progresyon olasılığı sistektomi için yeterli midir? (5) Bu çalışma KİOMK'de erken ve ertelenmiş sistektominin yeri ve zamanı konusunda yapılan çalışmaları derlemeye ve klinisyenlere hasta ve hastalık yönetiminde yol gösterici olmayı amaçlamaktadır.

Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanserinde Sistektomi

KİOMK'de erken ve ertelenmiş sistektomiye karşılaştıran, çoğunlukla retrospektif dizaynda pek çok çalışma yapılmıştır (Tablo 3) (3,9,10,11,12,13). Hautmann ve ark. (10) tarafından yapılan çalışmada erken ve ertelenmiş sistektomi sonuçları karşılaştırılmıştır. Tek TUR-MT sonrası erken sistektomi yapılan 114 hastanın sistektomi spesimeni ile TUR-MT spesimenleri karşılaştırıldığında ilk TUR-MT değerlendirmesinde %20,2 oranında düşük evreleme yapıldığı gözlenmiştir. Hastalar tümör derecelerine göre düşük dereceli, artan dereceli (upgrading-sistektomi patoloji derecesi TUR patoloji derecesinden yüksek gelen) ve yüksek dereceli olarak 3 gruba ayrılmıştır. İki yüz altmış hasta ilk KİOMK tanısından sistektomiye kadar uzun dönem takip edilmiş ve çarpıcı bulgular elde edilmiştir. Buna göre şaşırtıcı bir şekilde sistektomi sonrası tümör spesifik sağkalım, ilk tanı anında düşük dereceli olan hasta grubunda yüksek dereceli olan grubundan daha kötü bulunmuştur. Düşük dereceli mesane tümörlerinde ilk tanıdan sistektomiye gidiledeki medyan süre 5 yılı aşarken, bu süre yüksek dereceli tümörlerde 2,5 yılın altında bulunmuştur (10). KİOMK'lerin sistektomi spesimenlerindeki organa sınırlı hastalık düşük dereceli tümörlerde %80 iken, yüksek derecelilerde %65 ve artan derecelilerde %55,6 olarak bulunmuştur. Yani, ilk TUR-MT'de düşük dereceli tümör tanısı alıp daha sonra üst dereceye progrese olan hastalıkta yayılım

Tablo 1. Rekürrens ve progresyonu hesaplamada kullanılan faktörlerin ağırlıkları (5)

Faktör	Rekürrens	Progresyon
Tümör sayısı		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Tümör boyutu		
<3 cm	0	0
>3 cm	3	3
Önceki rekürrens oranı		
Primer	0	0
≤1 rek/yıl	2	2
>1 rek/yıl	4	2
T kategorisi		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS		
Yok	0	0
Var	1	6
Sınıf		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam skor	0-17	0-23
CIS: Karsinoma in situ		

daha agresif olabilir (10). T1Yd tanısı ile hemen sistektomi olan 124 hasta ile ertelenmiş sistektomi yapılan 99 hastanın uzun dönem sonuçları karşılaştırıldığında ertelenmiş grupta sistektomi spesimen incelemesinde %63,6 oranında patolojik evre artışı (upstaging) gözlenmiştir. Bu oran erken sistektomi grubunda ise sadece %29,2 idi (10). Yani mükerrer transüretal rezeksiyonlar her zaman doğru evrelemeye hizmet etmeyebilir. Benzer şekilde organ sınırlı olmayan hastalık, erken sistektomi grubunda %8,6 iken gecikmeli sistektomi grubunda %14,1, lenf nodu pozitifliği erken sistektomi grubunda %9,1 iken gecikmeli sistektomi grubunda ise %20,2 bulunmuştur. Bu çalışmada 5 ve 10 yıllık tümör spesifik sağkalım erken sistektomi grubunda %83,9 ve %78,9 iken gecikmeli sistektomi grubunda %74,8 ve %64,5 bulunmuştur (10). Thalmann ve ark. (9) tarafından yapılan çalışmada ise bu çalışmaya örtüşmeyen sonuçlar bulunmuştur. Erken sistektomi ve TUR+BCG tedavisi sonrası gecikmeli sistektomiye karşılaştıran Thalmann ve ark. (9) genel ve 5 yıllık kanser spesifik sağkalım (KSS) açısından gecikmeli sistektomi grubunu daha avantajlı bulmuştur. Buna göre 5 yıllık genel sağkalım ertelenmiş sistektomi grubunda %69 iken erken sistektomi grubunda %54 olarak bulunmuştur (p=0,12). Beş yıllık KSS ise gecikmeli sistektomi ve erken sistektomi grubunda sırasıyla %80 ve %69'dur (p=0,33). Lenfadenektomide erken sistektomi grubunda %14, ertelenmiş sistektomi grubunda

ise %19 oranında pozitif lenf nodu saptanmıştır (p=0,40). Ayrıca erken sistektomi hastalarındaki multifokal hastalık oranı (%76), ertelenmiş sistektomi hastalarından (%55) daha yüksek bulunmuştur (p=0,14) (9). Denzinger ve ark.'da (11) multifokalite, tümör boyutu ve CIS gibi bilinen risk faktörlerinin etkisi ile beraber erken ve gecikmeli sistektomiye karşılaştırmıştır. On yıllık KSS erken sistektomi grubunda %78 iken ertelenmiş sistektomi grubunda %51 olarak bulunmuştur (p<0,01). Erken sistektomi hastalarında CIS varlığı %38,8 iken ertelenmiş sistektomi hastalarında %52,9'dur. Yapılan çoklu regresyon analizinde CIS varlığı veya yokluğu T1Yd hastalıkta erken ve ertelenmiş sistektomide KSS ile ilişkili yegane faktör olarak bulunmuştur. Multifokal ve büyük tümörü olan hastalardan ziyade mesane tümörlerine CIS eşlik eden hastalar erken sistektominin en iyi adayları olarak gösterilmiştir (11). Varca ve ark.'nın (12) yaptığı çalışmada da erken sistektominin hem progresyonsuz sağkalım (53,7 aya karşın 31,9 ay, p<0,05) hem de genel sağkalım oranlarıyla (59,7 aya karşın 36,4 ay, p<0,05) gecikmeli sistektomiye üstün olduğu gösterilmiştir. Herr ve Sogani (13) yüksek riskli K10MK'de ilk tanıdan sonraki iki yıl içinde yapılan sistektomiye erken sistektomi olarak değerlendirmiş ve uzun dönem sağkalıma etkisini, iki yıldan daha uzun takip ve tedavi sonrası yapılan ertelenmiş sistektomiye oranla daha faydalı bulmuştur. T1Yd tümöre sahip

Rekürrens skoru	1 yıllık rekürrens olasılığı (%95 GA)	5 yıllık rekürrens olasılığı (%95 GA)
0	%15 (%10-%19)	%31 (%24-%37)
1-4	%24 (%21-%26)	%46 (%42-%49)
5-9	%38 (%35-%41)	%62 (%58-%65)
10-17	%61 (%55-%67)	%78 (%73-%84)
Progresyon skoru	1 yıllık progresyon olasılığı (%95 GA)	5 yıllık progresyon olasılığı (%95 GA)
0	%0,2 (%0-%0,7)	%0,8 (%0-%1,7)
2-6	%1 (%0,4-%1,6)	%6 (%5-%8)
7-13	%5 (%4-%7)	%17 (%14-%20)
14-23	%17 (%10-%24)	%45 (%35-%55)

GA: Güven aralığı

	Hasta sayısı	Sistektomi sonucu yüksek evreleme	KSS	Ertelenmiş sistektomi KSS	Erken sistektomi KSS
Jager ve ark. (3)	278	%34	%82*	-	-
Thalmann ve ark. (9)	121	-	-	(n=92) %80*	(n=29) %69*
Hautmann ve ark. (10)	274	%20,2	-	(n=99) %64,5***	(n=175) %78,7**
Denzinger ve ark. (11)	105	%30	-	(n=51) %51**	(n=54) %78**
Varca ve ark. (12)	74	-	-	(n=47) 31,94±35,19 ay (PS)	(n=27) 53,73±48,54 ay (PS)
Herr ve Sogani (13)	90	-	-	(n=42) %26***	(n=48) %69***

*Beş yıllık kanser spesifik sağkalım, **On yıllık kanser spesifik sağkalım, ***On beş yıllık hastalığa özgü sağkalım, PS: Progresyonsuz sağkalım, KSS: Kanser spesifik sağkalım

olan hastaların tedavisinde sadece TUR-MT ve intravezikal BCG tedavisi ile birlikte TUR-MT sonuçları karşılaştırılmış ve T1Yd tümörlerde %30'lar kuralı önerilmiştir. Buna göre hastaların %30'u rekürrens geliştirmeyecek, %30'u metastatik hastalıktan ölecek ve %30'u gecikmeli olarak sistektomiye ihtiyaç duyacaktır. Bu çalışmada gecikmeli sistektomiye giden yalnız TUR-MT ve TUR-MT+BCG hastalarının genel ve hastalığa özgü sağkalımları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (14). Jager ve ark. (3) tarafından 278'i KİOMK hastası olmak üzere RS'ye giden 1,054 hasta ile yapılan çalışmada yüksek riskli KİOMK hastalarda erken ve ertelenmiş RS'nin sağkalıma etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada RS spesimenlerinin patolojik incelemesi sonucunda 278 KİOMK hastasının 95'inde (%34) patolojik evre artışı (upstaging) izlenmiştir. Doksan dokuz hastada (%36) patolojik tümör evresi değişmezken, 84 hastada (%30) tümör evresi azalmıştır. Tümör evresi azalan 84 hastadan 51'inin (%18,3) RS spesimeninde rezidü tümör dokusuna rastlanmamıştır. Yüksek riskli KİOMK hastalarında, RS'nin ertelenmesinin ve mesane koruyucu cerrahi ile tedavinin hastaların kansere özgü sağkalımını azalttığını bildirmişlerdir (3). Yakın zamanda 15,215 hasta ile yapılan bir meta-analizde T1Yd mesane kanserli hastalarda erken sistektomi kriterleri ortaya konmaya çalışılmıştır (7). Bu çalışmada 5 yıllık genel progresyon oranı %21 olarak bulunmuştur. Benzer çalışmalara göre nispeten düşük olan bu değer zaman içerisinde T1Yd tümör tedavisindeki iyileşmelere bağlı olabileceği aktarılmıştır. Bu meta-analizde hem progresyon hem de KSS üzerine etkili faktör LP'deki tümör invazyon derinliği olarak bildirilmiştir. Ayrıca CIS varlığı, lenfovasküler invazyon, BCG kullanılmaması, kadın cinsiyet, 3 cm'den büyük tümör varlığı ve çoklu tümör varlığı diğer kötü prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Sonuç olarak T1b/c KİOMK olan hastaların invaziv mesane kanserli hastalar ile eşit riske sahip oldukları öngörüsü ile özellikle CIS gibi diğer risk faktörlerinde varlığı durumunda şiddetle erken sistektomiye aday olabilecekleri vurgulanmıştır (7). Yüksek dereceli hastalığı olan hastaların yaklaşık üçte biri sonunda invaziv mesane kanseri olabilmektedir. CIS hastaları ise %40 ile %83 oranında kasa invaziv hastalığa progresse olabilmektedir. Ayrıca CIS hastalarında sistektomi de %55'e varan oranda evre yükselmesi izlenirken CIS olmayan hastalarda bu oran yalnızca %6'dır (8,15). Bunların dışında anormal kromozom sayıları ve morfolojileri gibi genetik faktörler de mesane kanserlerinde rekürrens ve progresyon ile ilişkilendirilmiştir (16,17,18,19,20). Watters ve ark. (19) KİOMK'nin detrüsor kasına invaze olarak T2 tümöre progresyonundan kromozom 1 ve 8'deki polizomilerin sorumlu olabileceğini bildirmiştir. Başka bir çalışmada ise p53, p21 ve pRb genlerinin farklı ekspresyonlarının mesane kanserinde progresyonla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu gen ürünlerinin değişik miktarda bulunduğu mesane kanseri hastaları kanser rekürrensi ve ölüm açısından yüksek riskli bulunmuşlardır (20). Benzer şekilde 54 pT1 mesane kanseri hastası ile yapılan genetik çalışmada mesane kanseri progresyonunun genetik bir alt yapısı olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda 5p ve 3p22-24 gen lokuslarındaki artış ve 4p, 5q, 6q, 10q ve 18q gen lokuslarındaki kayıplar pT1 mesane kanserinde progresyonla ilişkili bulunmuştur (18). Zaman içerisinde bu ve benzeri genetik çalışmalar ışığında belirli hastalara erken sistektomi önermek mümkün olabilir.

Sonuç

KİOMK'de sistektomi ve lenf nodu diseksiyonu kesin tedavi yöntemi iken KİOMK'de sistektominin yeri tartışmalıdır. 'Hangi hastaya, ne zaman sistektomi yapılmalı?' sorusu halen tam olarak cevaplanabilmiş değildir. Yapılan çalışmalar ve meta-analizler ışığında LP'deki invazyon derinliği ve CIS varlığının erken sistektomiye destekleyen en önemli faktörler olduğu düşünülebilir. Ayrıca tekrarlanan TUR-MT spesimenlerinin patolojik incelenmesi sonucu raporlanan tümör evrelerinin her zaman sağlıklı olamayabileceği, bu hastaların sistektomi olmaları halinde patolojik incelemede evrelerinin artabileceği (upstaging) akılda tutulmalıdır. Günümüzde popüler olan ve hızla gelişmeye devam eden genetik bilimi hangi KİOMK hastaların KİOMK'ye progresse olacağını öngörmeye umut vericidir. Sistektomi operasyonunun büyüklüğü, morbiditesi ve yaşam kalitesi üzerine olan etkileri klinisyen ve hastaların operasyon kararlarını güçleştirmektedir. Oysa artan bilgi birikimi ve cerrahi tecrübe ile beraber robotik cerrahi ve ortotopik üriner diversiyonların daha yaygın kullanılabiliyor olması hem klinisyenleri hem de hastaları sağlayacağı fonksiyonel ve estetik avantajlar ile erken sistektomiye karar vermede cesaretlendirebilir.

Sorular

1. CIS varlığı olan KİOMK'ler hangi oranda kasa invaziv hale gelmektedir?
2. KİOMK'lerin erken ve uzun dönem progresyon ve rekürrensi öngörmek için kullanılan skorlama sistemlerinin parametreleri nelerdir?
3. Erken ve ertelenmiş sistektomiye karşılaştıran meta-analiz sonucunda kasa invaziv olmayan hastalıkta KSS'ye etkili faktör nedir?

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Mustafa Sertaç Yazıcı, Konsept: Şenol Tonyalı, Mustafa Sertaç Yazıcı, Dizayn: Şenol Tonyalı, Mustafa Sertaç Yazıcı, Veri Toplama veya İşleme: Şenol Tonyalı, Mustafa Sertaç Yazıcı, Analiz veya Yorumlama: Şenol Tonyalı, Mustafa Sertaç Yazıcı, Literatür Arama: Şenol Tonyalı, Mustafa Sertaç Yazıcı, Yazan: Şenol Tonyalı, Mustafa Sertaç Yazıcı.

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. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. Eur Urol 2011;59:997-1008.
2. Barski D. The arguments for an early cystectomy in patients with urothelial carcinoma. Cent European J Urol 2014;67:333-334.
3. Jager W, Thomas C, Haag S, et al. Early vs delayed radical cystectomy for 'high-risk' carcinoma not invading bladder muscle: Delay of cystectomy reduces cancer-specific survival. BJU Int 2011;108:284-288.

4. Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: Multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol* 2008;53:992-1001.
5. 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.
6. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006;67:1216-1223.
7. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, et al. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: A meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol* 2015;33:643-650.
8. Chang SS, Cookson MS. Non-muscle-invasive bladder cancer: The role of radical cystectomy. *Urology* 2005;66:917-922.
9. Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O, et al. Primary T1G3 bladder cancer; organ preserving approach or immediate cystectomy? *J Urol* 2004;172:70-75.
10. Hautmann RE, Volkmer BC, Gust K. Quantification of the survival benefit of early versus deferred cystectomy in high-risk non-muscle invasive bladder cancer (T1 G3). *World J Urol* 2009;27:347-351.
11. Denzinger S, Fritsche HM, Otto W, et al. Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: Do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach? *Eur Urol* 2008;53:146-152.
12. Varca V, Simonato A, Esposito M, et al. [Early vs delayed radical cystectomy compared in highgrade superficial bladder tumors]. *Urologia* 2009;76:83-86.
13. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001;166:1296-1299.
14. Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C, et al. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: Recurrence, progression and survival. *J Urol* 2003;169:96-100.
15. Masood S, Sriprasad S, Palmer JH, Mufti GR. T1G3 bladder cancer--indications for early cystectomy. *Int Urol Nephrol.* 2004;36:41-44.
16. Waldman FM, Carroll PR, Kerschmann R, et al. Centromeric copy number of chromosome 7 is strongly correlated with tumor grade and labeling index in human bladder cancer. *Cancer Res* 1991;51:3807-3813.
17. Sauter G, Moch H, Moore D, et al. Heterogeneity of erbB-2 gene amplification in bladder cancer. *Cancer Res* 1993;53(Suppl 10):2199-2203.
18. Richter J, Wagner U, Schraml P, et al. Chromosomal imbalances are associated with a high risk of progression in early invasive (pT1) urinary bladder cancer. *Cancer Res* 1999;59:5687-5691.
19. Watters AD, Going JJ, Grigor KM, Bartlett JM. Progression to detrusor-muscle invasion in bladder carcinoma is associated with polysomy of chromosomes 1 and 8 in recurrent pTa/pT1 tumours. *Eur J Cancer* 2002;38:1593-1599.
20. Chatterjee SJ, Datar R, Youssefzadeh D, et al. Combined effects of p53, p21, and pRb expression in the progression of bladder transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:1007-1013.



Mesane Kanserinde Senkron ve Metakron Sekonder Tümörler

Synchronous and Metachronous Secondary Tumors of Bladder Cancer Patients

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

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

Öz

Kanser tedavisindeki gelişmeler kanserli hastalarda sağ kalımı uzatmaktadır. Ancak bu sağ kalım yararına rağmen gerek kemoterapi/radyoterapi veya kombine tedaviler ve gerekse aynı kanserojen ajana maruziyetin devam etmesi gibi nedenler sekonder kanser gelişimine neden olabilmektedir. Multipl primer tümörler her biri ayrı, her biri malignite özelliği gösteren ve birinin diğerinin metastazı olma olasılığı ekarte edilmiş tümörlerin varlığı şeklinde tanımlanmıştır. Ortaya çıkış zamanına göre senkron ya da metakron tümörler şeklinde değerlendirilmektedir. Senkron tümörler sıklıkla maruz kalınan kanserojen nedeniyle ortaya çıkarken, metakron tümörler genellikle radyoterapi gibi tedaviler sonrasında gelişmektedir. Multipl primer tümörlerin nedeni ve gelişim mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte immün yetmezlik, genetik instabilite, artmış sistemik kemoterapi ve radyoterapi kullanımı, artmış sağ kalım, yaşlılık ve sigara gibi pek çok faktör suçlanmaktadır. Gelişiminde saha kanserleşmesi (field cancerization) ve klonalite (common clonal origin) hipotezleri üzerinde durulmaktadır. Multiple primer kanserler sıklıkla respiratuvar, gastrointestinal ve genitoüriner sistemde görülmektedir. Mesanenin değişici epitel karsinomu da senkron ya da metakron multipl tümörler içinde görülebilmektedir. Multipl primer kanserlerinin nasıl tedavi edilmeleri gerektiğine dair halen geniş serili çalışmalar bulunmamaktadır. Primer malign tümörlü hastaların sekonder kanser gelişim riski açısından yakın takipleri çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Multipl primer kanser, senkron ve metakron tümörler, sekonder tümör, mesane kanseri

Summary

The improvements in cancer treatment prolonged survival in patients. Despite this survival benefit, chemotherapies, radiotherapies or combination therapies, and continuing exposure to the same carcinogenic agents may lead to secondary cancers. Multiple primary neoplasm is described as multiple tumors in a single patient posing distinct individual malignant characteristics with definite exclusion of one tumor is the metastasis of the other. According to the time of onset, these are considered to be synchronous or metachronous tumors. While synchronous tumors often occur due to carcinogen exposure, metachronous tumors often develop after treatments such as radiotherapy. Although the cause and developmental mechanisms of multiple primary tumors are not clear, several factors including immune deficiency, genetic instability, increased use of systemic chemotherapy and radiotherapy, increased survival, elderliness, and smoking have been implicated. The two developmental hypotheses in development of multiple primary tumors appear as field cancerization and common clonal origin. Multiple primary tumors often involve respiratory, gastrointestinal, and genitourinary systems. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder may also rise as part of synchronous or metachronous multiple tumors. We still lack large scale studies relevant to the treatment of multiple primary cancers. Close follow-up in primary malignant tumor patients is of extreme importance for the risk of secondary cancers.

Keywords: Multiple primary tumor, synchronous and metachronous tumors, secondary tumor, bladder cancer

Giriş

Multipl primer kanserler (MPK) ilk olarak 1889 yılında Billroth tarafından farklı histolojide, farklı organda ve farklı zaman aralığında ortaya çıkan tümörler olarak tanımlanmıştır (1). Bu tanımlama sistemi Warren ve Gates (2) tarafından 1932 yılında modifiye edilerek günümüzde kullanılan şekline almıştır. Güncel tanımlamaya göre multipl primer tümörlerde olması gereken üç özellik (a) her tümörün klinik ve histolojik özellikleriyle malign olduğunun ortaya konulması; (b) her birinin histolojik olarak farklı tümörler olması; (c) herhangi bir tümörün diğerinin nüksü ya da metastazı olmadığına gösterilmesi şeklinde belirlenmektedir.

İlk primer tümör genellikle indeks tümör olarak da adlandırılır. Çoklu primer tümörler senkron veya metakron tümörler olmak üzere iki grupta değerlendirilmektedir. Ancak senkron ve metakron tümör tanımı için bir uzlaşma sözü konusu değildir. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) ölçütlerine göre ilk tümör tanısından itibaren iki ay içerisinde yeni tanı konmuş kanserler için senkron, iki aydan sonrası için metakron tanımının kullanılması önerilmektedir (3). İki aydan daha kısa sürede ortaya çıkan tümörler için bazı çalışmalarda simültane tümör terimi de kullanılmıştır (4). Moertel (5), yeni bir tanımlama getirerek ikincil tümör, indeks tümör tanısından itibaren altı ay içerisinde görülürse senkron, altı aydan sonra

görülürse metakron tümör olarak sınıflandırmanın daha doğru olabileceğini belirtmiştir. Ülkemizden yapılan iki ayrı çalışmada MPK için senkron tümör oranları %34 ve %53,2 olarak bildirilmiştir (6,7). Diğer çalışmalarla kıyaslandığında oranların bu denli yüksek olması senkron tümör tanımındaki farklılıklara, farklı toplum özelliklerine ve tanısız yöntemlerin artan başarısına bağlanmıştır. Multipl primer tümörlerin senkron ya da metakron olarak ayrılmasının esas nedeni farklı risk faktörlerinin sonucunda gelişmiş olmalarıdır. Metakron tümörler daha ziyade önceki kanser tedavilerinin bir sonucu olarak gelişirken, senkron tümörler sigara ve alkol gibi organ spesifik karsinojenlerle ilişkilidir. Bu nedenle senkron tümörler sıklıkla sigara ile ilişkili olarak aerodigestif (baş-boyun, akciğer ve üst özofagus) ve üriner sistemi tutma eğilimindedir (8). Sekonder tümör gelişme riskini artıran kemoterapötik tedavilerden özellikle alkalin ajanlar en sık yassı hücreli kansere neden olurken, radyoterapi her tip kanser sıklığını artırabilmektedir (9). Radyoterapi alan olgularda ortaya çıkan tümörler daha ziyade metakron tümörler şeklindedir. Radyoterapi ile tedavi, sağkalımı artırarak metakron tümör gelişimi için gerekli süreye katkıda bulunur ve bu durum sağkalan etkisi olarak adlandırılmaktadır (9).

MPK'nin güncel tanımlamasında gri bölge olarak adlandırılacak durumlar söz konusudur. Warren ve Gates (2) sınıflamasındaki ilk kriteri histopatolojik inceleme ile karşılamak mümkün iken, diğer iki kriter kafa karıştırıcı olmaya ve tartışılmaya devam etmektedir. Örneğin aynı organda ortaya çıkan kanserlerin lokal nüks mü yoksa sekonder tümör mü olduğunu belirlemek oldukça zordur ve bu konuda bir fikir birliği bulunmamaktadır. İndeks tümör ile yeni tümöral oluşum arasındaki mesafenin 1,5 cm ya da bazı çalışmalarda 2 cm olması durumunda sekonder primer tümörden bahsedilebileceği belirtilmektedir (10,11). Bazı araştırmacılar aynı organda ortaya çıkan tümörlere sekonder primer kanser tanısı koyabilmek için indeks tümör tanısından itibaren 1 yıldan daha fazla bir sürenin geçmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir (12). Yine farklı histolojide olmaları gereken tümörler, farklı organlarda ama aynı histolojide ise ya da çift organların her ikisinde de tümör varlığı durumunda nasıl bir sınıflandırma yapılmalıdır sorusuna yanıtlanmamıştır. Bu noktada Moertel ve ark. (13), Warren ve Gates (2) sınıflandırmasına giren tümörler yanında aşağıda listelenen durumların sınıflandırmaya MPK alt grupları olarak dahil edilmesinin uygun olabileceğini belirtmişlerdir:

- Aynı doku ya da organın iki veya daha fazla sayıdaki primer tümörü (mesane tümöründe olduğu gibi),
- Aynı tipte dokulara sahip komşu organların tümörleri [mesane ve üreterin transizyonel hücreli karsinomu (THK)],
- Çift organların multipl tümörleri (böbrek tümörü gibi).

Çağımızda yaşam süresinin uzaması, erken tanı, cerrahi ve onkolojik tedavi olanaklarının artması aynı hastada farklı organda ya da aynı organda ikinci bir primer malignite görülme insidansını artırmaktadır. Kanserli bir hasta ikinci bir kanser açısından genel popülasyona göre 1,29 kat daha fazla risk altındadır (14).

Multipl primer tümörlerin görülme sıklığı ile ilgili farklı oranlar bildirilmiştir. Genel olarak tüm karsinomların %0,7-11,7'si oranında bildirilmektedir (15,16,17). SEER analiz sonuçlarına göre (1973-1999; 2,7 milyon olgu) %10 sekonder tümör bildirilmiştir (18). SEER 25 yıllık (1975-2003) sonuçları değerlendirdiğinde bu oran %13,7 olarak verilmektedir (19).

Yine aynı grubun 2006 yılı sonuçlarına göre her altı olgunun birinde (%16) sekonder ya da daha çoklu yeni tümör tahmininde bulunulmuştur (20).

Meta-analiz sonuçlarına göre sekonder tümör sıklığı %3-5, üçüncül tümör için %0,5 ve dördüncül tümör için %0,3 olarak belirtilmektedir (18,21,22). Toplam 551 hastayı kapsayan bir çalışmada çift kanser insidansı %26,9 olarak belirlenmiştir. Bu oranlar üçüncül, dördüncül ve hatta beşincil olarak ortaya çıkan kanserler için sırasıyla %6,2; %1,1; ve %0,2 olarak bildirilmiştir (23). Literatürde glottis, renal pelvis, mesane, oral kavite, prostat ve özofagus şeklinde altı organı tutan üç farklı histolojik tipteki MPK olgusu dahi bulunmaktadır (24).

Multipl primer tümörler her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte ileri yaşlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Çoklu primer tümörlerin %75'ten fazlasının 50 yaş üzerinde ortaya çıktığı belirtilmiştir (6,15). Yine Dünya Sağlık Örgütü'nün yaş sınıflamasına göre multipl tümörler ileri yaş grubunda (>65 yaş) daha sık görülmektedir. Bu sonuç karsinogenezin süresi, yaşlı dokuların karsinojenlere dirençsizliği ve yaşlanmayla immünitenin zayıflaması gibi nedenlerle açıklanabilir (25). Çocuklardaki MPK oranı 1970 ile 1986 yılları arasında 21 yaş altındaki toplam 13,136 kanser olgusunu içeren bir çalışmada %0,54 olarak bildirilmiştir (26). Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise bu oran %0,28 olarak belirtilmiştir (27).

Cinsiyet açısından bakıldığında erkek hakimiyeti dikkati çekmektedir. Senkron veya metakron tümörlerin erkeklerde daha sık görülmesinin nedeni daha yüksek oranda alkol ve sigara tüketimine ya da okült prostat kanserlerinin mesane kanserli hastalarda tarama etkisi (screening effect) sonucunda saptanmasına bağlı olabilir (8,28,29). Literatürde 0,9:1 ile 3,5:1 arasında değişen bir oran belirtilmektedir (6,30,31,32). Ülkemizden Gursel ve ark.'nın (27) çalışmasında bu oran 1,7:1 olarak verilmiştir. Bu dağılımın bu kadar değişken olmasının olası nedeni otopsi serilerinde sıklıkla bildirilen klinik önemsiz prostat kanserlerinin gerçek MPK olarak dikkate alınıp alınmaması ile ilgili olabilir.

Multipl Sekonder Tümör Gelişimi

Çoklu primer tümörlerin nedeni ve gelişim mekanizması halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Tanısız yöntemlerin ve takip politikalarının yoğun olarak uygulanması, ilk kanserin ortaya çıkmasına neden olan genetik ve davranışsal risk faktörlerinin devam etmesi ve kemoterapi/radyoterapi ile tedavi kanserli bir olguda sekonder primer kanser gelişiminin başlıca üç nedenini oluşturmaktadır (33). Karsinogeneze ilişkin teoriler başta olmak üzere iki primer malignitenin gelişmesi pek çok faktörün etkisi altındadır. İmmün yetmezlik, tümör süpresör genlerdeki kalıtsal defekt, persistan çevresel karsinojenik etki, genetik instabilite, saha kanserleşmesi, artmış sistemik kemoterapi ve radyoterapi kullanımı, hormonal manipülasyon, genetik/hedefe yönelik tedavi, doku transplantasyonu, artmış sağkalım, yaşlılık, sigara, diyet gibi birçok nedene bağlı gelişebilmektedir (4,34,35).

Kanser gelişiminde en hararetle tartışılan konu bu gelişimin klonal mı yoksa oligoklonal mı olduğu yönündedir ve bu nedenle sıklıkla bu iki hipotez üzerinde durulmaktadır. Önceki çalışmalar saha kanserleşmesi (field cancerization) ya da saha defekt hipotezi olarak da adlandırılan oligoklonal teori üzerinde yoğunlaşmış iken, son moleküler çalışmalar ortak klonal köken

(common clonal origin) alternatif teorisini destekler niteliktedir. Klonal teoride tümörün tek bir hücreden çoğaldığı düşüncesi kanserin en temel özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir.

Saha Kanserileşmesi (Field Cancerization)

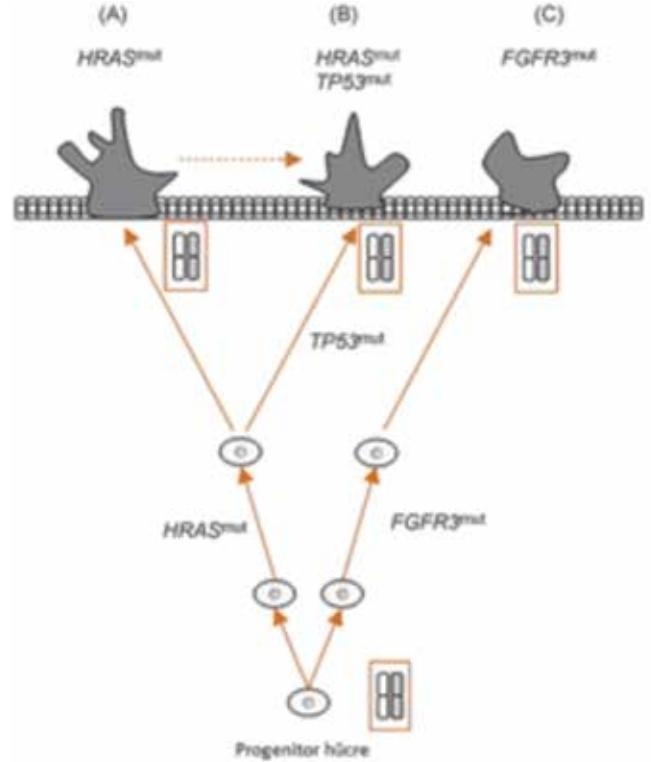
İlk olarak Slaughter ve ark. (36) tarafından 1953 yılında tanımlanmıştır. Aynı kanserojene farklı doku ya da organların maruz kalması alan kanserleşmesi olarak adlandırılan bir sürecin gelişimine neden olmaktadır. MPK'lerde indeks kanser gelişim bölgesinde veya yakınında sonradan diğer kanserlerin gelişim olasılığı yüksektir. Diğer bir ifade ile, işlevi ve anatomik özellikleri farklı olan organlarda MPK gelişimi bu kişilerde kansere yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir (16). Aynı organdaki tümör çiftleri sıklıkla senkron tümör tipinde ortaya çıkmaktadır. Buradan hareketle saha kanserleşmesi teorisi metakron tümörlerden ziyade senkron tümörlerin gelişimi için daha yüksek olasılıkla geçerli gibi görünmektedir (6,28). Yine aynı kanserojene maruz kalan bölgelerde sıklıkla aynı histolojik tipte kanserler görülmektedir. Örneğin; sigaraya bağlı olarak mesane ve akciğer epitelinde hiperplaziden, metaplazi, displazi, in situ ve invaziv kansere ilerleyen morfolojik değişiklikler sonucu benzer histolojik tiplerin görülme sıklığı artmaktadır (37). Bu hipotez MPK'de neden en sık bu üç bölgenin tutulduğunu da açıklık getirebilmektedir.

Ortak Klonal Köken (Common Clonal Origin)

Senkron veya metakron tümörlerin klonal ilişkisi önemli sorulardan biridir ve hala pek çok çalışmanın araştırma konusunu oluşturmaktadır. Klonalite terimi her zaman aynı şekilde tanımlanmadığı ve kullanılan farklı moleküler belirleyicilerin klonaliteyi daima aynı ölçüde değerlendirememesi yayımlanmış sonuçların yorumlanmasında karmaşa yaratan en önemli faktörlerden biridir (38). Klonalite bir B tümörünün A tümöründeki hücrelerden kaynaklandığı anlamına gelebilir. Bununla birlikte A ve B tümörlerinin aynı hücrel orjinden oluştuğunu ama birinin diğerinden gelişmediğini de ileri sürebilir. İlk durumda A tümöründe bulunan genetik değişikliklerin B tümöründe de bulunması beklenir zira B tümörü A tümöründeki hücrelerin bir gelişimini yansıtmaktadır (38). Şekil 1'deki B tümörü A tümöründen köken almış olabilir çünkü B tümörü hem HRAS (Harvey rat sarcoma) hem de TP53 mutasyonuna sahiptir. Buna rağmen C tümörü farklı bir orjine sahip olabilir. Klonal ilişkinin en yaygın anlamı tümörlerin aynı progenitör hücreleri paylaşmasıdır. Progenitör hücre pek çok oğul hücreye neden olduğu ve bu oğul hücreler farklı mutasyonlarda izlenebildiği için ortak progenitör içeren tümörlerin ortak bir mutasyon profilini paylaşmaları gerekemeyebilir (38). Bu nedenle resimdeki A, B, C tümörlerinden C tümörü HRAS ve TP53 mutasyonlarını, A ve B tümörleri FGFR3 mutasyonlarını göstermese de klonal olabilir (Şekil 1). Basit olarak bu tümörler farklı gelişimsel sonlanımlar sergileyebilir. Üstelik bu sonuçların yorumlanması yüksek oranda klonaliteyi belirlemek için kullanılan belirteçlere bağlıdır. Uygulanan genetik belirteç TP53 gen mutasyonunda olduğu gibi tümör gelişimindeki geç olayları gösteriyorsa benzer mutasyon paternleri klonaliteyi gösterebilecek ama farklı paternler oligoklonaliteyi kanıtlayamayacaktır (38). Bu nedenle ortak progenitörün izini sürmek amaçlandığında tümör gelişiminin erken evresindeki bir genetik değişiklik daha

uygundur ve bu proses başlamadan önce kullanılan bir genetik belirteç daha bilgi verici olabilir (38).

Klonaliteyi değerlendirmek için kullanılan bir diğer belirteç de X kromozom inaktivasyon paternidir. Birçok tümörün tek hücreden türediği X kromozomu inaktivasyonu ile gösterilmiştir. Dişi hücrelerde iki X kromozomu bulunmaktadır ve bu hücrelerden sadece biri aktif haldedir. X kromozomunun biri embriyo gelişimi sırasında rastlantısal olarak heterokromatine dönüşerek inaktifleşir. X kromozom inaktivasyonu gelişimin erken döneminde ortaya çıkar ve rastgele bir olaydır. Bir kromozom inaktif olduğu zaman onun aşağı doğru tüm yolakları ve aynı X kromozomunun tüm oğul hücreleri de inaktivasyon gösterir. Bir birey X kromozomundaki genlerden biri için polimorfik (heterozigot) ise farklı hücrelerde farklı alleller anlatım yapar. Normal doku farklı inaktif X kromozomlarını taşıyan hücrelerin karışımından oluştuğu için heterozigot dişilerin normal dokusunda iki allelin de anlatımı görülür. Tümör dokusunda ise heterozigot X kromozomu genlerinden yalnızca bir tanesinin anlatım yaptığı görülür. Bu, X inaktivasyonunun tümör gelişmeden önce tamamlandığını ve söz konusu tümörü oluşturan hücrelerin hepsinin aynı hücreden tüvelendiğini gösterir. Dolayısıyla X kromozomunun hangi allelinin (gen varyantı) metilasyon gösterdiğini, aynı X kromozomunun iki hücresinin inaktivasyon gösterip göstermediğini belirlemek



Şekil 1. Klonal kökenli tümörlerin şematik görünümü. A, B ve C harfleriyle gösterilen üç ürotelyal karsinomda değişik gen mutasyonları belirtilmiştir. Oklar ortak progenitör hücreden olası gelişim yollarını göstermektedir. Noktalı ok B tümörünün A tümöründen olası gelişimini simgelemektedir. Kutucuklar biri metilasyon nedeniyle inaktif halde (gri renk tonunda) olmak üzere iki X kromozomu içermektedir (38)

mümkündür. Önemle vurgulamak gerekirse X kromozom inaktivasyon analizleri yalnızca klonalite olmadığını kanıtlar, klonalite olduğunu kanıtlamaz. Çünkü iki farklı hücre klonu şans eseri aynı X kromozomunda inaktive olabilir (38). Özetle Şekil 1'de de belirtildiği gibi A, B ve C tümörleri aynı X kromozomu inaktivasyonu gösteriyorlarsa ortak tüm geç genetik değişiklikleri paylaşmasalar bile klonal olmaları olasıdır. Klonalite amacıyla en sık kullanılan bir diğer belirleyici insan androjen reseptör (AR) genidir. Senkron veya metakron tümörler ortak progenitör hücreyi paylaşıyorlarsa aynı AR allelinin inaktivasyonu göstermesi beklenir (38).

Mesanenin Senkron ve Metakron Tümörleri

Mesane ürotelyal kanserinin klonal orjinli olabileceği senkron tümörler için X kromozom inaktivasyon paterni ve mikrosatellit değişimleri ile, metakron tümörler için P53 tümör supresör gen mutasyonunun tanımlanmasıyla gösterilmiştir (39,40,41). Son çalışmalar heterozigosite kaybı değerlendirilmesiyle klonal genetik anomalilerin daha fenotipik değişikliklere ait aşkar bulgular oluşmadan morfolojik olarak normal epitelde dahi gösterilebileceğini ileri sürmüştür (42).

Multipl ve rekürren ürotelyal tümörlerin gelişimine ilişkin üç kuram dikkati çekmektedir.

(a) Saha kanserleşmesi modelinde ürotelyumda bir parça (patch) idrarda biriken atık maddeler nedeniyle mutasyonel strese, karsinojenik uyarıya maruz kalmaktadır. Bu parça içerisindeki her hücre tek tek genetik değişimler kazanır ve hücrelerdeki mutasyonların akümüasyonu ile onkojenik potansiyelleri güçlenerek kanser prosesinin başlamasına neden olmaktadır. Ürotelyum içerisinde farklı hücrelerden multifokal tümörler gelişir. Bu modelde tümörler bağımsız olaylar nedeniyle ortaya çıkar ve sonuç olarak farklı hücrel orjinler söz konusudur ve klonal olmak yerine non-klonal olabilmektedir (38).

(b) Intraluminal ekim (seeding) hipotezinin altında, primer tümörden dağılan parçalanmış kanserli hücrelerin normal mukozaya yeniden implante olması ve buradan yeni tümör büyümesini başlatarak rekürren ve multipl tümörlere yol açabileceği düşüncesi yatmaktadır. Bu senaryoda senkron veya metakron tümörler primer tümörden kaynaklandığı için klonal ilişkili olacaktır (38).

(c) Intraepitelyal migrasyon modelinde ise tümör hücrelerinin normal mukozaya migrate olduklarına inanılmaktadır. Yeni gelişen tümörler aynı primer tümörden köken aldığı için yine klonal olacaktır. Ayrıca intraepitelyal migrasyon ortaya çıkarsa tümör hücrelerinin normal ürotelyum ve tümör odağı arasında bulunması beklenebilir (38).

Sekonder primer tümörler en sık akciğer (%27,6), baş-boyun (%20,3) ve üriner sisteme (%10,4) yerleşir ve bunların hepsinin sigara ile ilişkili tümörler olması dikkat çekicidir (43). Bir başka çalışmada genitoüriner tümörlerde MPK insidansı %13,5 olarak belirtilmiştir (44). Kiliksiz ve ark.'nın (7) çalışmada ülkemizdeki genitoüriner sistem MPK oranı senkron ve metakron tümörler birlikte değerlendirildiğinde %30,9 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada mesane kanserindeki MPK oranı %8,9 olarak yer almıştır. Sonuç olarak senkron veya metakron tümörler ürogenital sistemde ender değildir.

Mesanenin THK'sı Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde tüm kanserlerin %10'unu, kadınlarda ise %4'ünü oluşturan ve kanserler içerisinde 6. sırada görülen bir kanserdir (45). Oysa

üst üriner sistem THK'si tüm transizyonel kanserlerin ancak %5'ini oluşturmaktadır (46). Ürotelyal karsinomların biyolojik davranışının ayırt edici bir özelliği multipl odaklı olmalarıdır ve bu sayede senkron olarak ya da bir dizi halinde tüm üriner trakt boyunca görülmeleri olasıdır. Her ne kadar mesane ve üst üriner sistem ürotelyal karsinomu aynı ortak epitel örtüsünden gelişmiş olsa da mesane ve üst sistem arasında genetik, klinik ve moleküler açıdan farklılıklar söz konusudur (47). Bununla birlikte mesane ürotelyal karsinomu ile üst sistem THK'si arasında karmaşık bir ilişki mevcuttur ve mesanenin senkron ve metakron tümörleri şeklinde birliktelik gösterebilirler. Üst üriner sistem THK'sini izleyerek mesanede THK görülme olasılığı %50'lere varan oranda bildirilmektedir (48). Aksine mesane tümöründen sonra üst üriner sistemde THK %2-8 arasında bildirilmiştir (49,50,51). Mesane ve üst üriner sistem tümörlerinin senkron tümörler olarak ortaya çıkışları sınırlı birkaç çalışmada değerlendirilmiş ve mesanedeki tümörlerin çoğunlukla yüzeysel tümörler şeklinde olduğu belirtilmiştir (52,53,54). Üst ve alt üriner sistemdeki senkron ürotelyal tümörlerin değerlendirildiği bir çalışmada 14 olgunun 9'unun yüzeysel, 5'inin invaziv mesane tümörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada daha düşük sağkalım oranlarının senkron tümör grubuyla ilişkili olduğu ve senkron tümörlerin yakın takip ve agresif adjuvan tedavilerden fayda görebileceği vurgulanmıştır (55). Senkron tümörlerin varlığı prognozu olumsuz yönde etkileyerek, metakron tümörlere kıyasla beklenen sağkalım oranlarının daha düşük olmasına neden olmaktadır. Yine de sağlıklı değerlendirmeler yapabilmek için daha uzun takip süresi ve daha çok hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmalara gereksinim olduğu açıktır. Invaziv mesane tümörüyle üst üriner sistemin senkron THK'lerinde radikal sistektomi ile eşzamanlı nefroüretrektomi kabul edilebilir bir tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir (55). Mesane tümörü varlığının üst üriner THK'sine olan prognostik etkisi tam olarak değerlendirilmemiştir. Ancak multifokal mesane tümörünün daha yüksek riskte üst üriner THK ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (56,57). Yine aynı şekilde multifokal üst üriner THK'sinin de mesane kanserinin ortaya çıkışında bağımsız bir risk faktörü olduğu iddia edilmiştir (57).

Bir çalışmada mesane kanserinin sekonder tümörleri istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere senkron tümörler lehine (%21,8 senkron, %10,8 metakron tümör) bildirilmiştir (8). Yine aynı çalışmada mesane ve üreter kanserleri birlikte değerlendirildiğinde en sık prostat (%7,3) ve akciğer kanseri (%2) birlikteliği bildirilmiştir (8).

Primer ve sekonder tümörler şeklinde prostat ile mesane ya da tam tersi mesane ile prostat kanserlerinin birlikte görülme sıklığı 18 kat daha fazla olarak bildirilmiştir (58). Son çalışmalar prostat ve mesane kanserinin aynı genetik kökene sahip olduğunu ve her iki kanserin gelişiminde benzer bazı tümör supresör genlerin kritik rol oynadığını göstermiştir. Ayrıca mesane kanserinde prostatik kök hücre ekspresyonu gösterilmiştir (59,60). Mesane kanserli hastalarda prostat kanserinin saptanması, tarama etkisi ve uzayan sağkalıma bağlı ikincil tümör tanı şansının artışıyla ilişkili tedavi etkisiyle açıklanmaktadır. Mesane kanseri nedeniyle yapılan sistoprostektomilerde mesane yanında prostat dokusu da çıkarıldığı için insidental prostat kanserlerinin görülme sıklığı artmaktadır. Literatürde radikal sistoprostektomi spesimenlerinde insidental prostat kanseri %17-70, klinik önemli prostat kanseri de yine %10-75 arasında bildirilmektedir

(58,61,62,63). Son yıllarda kabul edilebilir postoperatif kontinans oranları, ereksiyon durumu ve yaşam kalitesi nedeniyle kısaca prostatik apikal dokunun veya prostat kapsülünün korunarak yeni oluşturulan mesanenin bu bölgeye anastomozu şeklinde adlandırılan prostat koruyucu sistektomi eğiliminde bir artış dikkati çekmektedir. Bu yöntemde sistektomi sırasında nörovasküler demet ve eksternal üriner sfinkter yakınında minimal diseksiyon yapmak amacıyla prostat, seminal vezikül veya vaz deferensin parsiyel ya da komplet olarak korunması hedeflenmektedir (64,65). Ancak mesane kanserinin prostata yayılımı ve senkron prostat kanseri olasılığı işlem öncesinde bu patolojilerin ekartasyonunu zorunlu hale getirmektedir. Radikal sistoprostatektomi sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada klinik olarak önemli prostat adenokarsinomu ile prostat THK birlikteliği %27 olarak raporlanmıştır (66). Bir diğer önemli sorunda prostat koruyucu yaklaşımlar sonrası doku planlarının kaybolması, periprostatik enflamasyon ve fibrotik değişiklikler nedeniyle gelecekteki cerrahilerin daha zor olabileceğidir (66). Yaşı 60 yılın altında olan olgularda prostat kanser riski otopsi serilerindekine benzer iken, yaşı 60'ın üzerinde olan olgularda prostat kanseri insidansında keskin bir artış söz konusudur (67,68,69). Bu nedenle prostat koruyucu sistektominin özellikle 60 yaş altındaki iyi seçilmiş hasta grubunda bir seçenek olarak düşünülebileceği belirtilmektedir. Yine multifokal mesane ürotelyal kanseri ve karsinoma in situ varlığında prostatik tutulum riski nedeniyle prostat koruyucu sistektomiden kaçınılması önerilmektedir (70). Özetle mükemmel onkolojik sonuçların hedeflendiği bir durumda organ koruyucu yaklaşım konusunda endişeler halen devam etmektedir. Sistoprostatektomide prostat kanseri koinsidansı cerrahinin kendisini ve postoperatif periyodu olumsuz etkilememektedir (71). Postoperatif mortalite daha ziyade senkron prostat kanseri evresinden ziyade mesane kanseri evresiyle doğrudan ilişkili bulunmuştur (71).

Multipl Primer Kanselerde Tedavi ve Prognoz

Senkron tümörlerin tedavisi konusunda bir görüş birliği bulunmamaktadır. Senkron tümörlerin tedavisi tümörün histolojik subtipine, yerleşimine ve progresyon durumu yanında hastada mevcut komorbiditelere bağlıdır (72). Her tümör ayrı evrelendirilerek tedavi seçeneği kararlaştırılmalıdır. Uygun evredeki olgular için uygulanan radikal cerrahiler sonrasında sıklıkla daha ileri tedaviler gerekmemektedir. Sekonder tümörler genellikle daha agresif, tedaviye rezistan ve erken metastaz yapma potansiyelinde olduğu için daha agresif tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır (4). Bir çalışmada ürologların tercihi sıklıkla lojistik ve topografik olarak uygun senkron tümörlerde eşzamanlı rezeksiyon yönünde olmuştur (73). İki tümörden hangisi daha agresifse öncelikle onun rezeke edilmesi önerilmektedir (73). Tedavi yanında davranışsal risk faktörlerinin modifikasyonu ile MPK önlenmesi esastır (74). Hastalardaki klinik bulgular ve tanısal yöntemler yanında moleküler genetik çalışmalar ile MPK'lerin erkenden tanınmaları ve tedavileri mümkün olabilmektedir.

Kemoterapi ile ilişkili tümörler temas (aerodigestif mukoza) ve absorpsiyon bölgeleri (gastrointestinal sistem) yanında metabolize olduğu (karaciğer) ve ekskrete edildiği (böbrek) yerlerde ortaya çıkmaktadır (75,76). Bu tümörler daha küçük

çapta, daha agresif ve daha yüksek oranda erken metastaz yapma eğilimindedir. Bu tümörler rezistan klonal ekspansiyon, kemo-radyorezistan gen aktivasyonu, immün zayıflık ve hasta fizyolojik durumunun kötü olması gibi nedenlerle terapötik manipülasyonlara dirençlidir (4).

MPK'li olgularda prognoz tek primer tümürlü olgularla karşılaştırıldığında daha kötüdür. Senkron tümörlerde sağkalım metastazlı olgulara kıyasla daha iyi olduğu için sağlıklı bir evrelendirmeden sonra uygun olgulara cerrahi rezeksiyon şansının verilmesi önerilmektedir (4). Bir çalışmada senkron tümörlerde sağkalım, metakron tümörlere oranla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Buna neden olarak senkron tümör grubunda erken dönemde iki kanserle mücadele edilmesine karşılık metakron tümörlerde indeks tümörün erken dönemde tedavi edilmiş olması ve ikinci bir kanser gelişimine dek geçen sürenin daha uzun olması gösterilmiştir (8).

Bazı durumlarda latent periyot 15 yıl kadar uzun olabilmektedir. Bu nedenle kanser olgularının uzun dönem takipleri önerilmektedir (77,78).

Sonuç

Malignite nedeniyle takip ve tedavileri yapılan olgularda birden fazla tümöral lezyon saptandığında metastaz ve nüks dışında olası sekonder primer tümörler de akılda tutulmalı ve şüpheli lezyonlarda mutlaka ileri tanısal değerlendirmeler yapılmalıdır. Bu nedenle primer malign tümürlü olguların ayrıntılı, düzenli ve yakın takipleri zorunludur. Bu noktada genetik konsültasyon, risk tahmini, kanser tarama ve kemoprevansiyon üzerinde durulmalıdır. Primer tümörün sekonder tümör üzerine ya da tam tersi sekonder tümörün indeks tümör üzerine olan etkileri hala tam olarak açıklığı kavuşturulamamıştır ve detaylı çalışmalara gereksinim vardır. Çoklu primer tümörlerde erken tanı, bu kanserler hakkında daha fazla bilgi sahibi olunması yanında multidisipliner yaklaşımlar bu olgularda sağkalımı uzatabilecektir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ayhan Dirim, Dizayn: Ayhan Dirim, Veri Toplama veya İşleme: Ayhan Dirim, Analiz veya Yorumlama: Ayhan Dirim, Hakan Özkardeş, Literatür Arama: Eray Hasırcı, Yazan: Ayhan Dirim.

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. Billroth T. Die Allgemeine chirurgische pathologie und therapie In: 51 Vorlesungen-Ein Handbuch für Studierende und Ärzte 14. Reimer G, editor. Berlin: Auflage; 1889:908.
2. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: A survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer 1932;16:1358-1414.
3. The SEER Program Coding and Staging Manual, Volume Revision 1, 2004. http://seer.cancer.gov/archive/manuals/2004Revision1/SPM_2004_maindoc.r1.pdf.

4. Mehdi I, Shah AH, Moona MS, et al. Synchronous and metachronous malignant tumours expect the unexpected. *J Pak Med Assoc* 2010;60:905-909.
5. Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasms: Historical perspectives. *Cancer* 1977;40:1786-1792.
6. Aydiner A, Karadeniz A, Uygun K, et al. Multiple primary neoplasms at a single institution: Differences between synchronous and metachronous neoplasms. *Am J Clin Oncol* 2000;23:364-370.
7. Kilciksiz S, Gokce T, Baloglu A, et al. Characteristics of synchronous and metachronous-type multiple primary neoplasms: A study of hospital-based cancer registry in Turkey. *Clin Genitourin Cancer* 2007;5:438-445.
8. Powell S, Tarchand G, Rector T, Klein M. Synchronous and metachronous malignancies: Analysis of the Minneapolis Veterans Affairs (VA) tumor registry. *Cancer Causes Control* 2013;24:1565-1573.
9. Teppo L, Salminen E, Pukkala E. Risk of a new primary cancer among patients with lung cancer of different histological types. *Eur J Cancer* 2001;37:613-619.
10. Scholes AG, Woolgar JA, Boyle MA, et al. Synchronous oral carcinomas: Independent or common clonal origin? *Cancer Res* 1998;58:2003-2006.
11. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1990;323:795-801.
12. Leong PP, Rezai B, Koch WM, et al. Distinguishing second primary tumors from lung metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:972-977.
13. Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH. Multiple primary malignant neoplasms. I. Introduction and presentation of data. *Cancer* 1961;14:221-230.
14. Shikhani AH, Matanoski GM, Jones MM, et al. Multiple primary malignancies in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;112:1172-1179.
15. Demandante CG, Troyer DA, Miles TP. Multiple primary malignant neoplasms: Case report and a comprehensive review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2003;26:79-83.
16. Tachimori Y. Cancer screening in patients with cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:118-119.
17. Artac M, Bozcuk H, Ozdogan M, et al. Different clinical features of primary and secondary tumors in patients with multiple malignancies. *Tumori* 2005;91:317-320.
18. SEER Program Code Manual, Third Edition. Bethesda (MD): National Cancer Institute. January 1998.
19. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, Eisner MP, Horner MJ, Howlader N, Hayat M, Hankey BF, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/, based on November 2005 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2006. Accessed 27 August 2012.
20. Travis LB. The epidemiology of second primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2020-2026.
21. Bittorf B, Kessler H, Merkel S, et al. Multiple primary malignancies: An epidemiological and pedigree analysis of 57 patients with at least three tumors. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:302-313.
22. Park SM, Lim MK, Jung KW, et al. Prediagnosis smoking, obesity, insulin resistance, and second primary cancer risk in male cancer survivors: National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4835-4843.
23. Rabbani F, Grimaldi G, Russo P. Multiple primary malignancies in renal cell carcinoma. *J Urol* 1998;160:1255-1259.
24. Mukaiyama Y, Suzuki M, Morikawa T, et al. Multiple primary malignant neoplasms of the glottis, renal pelvis, urinary bladder, oral floor, prostate, and esophagus in a Japanese male patient: A case report. *World J Surg Oncol* 2014;12:294.
25. Balducci L, Beghe' C. Cancer and age in the USA. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;37:137-145.
26. Bassal M, Mertens AC, Taylor L, et al. Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2006;20:476-483.
27. Gursel B, Meydan D, Özbek N, et al. Multiple primary malignant neoplasms from the black sea region of Turkey. *J Int Med Res* 2011;39:667-674.
28. Kaneko S, Yamaguchi N. Epidemiological analysis of site relationships of synchronous and metachronous multiple primary cancers in the National Cancer Center, Japan, 1962-1996. *Jpn J Clin Oncol* 1996;29:96-105.
29. Kagei K, Hosokawa M, Shirato H, et al. Efficacy of intense screening and treatment for synchronous second primary cancers in patients with esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:120-127.
30. Ueno M, Muto T, Oya M, et al. Multiple primary cancer: An experience at the Cancer Institute Hospital with special reference to colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2003;8:162-167.
31. Lee TK, Myers RT, Scharyj M, et al. Multiple primary malignant tumors (MPMT): study of 68 autopsy cases (1963-1980). *J Am Geriatr Soc* 1982;30:744-753.
32. Engin K. Cancers in multiple primary sites. *Int Surg* 1994;79:33-37.
33. Coyte A, Morrison DS, McLoone P. Second primary cancer risk-the impact of applying different definitions of multiple primaries: Results from a retrospective population-based cancer registry study. *BMC Cancer* 2014;14:272.
34. Sunder B, Patel S, Merrin C, et al. Multiple primary tumors in a 72-year-old woman. *J Urol* 1983;129:1209-1212.
35. Matzkin H, Braf Z. Malignant Primary malignant neoplasms in the genitourinary tract: Occurrence and etiology. *J Urol* 1989;142:1-112.
36. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. *Cancer* 1953;6:963-968.
37. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, et al. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization; evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003;63:1727-1730.
38. Höglund M. On the origin of syn-and metachronous urothelial carcinomas. *Eur Urol* 2007;51:1185-93. Review.
39. Sidransky D, Frost P, Von Eschenbach A, et al. Clonal origin bladder cancer. *N Engl J Med* 1992;326:737-740.
40. Mao L, Lee DJ, Tockman MS, et al. Microsatellite alterations as clonal markers for the detection of human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:9871-9875.
41. Habuchi T, Takahashi R, Yamada H, et al. Metachronous multifocal development of urothelial cancers by intraluminal seeding. *Lancet* 1993;342:1087-1088.
42. Deng G, Lu Y, Zlotnikov G, et al. Loss of heterozygosity in normal tissue adjacent to breast carcinomas. *Science* 1996;274:2057-2059.
43. Duchateau CSJ, Stokkel MPM. Second primary tumors involving non-small cell lung cancer; prevalence and its influence on survival. *Chest* 2005;127:1152-1158.
44. Ray P, Sharifi R, Ortolano V, Guinan P. Involvement of the genitourinary system in multiple primary malignant neoplasms: A review. *J Clin Oncol* 1983;1:574-581.
45. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
46. Herr HW, Cookson MS, Soloway SM. Upper tract tumors in patients with primary bladder cancer followed for 15 years. *J Urol* 1996;156:1286-1287.
47. Kauffman EC, Raman JD. Bladder cancer following upper tract urothelial carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8:75-85.
48. Balaji KC, McGuire M, Grotas J, et al. Upper tract recurrences following radical cystectomy; an analysis of prognostic factors, recurrence pattern and stage at presentation. *J Urol* 1999;162:1603-1606.

49. Huguet-Perez J, Palou J, Millan-Rodriguez F, et al. Upper tract transitional cell carcinoma following cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2001;40:318-323.
50. Tsuji Y, Nakamura H, Ariyoshi A. Upper urinary tract involvement after cystectomy and ileal conduit diversion for primary bladder carcinoma. *Eur Urol* 1996;29:216-220.
51. Kenworthy P, Tanguay S, Dinney CP. The risk of upper tract recurrence following cystectomy in patients with transitional cell carcinoma involving the distal ureter. *J Urol* 1996;155:501-503.
52. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Huguet J, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol* 2005;174:859-861.
53. Miyake H, Hara I, Arakawa S, et al. A clinicopathological study of bladder cancer associated with upper urinary tract cancer. *BJU Int* 2000;85:37-41.
54. Mullerad M, Russo P, Golijanin D, et al. Bladder cancer as a prognostic factor for upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 2004;172:2177-2181.
55. Perez-Utrilla Perez M, Aguilera Bazan A, Alonso Dorrego JM, et al. Simultaneous Cystectomy and Nephroureterectomy due to Synchronous Upper Urinary Tract Tumors and Invasive Bladder Cancer: Open and Laparoscopic Approaches. *Curr Urol* 2012;6:76-81.
56. Matsui Y, Utsunomiya N, Ichioka K, et al. Risk factors for subsequent development of bladder cancer after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2005;65:279-283.
57. Milojevic B, Djokic M, Sipetic-Grujicic S, et al. Bladder cancer after managing upper urinary tract transitional cell carcinoma; risk factors and survival. *Int Urol Nephrol* 2011;43:729-735.
58. Chun TY. Coincidence of bladder and prostate cancer. *J Urol* 1997;157:65-67.
59. Singh A, Jones RF, Friedman H, et al. Expression of p53 and pRb in bladder and prostate cancers of patients having both cancers. *Anticancer Res* 1999;19:5415-5417.
60. Barbisan F, Mazzucchelli R, Scarpelli M, et al. Urothelial and incidental prostate carcinoma in prostates from cystoprostatectomies for bladder cancer: Is there a relationship between urothelial and prostate cancer? *BJU Int* 2009;103:1058-63.
61. 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;19:666-75.
62. Vallancien G, Abou El Fettouh H, et al. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10 year experience. *J Urol* 2002;168:2413-7.
63. Revelo MP, Cookson MS, Chang SS, et al. Incidence and location of prostate and urothelial carcinoma in prostates from cystoprostatectomies: Implications for possible apical sparing surgery. *J Urol* 2008;179:527-32.
64. de Vries RR, Nieuwenhuijzen JA, van Tinteren H, et al. and Urological Working Group of the Amsterdam Comprehensive Cancer Center. Prostate-sparing cystectomy: Long-term oncological results. *BJU Int* 2009;104:1239-43.
65. Kefer JC, Campbell SC. Current status of prostate-sparing cystectomy. *Urol Oncol* 2008;26:486-493.
66. Sivalingam S, Drachenberg D. The incidence of prostate cancer and urothelial cancer in the prostate in cystoprostatectomy specimens in a tertiary care Canadian centre. *Can Urol Assoc J* 2013;7:35-38.
67. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al. Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1017-1024.
68. Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies. *J Urol* 1992;148:829-832.
69. Botto H, Sebe P, Molinie V, et al. Prostatic capsule and seminal sparing cystectomy for bladder carcinoma; initial results for selected patients. *BJU Int* 2004;94:1021-1025.
70. Özgür BC, Köseoğlu E, Arık AI, et al. Synchronous bladder and prostate cancers in the specimens of radical cystoprostatectomy: A multicenter retrospective analysis. *Kaohsiung J Med Sci* 2014;30:371-375.
71. Dembowski J, Hackemer P, Winkler A, et al. Prostate and Bladder Cancer Coexistence in Patients Undergoing Radical Cystoprostatectomy. *Adv Clin Exp Med* 2015;24:657-662.
72. Wallace D, Arul D, Chitale S. Synchronous tumours of the breast and bladder. *J Surg Case Rep* 2014;2014.
73. Mydlo JH, Gerstein M. Patients with urologic cancer and other nonurologic malignancies: Analysis of a sample and review of the literature. *Urology* 2001;58:864-869. Review.
74. López ML, Lana A, Díaz S, et al. Multiple primary cancer: An increasing health problem. Strategies for prevention in cancer survivors. *Eur J Cancer Care* 2009;18:598-605.
75. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: Findings from the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J Clin Oncol* 2009;27:2356-2362.
76. Soliman PT, Broaddus RR, Schmeler KM, et al. Women with synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: Do they have lynch syndrome? *J Clin Oncol* 2005;23:9344-9350.
77. Smith TE, Lee D, Turner BC, et al. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: An analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;48:1281-1289.
78. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Second cancers occurring in patients with early stage non-smallcell lung cancer treated with chest radiation therapy alone. *J Clin Oncol* 2001;19:1056-1063.



Retroperitoneal Inflammatory Myofibroblastic Tumor: A Rare Case Report and Literature Review

Retroperitoneal İnflamatuvar Miyofibroblastik Tümör:

Olgu Sunumu ve Literatür Taraması

Oktay Üçer MD¹, Mehmet Yüksel MD¹, Gökhan Temeltaş MD¹, Peyker Temiz MD², Talha Müezzinoğlu MD¹

¹Celal Bayar University, Faculty of Medicine, Department of Urology, Manisa, Turkey

²Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Manisa, Turkey

Summary

Primary retroperitoneal inflammatory myofibroblastic tumors (IMT) are a very rare clinical condition. Herein, we present a case of IMT in the retroperitoneal area. A 52-year-old woman presented with abdominal lump and exhaustion. On physical examination, there was no pathological finding. The diagnostic workup included contrast computer tomography that revealed a 10,5-cm heterogeneous retroperitoneal mass under the right adrenal gland, localized behind the right kidney. At laparotomy, the mass arising from the retroperitoneum was excised. Histopathology showed an IMT. IMTs has a variable biologic behavior that ranges from the frequently benign lesions to more aggressive variants. Final diagnosis is based on histomorphological features. Complete surgical excision should be the aim of the curative treatment.

Keywords: Retroperitoneum, myofibroblastic tumor, inflammatory myofibroblastic tumor

Öz

Primer retroperitoneal inflamatuvar miyofibroblastik tümörler (İMT) klinikte oldukça nadir görülür. Burada retroperitoneal alandaki İMT olgusu sunuldu. Elli iki yaşında kadın hasta batında kitle ve halsizlik şikayetleriyle başvurdu. Fizik muayenesinde patolojik bir bulgu saptanmadı. Kontrastlı bilgisayarlı tomografisinde retroperitonda sağ adrenal bezin altında ve böbreğin arkasında 10,5 cm çaplı heterojen kitle görüldü. Kitle cerrahi olarak eksize edildi ve patolojisi İMT geldi. İMT kötü huylu lezyonlardan daha agresif özellikler taşıyana kadar değişik şekillerde görülebilmektedir. Kesin tanı histopatolojik olarak konulmaktadır. Küratif tedavideki amaç kitlenin tam cerrahi eksizyonudur.

Anahtar Kelimeler: Retroperiton, miyofibroblastik tümör, inflamatuvar miyofibroblastik tümör

Introduction

The inflammatory myofibroblastic tumor (IMT), also known as inflammatory pseudotumor, is an uncommon tumor characterized by a controversial etiology, various histopathological features, and an unpredictable biological behavior (1). The profile of this disease has changed with time from benign reactive process to a malignant neoplasm, based on the multiple case reports demonstrating recurrent and constant clonal genetic alterations (2). There are three main histological patterns; nodular fasciitis-like, fibrous histiocytoma-like, and desmoid or scar tissue-type (3). IMT is usually diagnosed in adults in the lungs. It is also described in the other locations, such as the kidney, orbit, liver, pancreas, spleen mesentery and limbs and may also be seen during childhood (4). However, retroperitoneal location is rarely reported in literature.

Case Report

The patient is a 52-year old woman with a history of abdominal lump and complaint of exhaustion for two years, and with no history of urinary tract symptoms. She had no history of abdominal trauma, or urinary tract infection, but she underwent umbilical hernia repair 5 years ago. Physical examination did not reveal any pathological findings. Blood count parameters were within normal limits except low hemoglobin rate (hemoglobin: 11.7). C-reactive protein and tumor markers were also negative. Contrast-enhanced computed tomography revealed an 84x78x106 mm mass on the right side, located inferior to the adrenal gland, and posterior to the kidney (Figure 1). It seemed to be separate from the kidney tissue. True-cut biopsy was performed; Histopathological examination revealed connective tissue infiltrated by T and B lymphocytes and enlarged vascular structures. There were no tumor cells seen

in the biopsy material. After multidisciplinary discussion, an exploratory laparotomy was decided. During the surgery, the solid mass was totally excised and frozen section analysis of the right renal parenchyma showed clean surgical borders without any malignant cells. Postoperative pathologic examination was consistent with IMT (Figure 2). No medical therapy was needed after surgery. There was no sign of recurrence and the patient remained asymptomatic for 6 months after the surgery. The patient provided written consent for the use of her information in this case report.

Discussion

IMT is a subtype of inflammatory pseudotumor that is characterized by a proliferation of cells presenting a myofibroblastic differentiation. It is a rare lesion that has been reported with an equal frequency in men and women. It can occur at any age but most often before the age of 40 (5). Originally described in the lungs in 1937, and since then, it has been reported to occur throughout the body including the mesentery, stomach, abdomen, liver, mediastinum, omentum and bladder of children and adolescents (6). Retroperitoneal IMT's are extremely rare. This tumor was previously described as an inflammatory pseudotumor, inflammatory

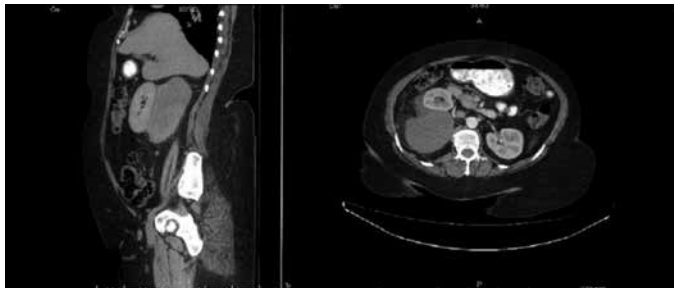


Figure 1. The view of retroperitoneal inflammatory myofibroblastic tumor in the contrast computed tomography

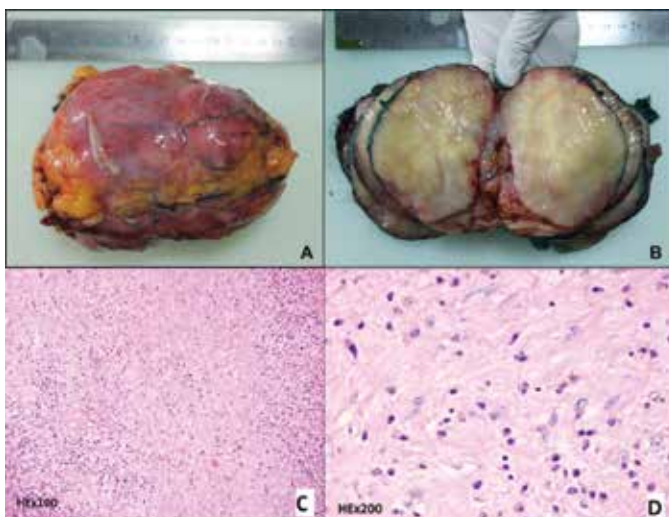


Figure 2. Macroscopic a,b) appearances of the mass after surgical removal, c) Inflammatory cells entwined with collagenized tumor areas (HE, x100), d) Inflammatory component in tumor and fibroblastic cell without atypia (HE, x200)

myofibroblastoma, lymphoplasmacytic, histiocytoma, and fibrous pseudotumor until 1994 when myofibroblastic tumor was established as a distinct low grade malignancy by the World Health Organization classification (7).

The etiopathology of IMT is actually controversial and is still not completely known. Trauma, surgery, inflammation, viral (Epstein-Barr Virus or Human Herpes Virus) and bacterial (Actinomyces, C. Jejuni or E. Coli) infections may affect the development of IMT (5). More recent studies have found cytogenetic clonality, 2p23 chromosomal region involvement, and occasional aggressive local behavior, along with tumor metastasis suggesting IMT's to be neoplasms (8).

The clinical presentation of the tumor often depends on its anatomical site. Retroperitoneal tumors usually grow slowly and always present as a solid abdominal palpable mass. Flank or abdominal pain usually exists. Systemic symptoms such as fever, weight loss and laboratory abnormalities (hypochromic microcytic anemia and raised erythrocyte sedimentation rate); hematuria is also reported (1).

Radiologically, the findings are nonspecific and only reveal a solid well defined mass. Surgical resection could be the preferred in the treatment of IMT, which can also be used to confirm this disease. The recurrence rate has been reported to range from 18% to 40%, and only precise removal of the tumor will avoid recurrence. In patients with unresectable IMT's; Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and chemotherapeutic agents will be successfully used. Therefore chemotherapy combined with oral NSAIDs may also be a feasible therapeutic choice in patients with unresectable retroperitoneal IMT (6). In this case, we performed a total surgical resection of the retroperitoneal IMT, and no recurrence during the 6 months follow up.

Conclusion

IMT are true neoplasms of proliferating myofibroblasts with an associated inflammatory component. They have a variable biologic behavior that ranges from the frequently benign lesions to more aggressive variants. Final diagnosis is based on histomorphological features. Due to their rarity, there are no well-defined protocols for the treatment especially in cases of malignant behavior. Complete surgical excision should be the aim of the curative treatment. Long term clinical, radiological and laboratory follow-up is indicated because of the potential for local recurrence even after many years.

Ethics

Informed Consent: Consent form was filled out by the patient.
Peer-review: Internal peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Oktay Üçer, Gökhan Temeltaş, Concept: Oktay Üçer, Mehmet Yüksel, Design: Oktay Üçer, Data Collection or Processing: Oktay Üçer, Gökhan Temeltaş, Analysis or Interpretation: Peyker Temiz, Literature Search: Oktay Üçer, Talha Müezzinoğlu, Writing: Oktay Üçer.

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. Coffin CM, Watterson J, Priest JR, Dehner LP. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19:859-872.
2. Pungpapong S, Geiger XJ, Raimondo M. Inflammatory myofibroblastic tumor presenting as a pancreatic mass: A case report and review of the literature. *JOP* 2004;5:360-367.
3. Attili SV, Chandra CR, Hemant DK, et al. Retroperitoneal inflammatory myofibroblastic tumor. *World J Surg Oncol* 2005;3:66.
4. Poves I, Alonso S, Jimeno M, et al. Retroperitoneal inflammatory pseudotumor presenting as a pancreatic mass. *JOP* 2012;13:308-311.
5. Ziadi S, Trimeche M, Mestiri S, et al. Retroperitoneal inflammatory myofibroblastic tumor: Case report and immunohistochemistry study. *World J Oncol* 2010;1:94-96.
6. Tao YL, Wang ZJ, Han JG, Wei P. Inflammatory myofibroblastic tumor successfully treated with chemotherapy and nonsteroidals: A case report. *World J Gastroenterol* 2012;18:7100-7103.
7. Bahadori M, Liebow AA. Plasma cell granulomas of the lung. *Cancer* 1973;31:191-208.
8. Koirala R, Shakya VC, Agrawal CS, et al. Retroperitoneal inflammatory myofibroblastic tumor. *Am J Surg* 2010;199:17-19.



İnsidental Seminal Vezikül Amiloidozu: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Incidental Amyloidosis of the Seminal Vesicle: A Case Report and Review of the Literature

Dr. Deniz Bolat¹, Dr. Salih Polat¹, Dr. Tamer Şahin², Dr. Bülent Günlüsoy¹, Dr. Tansu Değirmenci¹, Dr. Zafer Kozacıoğlu¹, Dr. Süleyman Minareci¹, Dr. Sait Şen³

¹Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Prostat spesifik antijenin (PSA) tarama testi olarak kullanımının yaygınlaşması ile birlikte yapılan biyopsi işlemi sayısı ve negatif patoloji sonuçları nedeniyle alınan kor sayısı artmıştır. Bunun sonucunda prostat ve/veya seminal veziküle ait rastlantısal patolojik sonuçlarla karşılaşmıştır. Seminal vezikül amiloidozu bu rastlantısal sonuçlardan biridir. Biz bu çalışmada transrektal ultrason kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsisinde seminal vezikül amiloidozu saptanan bir olguyu sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Amiloidozis, seminal vezikül, prostat biyopsisi, prostat kanseri

Summary

With a widely usage of prostate specific antigen (PSA) testing as a screening tool, number of prostate biopsy procedures and number of biopsy cores are increased because of the negative pathology results. As a result of this condition, incidental pathological findings including the prostate and/or the seminal vesicles were encountered. Seminal vesicle amyloidosis is one of these incidental results. In this study we aimed to present a patient with amyloidosis of the seminal vesicles which was found on transrectal ultrasound guided prostatic biopsy.

Keywords: Amyloidosis, seminal vesicle, prostate biopsy, prostate cancer

Giriş

Prostat biyopsisi prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği veya anormal rektal muayene gibi prostat kanseri şüphesi taşıyan hastalarda sık kullanılan bir tanı yöntemidir. Bu protokol günümüzde 10-12 kor şeklinde transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde uygulanmaktadır (1). PSA değerinin 50 yaş ve üzerindeki asemptomatik hastalarda tarama testi olarak kullanılmasıyla birlikte yapılan biyopsi sayısı ve negatif biyopsiler nedeniyle alınan kor sayısı artmıştır. Bunun sonucunda prostat ve/veya seminal veziküle ait rastlantısal patolojik sonuçlarla karşılaşmıştır. Seminal vezikül amiloidozu (SVA) bu rastlantısal sonuçlardan biridir (2).

Amiloidoz, fibröz amiloid proteinlerin değişik patolojik mekanizmalar sonucunda doku ve organların hücre dışı boşluklarında birikmesi ile karakterize sistemik ya da lokalize tutulumu olan bir hastalıktır. Lokalize amiloidozis hücreden sentezlenen proteinin birikmesi ile ortaya çıkarken sistemik amiloidozis plazmada bulunan normal veya mutant proteinlerin birikimi sonucunda oluşur (3). Ürogenital sistem yerleşimli lokalize amiloidozis en sık mesane kaynaklı görülmektedir.

Mesane dışı prostat, seminal vezikül ve üreter tutulumu nadirdir (4,5,6).

Biz bu çalışmada prostat biyopsisinde SVA saptanan ardından yapılan transüretal prostat rezeksiyonu sonrası prostat adenokarsinomlu saptanan hastayı güncel literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Yetmiş dört yaşında erkek hasta kliniğimize alt üriner sistem semptomları ile başvurdu. Dijital rektal muayenesi normal olan hastanın yapılan tetkiklerinde PSA değerinin 11 ng/ml olması üzerine TRUS kılavuzluğunda standart 12 kadran prostat biyopsisi uygulandı. Hastanın öz geçmişinde ek özellik yoktu. Patoloji sonucu sağ SVA ve bilateral kronik prostatit olarak raporlandı. Histolojik incelemede amiloid birikimler kongo kırmızısı ile boyanarak polarize ışık altında elma yeşili birefrejans gösterdi (Resim 1 ve 2). Transüretal prostat rezeksiyonu (TURP) planlanan hasta, opere edilmeden önce başta multiple miyelom, kronik inflamatuvar hastalıklar gibi sistemik ve sekonder amiloidoz nedenleri açısından araştırıldı.

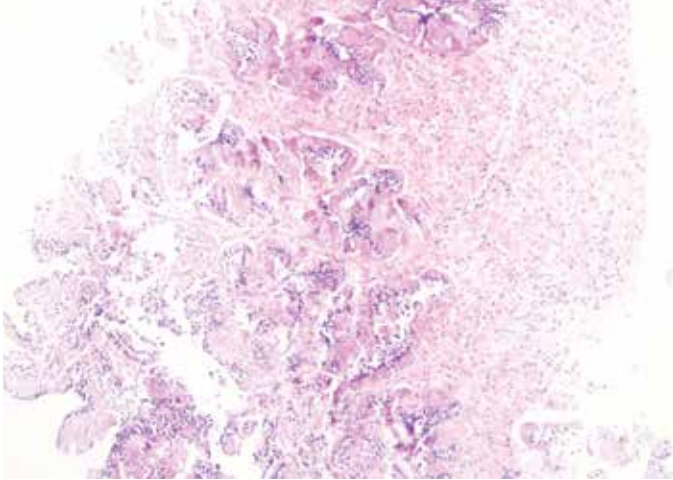
Serum immüoglobulin ve serum protein elektroforezi değerleri normal sınırlarda idi. Hasta lokalize senil amiloidoz olarak değerlendirildi. TURP uygulanan hastanın patolojik incelemesinde tek korda %3, Gleason skoru 3+3 prostat adenokarsinomu tespit edildi (Resim 3). Hasta prostat kanseri açısından aktif izleme alındı.

Tartışma

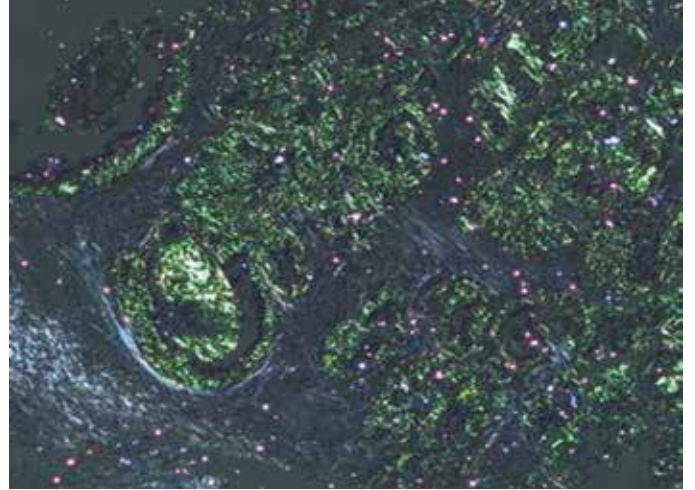
Amiloidozlar sistemik veya lokalize amiloidoz şeklinde görülebilmektedir. Bir çok organda lokalize amiloid birikimi tanımlanmıştır. Bu birikim mikroskobik tek odak şeklinde olabilmekle birlikte nodüler kitle oluşturacak şekilde büyük boyutta da olabilirler. Dokularda biriken amiloid hemotoksilen-eozin ile pembe amorf şekilde görülür. Kongo kırmızı ile boyama sonrası polarize ışık mikroskobu altında elma yeşili röfle vererek diğer protein depozitlerinden ayrılır (7,8). Lokalize amiloidozun hücrelerden sentezlenen proteinlerin birikimi sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (3). SVA'da biriken amiloid protein "Semenogelin I" (Asem) olarak adlandırılmıştır ve semenogelin I proteininin polipeptid fragmanlar içerdiği ve bu fragmanların

seminal vezikül tarafından üretilen ana salgılama bölgesinin N-terminal ucuna özgü olduğu gösterilmiştir (8,9). Bu da lokalize amiloidozun histogenezini ortaya koymuş ve seminal vezikül subepitelinde biriken egzokrin salgıların amiloid oluşumuna neden olduğu düşünülmüştür (9,10). Pitkänen ve ark. (11) otopsi serilerinde kalp dahil, çeşitli organları incelemiş ve lokalize SVA ile diğer amiloidoz tipleri arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir.

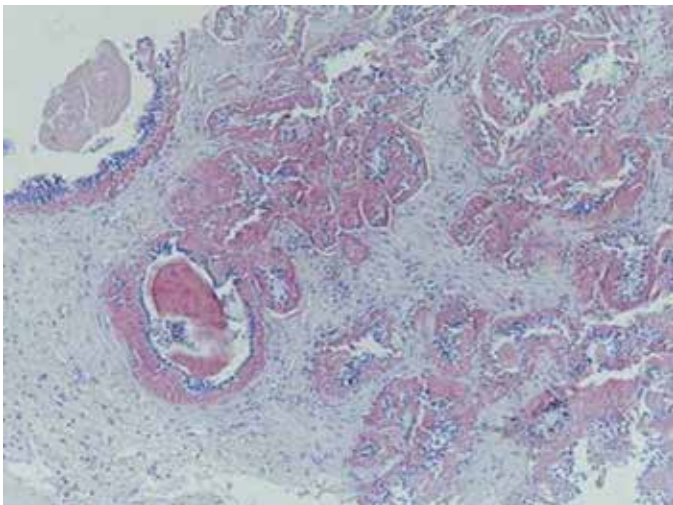
Histopatolojik incelemede, amiloid birikiminin parankim ya da damar duvarında görülmeyip sadece subepitelyal alanda görülmesi SVA'yı sistemik amiloidozdan ayıran en önemli özelliktir (12). Bizim olgumuzda da benzer şekilde subepitelyal alanda amiloid birikimi görüldü. Damar ve parankimal birikim gözlenmediği için olgumuzda sistemik bir amiloidoz düşünmedik. SVA yönünden incelenen dokuda laktoferrin ve amiloid B protein pozitif, amiloid A, kappa, lambda ve Beta 2 mikroglobulin negatif saptandı. Semenogelin I proteini için gerekli immünohistokimyasal belirteçler patoloji laboratuvarımızdaki kısıtlılıklar nedeniyle çalışılmadı.



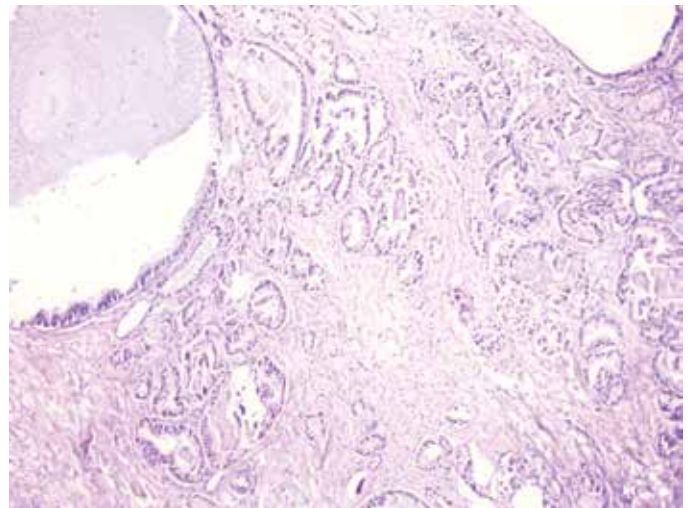
Resim 1. Hematoksilen&Eozin ile boyanmış prostat biyopsisi kesiti



Resim 3. Polarize ışık altında elma yeşili birefrans gösteren amiloid birikimleri



Resim 2. Kongo kırmızı ile boyanan amiloid birikimleri



Resim 4. Transüretal rezeksiyon materyalinde adenokarsinom odağı (Hematoksilen&Eozin)

Otopsi serilerinde SVA insidansı %9 ile %16 arasında değişmektedir (11,13). İnsidans yaşla birlikte artmakta ve 60 yaşın altındaki hastalarda SVA görülme oranı %5-8 arasında iken 75 yaşın üzerinde %21-34'lere yükselmektedir (12). Kee ve ark. (10) yaptıkları bir çalışmada prostat kanseri nedeniyle prostatektomi yapılan hastalarda SVA insidansını %4,8 ile otopsi serilerinden düşük bulmuşlardır (10). Literatürde amiloidoz ile prostat kanseri birlikteliğinin %2 ile %25 arasında değiştiği raporlanmıştır (14,15). SVA ile prostat kanseri arasındaki ilişki net bir şekilde gösterilemese de yaşlanmanın amiloidoz ve prostat kanseri için ortak risk faktörü olmasının bu birlikteliği açıklayabileceği düşünülmüştür (15).

Seminal vezikül amiloidozu klinik olarak asemptomatik olsa da perineal ağrı ve hematospermi ile ilişkisi olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (16,17). Amiloidoz ile ilişkili olabilecek bir diğer durum Unger ve ark. (18) tarafından belirtilmiştir. Cerrahi ve biyopsi spesmenlerinin değerlendirildiği çalışmada 5 olguda lokalize SVA (%3) tespit edilmiştir. Bu olgulardan 4'ünün prostat kanseri nedeni ile hormon baskılayıcı tedavi aldıkları görülmüştür. Çalışma sonucunda yazarlar hormonoterapinin amiloidoz gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir. Son yıllarda, SVA'nın endorektal manyetik rezonans (MR) görüntüleme mesane veya prostat kanseri yayılımını taklit eden görünüme sahip olduğu belirtilmiştir (19,20). Tümör evrelemesinde MR kullanımının yaygınlaşması ile yanlış evrelemeden kaçınmak için bu olguları tanımak gerekmektedir. Bu durum klinisyen, radyolog ve patoloğlar için kaçınılmazdır. Sonuç olarak biz bu olgu sunumunda prostat biyopsisinde insidental olarak saptanan SVA olgusunu literatür eşliğinde sunduk. Daha önce belirtilen olgulara benzer morfolojik özellik göstermekle birlikte bizim olgumuzda eşlik eden prostat kanseri saptanmıştır. Literatürdeki verilerle birlikte değerlendirildiğinde, SVA'nın perineal ağrı ve hematospermi ile ilişkili olabileceği gibi insidental olarak da saptanabilir. Hormonoterapi amiloidoz gelişimi için bir risk faktörüdür ve SVA prostat kanseri metastazını taklit edebilir. Bu durumlar ürologlar tarafından göz önünde tutulmalıdır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Deniz Bolat, Süleyman Minareci, Dizayn: Deniz Bolat, Bülent Günlüsoy, Veri Toplama veya İşleme: Deniz Bolat, Tamer Şahin, Sait Şen, Analiz veya Yorumlama: Bülent Günlüsoy, Zafer Kozacıoğlu, Literatür Arama: Deniz Bolat, Salih Polat, Bülent Günlüsoy, Yazan: Deniz Bolat, Salih Polat, Tansu Değirmenci. 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. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:68-80.
2. Lawrentschuk N, Pan D, Stillwell R, Bolton DM. Implications of amyloidosis on prostatic biopsy. *Int J Urol* 2004;11:925-927.
3. Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid* 2007;14:179-183.
4. Reynard JM, Shearer RJ. Localised amyloidosis of the urinary bladder. *Br J Urol* 1993;72:656.
5. Auge BK, Haluszka MM. Primary amyloidosis of the bladder. *J Urology* 2000;163:1867-1868.
6. Kato H, Toei H, Furuse M, et al. Primary localized amyloidosis of the urinary bladder. *Eur Radiol* 2003;13(Suppl 4):109-112.
7. Biewend ML, Menke DM, Calamia KT. The spectrum of localized amyloidosis: A case series of patients and review of the literature. *Amyloid* 2006;13:135-142.
8. Argon A, Sımşır A, Sarsık B, et al. Amyloidosis of seminal vesicles; incidence and pathologic characteristics. *Turk Patoloji Derg* 2012;28:44-48.
9. Linke RP, Joswig R, Murphy CL, et al. Senile seminal vesicle amyloid is derived from semenogelin I. *J Lab Clin Med*. 2005;145:187-193.
10. Kee KH, Lee MJ, Shen SS, et al. Amyloidosis of seminal vesicles and ejaculatory ducts: A histologic analysis of 21 cases among 447 prostatectomy specimens. *Ann Diagn Pathol* 2008;12:235-238.
11. Pitkänen P, Westermarck P, Cornwell GG 3rd, Murdoch W. Amyloid of the seminal vesicles. A distinctive and common localized form of senile amyloidosis. *Am J Pathol* 1983;110:64-69.
12. Furuya S, Masumori N, Furuya R, et al. Characterization of localized seminal vesicle amyloidosis causing hematospermia: An analysis using immunohistochemistry and magnetic resonance imaging. *J Urol* 2005;173:1273-1277.
13. Coyne JD, Kealy WF. Seminal vesicle amyloidosis: Morphological, histochemical and immunohistochemical observations. *Histopathology* 1993;22:173-176.
14. Wilson SK, Buchanan RD, Stone WJ, Rhamy RK. Amyloid deposition in the prostate. *J Urol* 1973;110:322-323.
15. Lupovitch A. The prostate and amyloidosis. *J Urol* 1972;108:301-302.
16. Carris CK, McLaughlin AP 3rd, Gittes RF. Amyloidosis of the lower genitourinary tract. *J Urol* 1976;115:423-426.
17. Furuya S, Ogura H, Saitoh N, et al. Hematospermia: An investigation of the bleeding site and underlying lesions. *Int J Urol* 1999;6:539-547.
18. Unger PD, Wang Q, Gordon RE, et al. Localized amyloidosis of the seminal vesicle. Possible association with hormonally treated prostatic adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:1265-1268.
19. Jager GJ, Ruijter ET, de la Rosette JJ, van de Kaa CA. Amyloidosis of the seminal vesicles simulating tumor invasion of prostatic carcinoma on endorectal MR images. *Eur Radiol* 1997;7:552-554.
20. Esslimani M, Serre I, Granier M, et al. Urogenital amyloidosis: Clinico-pathological study of 8 cases. *Ann Pathol* 1999;19:487-491.