

ÜRÖNKOLOJİ

bülteni

BULLETIN OF UROONCOLOGY

galenos
yayınevi

ÜRÖNKOLOJİ
DERNEĞİ - 1999



Haziran / June

2016

Cilt/Volume

15(2)

Yayın Kurulu / Editorial Board

Sahibi / Owner

Üroonkoloji Derneği adına / Behalf of Society Urooncology

Dr. Sümer BALTACI

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Dr. Murat KOŞAN

Editör / Editor

Dr. Murat KOŞAN

Editör Yardımcıları / Associate Editor

Dr. Ender ÖZDEN

Dr. Barış KUZGUNBAY

Bölüm Editörü/ Section Editor

Dr. Can ÖBEK

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: Haziran 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 İngilizce'dir.

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. Kaçınca 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

- 44 Seminom Dışı Testis Tümörlü Hastalarda Postkemoterapötik Retroperitoneal Lenf Nodu Diseksiyonu Sırasında Ek Cerrahi Girişimler**
Additional Surgical Procedures During Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Patients with Nonseminomatous Testicular Tumor
Dr. Nurullah Hamidi, Dr. Uygur Bağcı, Dr. Evren Süer, Dr. Mehmet İlker Gökçe, Dr. Kadir Türkölmez, Dr. Yaşar Bedük, Dr. Sümer Baltacı, Ankara, Türkiye
- 48 İnsidental Prostat Kanseri Eşlik Eden Histopatolojik Parametreler**
Histopathologic Parameters Accompanying by Incidental Prostate Cancer
Dr. Ayşe Nur İhvan, Dr. Caner Ediz, Dr. Nermin Koç, İstanbul, Türkiye
- 52 Prostat İğne Biyopsisi Öncesi Hormonal Değerlendirme ile Lokal İleri Prostat Kanseri Arasındaki İlişki**
Association between Hormonal Evaluation Before Prostate Needle Biopsy and Locally Advanced Prostate Cancer
Dr. Serdar Çelik, Dr. Ozan Bozkurt, Dr. Hüseyin Alperen Yıldız, Dr. Ömer Demir, Dr. Burçin Tuna, Dr. Kutsal Yörükoğlu, Dr. Güven Aslan, İzmir, Türkiye
- 57 İlk Prostat Biyopsisi Sonucu Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi Gelen Hastaların Tekrar Biyopsi Sonuçları**
Rebiopsy Results of the Patients in Which the First Biopsy Revealed High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia
Dr. Şakir Ongün, Dr. Ozan Bozkurt, Dr. Kaan Çómez, Dr. Ömer Demir, Dr. Güven Aslan, Dr. Burçin Tuna, Dr. Kutsal Yörükoğlu, Dr. İlhan Çelebi, Şanlıurfa, İzmir, Türkiye
- 61 İnvaziv Üretelyal Mesane Kanseri Nedeniyle Sistoprostatektomi Yapılan Hastalarda Rastlantısal Prostat Kanseri Sıklığı ve Histopatolojik İncelemesi**
The Incidence of Prostate Adenocarcinoma in Patients Who Underwent Cystoprostatectomy for Invasive Bladder Cancer and Histopathological Examination
Dr. Yasin Ceylan, Dr. Volkan Şen, Dr. Salih Polat, Dr. Bülent Günlüsoy, Dr. Tansu Değirmenci, Dr. Yusuf Kadir Topçu, Dr. Deniz Bolat, Dr. Zafer Kozacıoğlu, İzmir, Türkiye

Derlemeler / Reviews

- 65 Metastatik Prostat Kanseri Yeni Bir Dönem: “Başlangıç Tedavisi Olarak Kemoterapi ve Hormonal Tedavi Kombinasyonu”**
A New Era in Metastatic Prostate Cancer: “The Combination of Chemotherapy and Hormonal Treatment as Initial Treatment”
Dr. İlker Tinay, Dr. Levent Türkeri, İstanbul, Türkiye
- 69 Prostat Kanseri Lenfadenektomisinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi**
Sentinel Lymph Node Biopsy in Lymphadenectomy for Prostate Cancer
Dr. Cenk Acar, Dr. Henk van der Poel, Ankara, Türkiye, Amsterdam, Hollanda
- 76 Manyetik Rezonans - Transrektal Ultrason Füzyon Kılavuzluğunda Prostat Biyopsisi**
Magnetic Resonance - Transrectal Ultrasound Fusion Guided Prostate Biopsy
Dr. Ömer Burak Argun, Dr. Can Öbek, Dr. Ali Rıza Kural, İstanbul, Türkiye

Olgu Sunumları / Case Reports

- 80 Kadın Üretra Değişici Epitel Hücreli Karsinomunda Parsiyel Üretrektomi**
Partial Urethrectomy for Female Urethral Transitional Cell Carcinoma
Dr. Oktay Üçer, Dr. Caner Buğra Akdeniz, Dr. Mehmet Bilgehan Yüksel, Dr. Gökhan Temeltaş, Dr. Talha Müezzinoğlu, Manisa, Türkiye
- 83 Erişkin Erkek Hastada Kistik Nefroma**
Cystic Nephroma in Elderly Male Patient
Dr. Mustafa Murat Aydos, Dr. Abdullah Erdoğan, Dr. Murat Şambel, Dr. Noyan Can Akdur, Dr. Sedat Öner, Dr. Metin Kılıç, Bursa, Türkiye

Editörden/Editorial

Üroonkoloji Bülteni'nin Değerli Okuyucuları ve Değerli Meslektaşlarım,

Bültenimizin 2016 yılına ait ikinci 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. Bu yıla ait ilk sayımızda olduğu gibi 2. sayımızda da, yönetim kurulumuzun desteği alınarak, bültenimizin önemli yurtiçi ve uluslararası indekslerde taranabilmesi amacıyla yönelik, araştırma makalelerinin sayısının artırılması yoluna gidilmiştir. Bu konuda Üroloji ve Üroonkoloji camiasının çok değerli desteği alınmış olup, giderek artmaktadır. Yine bu yapı değişikliğinin gereği olarak, her sayıda çeşitlilik sağlanacak olup, belli bir tümör grubu yerine, yeni bilgilerin, üroonkoloji konusundaki son gelişmelerin ve çok değerli hocalarımızın görüşlerinin sunulacağı derlemeler, yine davet yoluyla sizlere ulaştırılacaktır.

Bu sayıda, prostat kanseri ile ilgili değerli derlemelerin bize ulaşması için katkılarını esirgemeyen Prostat Hastalıkları Grup Başkanımız Sayın Dr. Can Öbek'e ve ilgili konularındaki gelişmeleri mükemmel bir şekilde özetleyerek bizlerle paylaşan değerli araştırmacılara ve saygıdeğer hocalarımıza teşekkür ediyorum.

Bültenimizin bu yıl çıkacak olan ikinci sayısında değerli araştırma makalelerini bizlerle paylaşan, Dr. Salih Polat ve arkadaşlarına, Dr. Şakir Ongün ve arkadaşlarına, Dr. Serdar Çelik ve arkadaşlarına, Dr. Caner Ediz ve arkadaşlarına, Dr. Nurullah Hamidi ve arkadaşlarına teşekkür ediyorum. Yine olgu sunumlarını okuma fırsatı bulacağımız araştırmacılar, Dr. Oktay Üçer ve arkadaşları ile Dr. Abdullah Erdoğan ve arkadaşlarının yanı sıra, alanlarında uzman ve çok değerli hocalarımızdan derlemelerini literatürümüze kazandıran Dr. İlker Tınay ve arkadaşlarına, Dr. Cenk Acar ve arkadaşlarına ve Dr. Ömer Burak Argun ve arkadaşlarına yine editörler kurulu adına çok teşekkür ediyorum.

Araştırma makaleleri ve ilginç olgu sunumlarını kabul etmeye yeni sayılarımızda da devam edeceğiz. Özellikle akademik çalışmalarını değerlendirmek isteyen araştırmacılarımızın bültenimizi tercih etmesi bizi gururlandırmaktadır. Bu bağlamda, 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**



Seminom Dışı Testis Tümörlü Hastalarda Postkemoterapötik Retroperitoneal Lenf Nodu Diseksiyonu Sırasında Ek Cerrahi Girişimler

Additional Surgical Procedures During Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Patients with Nonseminomatous Testicular Tumor

Dr. Nurullah Hamidi, Dr. Uygur Bağcı, Dr. Evren Süer, Dr. Mehmet İlker Gökçe, Dr. Kadir Türkölmez, Dr. Yaşar Bedük, Dr. Sümer Baltacı

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

Öz

Amaç: Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RLND) seminom dışı testis tümörüne (TT) sahip hastalarda özellikle kemoterapi (KT) sonrası tümör belirteçlerinin normal olmasına rağmen radyolojik rezidü kitlelerin olduğu olgularda sıklıkla uygulanmaktadır. Öte yandan, rezidü kitlelerin çevre organlara ve ana vasküler yapılaraya ciddi invazyon olasılığı yüksek olduğundan, postkemoterapötik RLND sırasında ek cerrahi girişimlere ihtiyaç duyulabilir. Bu çalışmada RLND sırasında uygulanan ek cerrahi girişimler ve bu cerrahi sırasında gelişen komplikasyonları değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde Ocak 2000-Temmuz 2015 tarihleri arasında takipleri olan KT sonrası rezidüel kitle nedeniyle açık RLND yapılan 63 metastatik seminom dışı TT hasta RLND sırasında uygulanan ek cerrahi girişimler açısından incelendi. Olguların cerrahi sırasındaki yaşı, TT lokalizasyonu, KT öncesi klinik evresi, KT kürü sayısı, retroperitoneal kitle boyutu, hastanede kalış süresi, cerrahi sırasında yapılan ek girişim öyküleri ve RLND patolojileri değerlendirildi. KT öncesi klinik tümör evresi 2009 tümör, nod, metastaz evreleme sistemine göre değerlendirildi. Tüm hastalarda RLND, kitlenin lokalizasyonuna göre sağ veya sol template şeklinde yapıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 32,6±8,6 yıl idi. On (%15,9) olguda RLND sırasında ek cerrahi uygulandığı belirlendi. Beş hastada nefrektomi, iki hastada vena kava eksizyonu ve onarımı, bir hastada aort eksizyonu ve replasmanı, bir hastada segmental üreter eksizyonu ve bir hastada ise transvers kolon rezeksiyonu yapıldı. Çok değişkenli analizde, sadece kitle boyutunun 5 cm'den büyük olmasının ek cerrahi girişim olasılığını artırdığı belirlendi ($p=0,001$, OR: 2,1, %95 CI: 1,088-4,202).

Sonuç: KT sonrası RLND yapılan olgularda cerrahi sırasında kitlelerin tam çıkarılabilmesi için en sık uygulanan ek cerrahi girişim nefrektomidir. Ancak daha kompleks olgularda aort ve vena kava gibi büyük damarların eksizyon ve replasmanı gibi ciddi vasküler girişimler de gerekebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ek cerrahi, kemoterapi, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, testis tümörü

Summary

Objective: Retroperitoneal lymph node dissection (RLND) is frequently performed in non-seminomatous testicular tumor (TT) patients, especially in cases who have radiological residual mass despite normal tumor markers after chemotherapy (CT). On the other hand, additional surgical procedures may be required in post-CT patients during RLND due to high probability of severely invasion of residual mass to surrounding organs and major vascular structures. In this study, we aimed to evaluate the additional surgical procedures and complications during RLND.

Materials and Methods: Between January 2000-July 2015, 63 metastatic non-seminomatous TT patients undergoing RLND due to residual mass after CT at our clinic were evaluated for additional surgical procedures during RLND. Age at surgery, localization of TT, clinic stage before CT, number of CT cycles, retroperitoneal mass size, duration of hospitalization, history of additional surgical procedures during surgery and RLND's pathology of patients were evaluated. Clinic stage before CT was assessed according to 2009 tumor, node, metastasis staging system. For all patients, RLND was performed as right or left template according to localization of tumor.

Results: The mean age of patients was 32.6±8.6 years. Additional surgical procedures were performed in 10 (15.9%) patients. In five patients, ipsilateral nephrectomy, in two patients vena cava excision and repair, in one patient aorta excision and replacement, in one patient ureteral segment excision and anastomosis and in one patient transverse colon resection were performed. On multivariate analysis, >5 cm mass size was determined to increase likelihood of significant additional surgical procedure ($p=0.001$, OR: 2.1, 95% CI: 1.088-4.202).

Conclusion: For complete resection, the most common additional surgical procedure during surgery is nephrectomy following CT in RLND patients. However, major vascular procedures such as aort or vena cava excision and replacement may be required are need in more complex cases.

Keywords: Additional surgery, chemotherapy, retroperitoneal lymph node dissection, testicular tumor

Giriş

Testis tümörü (TT), erkeklerde görülen kanserlerin %1'ini ve ürogenital sistem kanserlerinin %5'ini oluşturmaktadır (1). Olguların çoğunda lenf nodu metastazı olmasına rağmen, bu hastalar kemoterapi (KT) tedavisine oldukça iyi cevap vermektedirler. Bu nedenle bu hastalarda yüksek sağkalım oranları belirtilmektedir (1). Ancak KT tedavisine rağmen halen rezidü kitlesi olan ve tümör belirteçleri normal seyreden hastalarda rezidü kitlelerin teratom ve canlı tümör olabileceği düşünülmeli ve bu olgulara yüksek morbidite ve komplikasyon oranlarına rağmen retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RLND) uygulanmalıdır (2).

KT sonrası RLND, KT almayan hastalarda uygulanan RLND'ye göre teknik olarak daha zordur. Bunun başlıca nedenleri KT sonrası oluşan desmoplastik reaksiyon ve çıkarılmaya çalışılan kitlenin genellikle büyük boyutta olmasıdır. Bu iki faktöre bağlı olarak kitle genellikle aort, vena kava inferior, böbrek ya da barsak gibi komşu organlara yakınlık ve invazyon özelliği göstermektedir (3). Bu nedenle bu olgularda RLND sırasında %33'lere varan ek cerrahi girişim, %25'lere varan komplikasyon oranları raporlanmıştır (4,5,6,7).

Bu çalışmada KT sonrası rezidü kitle nedeniyle açık RLND yapılan seminom dışı TT hastalarında cerrahi sırasında uyguladığımız ek girişimleri ve ek girişimleri öngören faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde Ocak 2000-Temmuz 2015 tarihleri arasında KT sonrası rezidü kitlesi olan ve tümör belirteçleri negatif olması nedeniyle açık RLND yapılan 63 metastatik seminom dışı TT hastasının verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların cerrahi sırasındaki yaşı, KT öncesi klinik evresi, KT kür sayısı, cerrahi öncesi retroperitoneal kitle boyutu, hastanede kalış süresi, cerrahi sırasında yapılan ek girişim ve RLND patolojisi parametreleri değerlendirildi.

Olguların KT öncesi klinik tümör evresi 2009 tümör, nod, metastaz evreleme sistemine göre değerlendirildi. Tüm hastalarda evreleme ve retroperitoneal kitle boyutu ölçümü bilgisayarlı tomografi ile kitlenin en büyük çapı dikkate alınarak yapıldı. Tüm olgularda KT tedavisi olarak 21 günlük bleomisin-etoposid-sisplatin veya etoposid-sisplatin protokolleri uygulandı. İkinci basamak KT alacak hastalara ise etoposid-ifosfamid-sisplatin protokolü uygulandı.

Cerrahi teknik: Tüm hastalarda RLND, kitlenin lokalizasyonuna göre sağ veya sol template şeklinde yapıldı (6). RLND, süperiorde renal ven, lateralde ureter, inferiorde ureterin ana iliak damarları çaprazladığı yer sınır olmak üzere sağ tarafta preakaval, interaortakaval ve retroakaval lenf nodlarını; sol tarafta ise preaortik ve paraaortik lenf nodlarını içerecek şekilde yapıldı. Renal ven seviyesinden daha yukarıda lenf nodu bulunması durumunda diseksiyon seviyesi bu yapıları da içerecek şekilde genişletildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS ver. 20.0 (Chicago, Illinois) kullanıldı. Hastaların demografik özellikleri ve TT ile ilişkili özellikleri tanımlayıcı istatistik olarak verildi. Normal dağılım gösteren parametreler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen parametreler için ortanca değerler göz önüne

alındı. Ek cerrahi girişim gerekliliğini öngörecekt faktörlerin değerlendirilmesi için lojistik regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan faktörler çok değişkenli analiz ile de değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmada toplam 63 hastanın verileri incelendi. Olguların 34'ünde (%54) sol, 29'unda (%46) sağ TT öyküsü vardı. İlk tanı anında olguların 15'inde (%24) evre 2a, 32'sinde (%51) evre 2b, 10'unda (%16) evre 2c, 5'inde (%8) evre 3a ve bir (%1) olguda evre 3b TT saptandı. Olguların cerrahi sırasında ortalama yaşı $32,6 \pm 8,6$ (minimum: 22-maksimum: 37) ve ortanca KT kür sayısı 4 (minimum: 3-maksimum: 8) olduğu belirlendi. Olguların 51'inde (%81) KT kür sayısı 4 ve daha az iken, geri kalan olgularda ise bu sayı 4'ün üzerinde idi.

RLND öncesi ortalama retroperitoneal kitle boyutu $6,8 \pm 3$ cm (minimum: 5-maksimum: 13), RLND sonrası ortalama hastanede kalış süresi $6,4 \pm 1,5$ (minimum: 4-maksimum: 9) gün idi. Histopatolojik incelemede çıkarılan retroperitoneal kitlelerin 33'ünün (%52,4) nekroz, 25'inin (%39,6) teratom, 5'inin (%8) ise canlı tümör hücresi içerdiği saptandı. On (%15,9) olguda RLND sırasında ek cerrahi uygulandığı belirlendi. Beş hastada (%7,9) nefrektomi (2 sol, 3 sağ), 2 (%3,2) hastada vena kava eksizyonu ve onarımı, 1 (%1,6) hastada aort eksizyonu ve replasmanı, 1 (%1,6) hastada ureteral segment eksizyonu ve anastomozu, 1 (%1,6) hastada ise transvers kolona invazyon nedeniyle kısmi kolektomi yapıldığı belirlendi. Bu hastalara ait ayrıntılı veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Yapılan tek değişkenli analiz sonucunda yaş (ileri), kitle patolojisi (canlı tümör hücresi varlığı), RLND öncesinde kitle boyutunun 5 cm'den büyük olması ve KT kür sayısının (4'ten fazla) ek cerrahi girişim gerekliliğini öngören anlamlı faktörler olduğu belirlendi (Tablo 2). Çok değişkenli analizde ise sadece kitle boyutunun 5 cm'den büyük olmasının ek cerrahi girişim olasılığını artırdığı belirlendi ($p=0,001$, OR: 2,1, %95 CI: 1,088-4,202).

Tartışma

TT genç erkeklerde en sık görülen kanser tipidir (1). TT hastalarında tanı; gerek kabullenememe veya utanma duygusu gerekse ilk tanı anında hidrosel veya orşit gibi tanılarla karıştırılması nedeniyle gecikebilir ve hastalar ileri evre tümör ile klinisyene başvurabilir. Uygun ileri evreli TT hastalarında inguinal orşektomi ve KT'ye ek olarak RLND tedavisinin sağkalımı oldukça artırdığı bilinmektedir (1). Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzları'na göre RLND; evre 1 seminom dışı TT hastalarında opsiyonel tedavi yöntemi iken, ileri evre olgularda tümör belirteçleri normal olan veya KT sonrası rezidüel kitlesi olan hastalarda standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (1).

RLND oldukça kompleks bir cerrahi işlemdir. Özellikle öncesinde KT tedavisi alan veya büyük rezidüel kitleye sahip olan hastalarda intra-operatif komplikasyon oranları oldukça yüksektir (4). Öncesinde KT alan hastalarda KT'ye bağlı olarak gelişen desmoplastik reaksiyonlar nedeniyle retroperitoneal kitlelerin çevre dokulardan diseksiyonu zorlaşır. Bu nedenle RLND sırasında ek cerrahi girişim oranı azımsanmayacak derecede siktir. Literatürde KT sonrası açık teknik ile RLND yapılan olgularda ek cerrahi girişim oranları %35'lere kadar

Tablo 1. Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu sırasında uygulanan ek cerrahi girişimler

Hasta	Yaş	Kemoterapi kür sayısı	RLND öncesi kitle boyutu (cm)	Ek cerrahi girişim
1	23	6	8	Nefrektomi (Sağ)
2	20	8	7,3	Transvers kolon rezeksiyonu
3	24	4	4	Nefrektomi (Sağ)
4	27	4	5	Nefrektomi (Sol)
5	41	4	5	Vena kava eksizyonu
6	20	6	8,5	Nefrektomi (Sol)
7	37	6	9,4	Aort eksizyonu/greft replasmanı
8	24	4	12	Sol üreter eksizyonu ve anastomoz
9	43	6	5,1	Nefrektomi (Sağ)
10	33	4	6	Vena kava eksizyonu

RLND: Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu

Tablo 2. Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu sırasında ek cerrahi girişimi öngörmede tek değişkenli analiz sonuçları

Değişkenler	%95 CI	Odds oranı	p değeri
Yaş	1,094-3,146	0,75	0,02
KT kür sayısı	1,630-4,320	2,6	0,001
Kitle patolojisi (canlı tümör)	1,348-4,138	1,2	0,03
RLND öncesi kitle boyutu	1,256-6,248	3,4	0,001

KT: Kemoterapi, RLND: Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu

varmaktadır (5,6,7,8). Yüksek komplikasyon ve ek cerrahi girişim oranlarının yanı sıra RLND sırasında mortalite oranının %0,8 olduğu raporlanmıştır (4). Heidenreich ve ark. (6) 2009 yılında yayınladığı çalışmalarında KT sonrası RLND yapılan 152 olgunun 29'unda (%19,1) cerrahi girişim sırasında ek girişim uygulandığı raporlanmıştır. Ek cerrahi girişim uygulanan olguların çoğuna ipsilateral nefrektomi veya inferior vena kava rezeksiyonu yapıldığı belirtilmiştir. Başka bir çalışmada ise KT sonrası tek cerrah tarafından bilateral template RLND uygulanan 85 hastanın 23'ünde (%33) ek cerrahi girişim yapıldığı raporlanmıştır (7). Bu çalışmada en sık uygulanan ek cerrahi girişimin aort ve vena kavaya yapılan majör vasküler cerrahi girişimler olduğu belirtilmiştir. Cary ve ark. (3) yayınladığı güncel çalışmada ise 755 hasta değerlendirilmiş ve bunların 167'sinde (%22) ek cerrahi girişim uygulandığı belirtilmiştir. En sık uygulanan ek cerrahi girişimin nefrektomi (%7,3), inferior vena kava rezeksiyonu (%3,7) ve karaciğer rezeksiyonu (%3,2) olduğu raporlanmıştır. Aynı çalışmada önceki çalışmalardan farklı olarak ek cerrahi girişim olasılığını öngören faktörler değerlendirilmiş ve buna göre 10 cm'den büyük retroperitoneal kitlelerin 2 cm'den küçük kitlelere göre 7 kat, serum tümör belirteçlerinin yüksek olmasının düşük olmasına göre 2 kat, kitle patolojisinin canlı tümör hücreleri gelmesinin ise diğer patoloji sonuçlarına göre ek cerrahi girişim riskini 1,1 kat artırdığı belirtilmiştir. Alman Testiküler Kanser Grubu'nun yayınladığı çalışmada ise RLND yapılan 414 olguda RLND sırasında aort veya vena kavaya yönelik ek cerrahi girişim oranının %9,6 olduğu raporlanmıştır (9). Yine aynı çalışmada 5 cm'den büyük kitlelerin ek cerrahi girişim olasılığını 4,6 kat artırdığı da belirtilmiştir. Kliniğimizdeki olgular değerlendirildiğinde açık RLND sırasında

ek cerrahi girişim oranının daha önce yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar ile uyumlu olduğu (%15,9) belirlendi. RLND sırasında en sık uygulanan ek girişimin ipsilateral nefrektomi (%7,9) olduğu belirlendi. Nefrektomiden sonra en sık ikinci cerrahi girişimimiz ise aort veya vena kava inferiora yönelik vasküler girişimler (%4,7) idi. Çok değişkenli analizlerde yaş, KT kür sayısı, RLND patolojisi ve radyoterapi öyküsü varlığının ek cerrahi girişim olasılığı üzerine etkisi anlamsız iken, kitle boyutunun 5 cm'den büyük olmasının ek girişim olasılığını 2 kat artırdığı görüldü.

Çalışmamızın retrospektif oluşu, RLND'lerin birden fazla cerrah tarafından yapılmış olması, olgu sayısının az olması, sadece tek taraflı template yönteminin kullanılması ve operasyon sonrası komplikasyonları içermemesi çalışmamızın zayıf yönleridir.

Sonuç

KT sonrası uygulanan RLND cerrahisi sırasında yüksek oranda ek cerrahi girişim gerekliliği ortaya çıkabilmektedir. Özellikle büyük kitleye sahip kompleks olgularda kitle diseksiyonu sırasında böbrek veya büyük damar hasarı açısından dikkatli olunmalı ve hastalar ameliyat öncesinde bu tür cerrahi girişimlerin gerekli olabileceği yönünde bilgilendirilmelidir.

Etik

Etik Kurulu Onayı: Retrospektif dosya taraması olduğu için etik kurul onayı alınmadı, Hasta Onayı: Retrospektif dosya taraması olduğu için hasta onayı alınmadı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Sümer Baltacı, Konsept: Yaşar Bedük, Dizayn: Kadir Türkölmöz, Veri Toplama veya İşleme: Uygur Bağcı, Analiz veya Yorumlama: Mehmet İlker Gökçe, Literatür Arama: Evren Süer, 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. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on testicular cancer: 2015 update. EurUrol 2015;68:1054-1068.

2. Beck SD, Foster RS. Long-term outcome of retroperitoneal lymph node dissection in the management of testis cancer. *World J Urol* 2006;24:267-272.
3. Cary C, Masterson TA, Bihle R, et al. Contemporary trends in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection: Additional procedures and perioperative complications. *Urol Oncol* 2015;33:15-21.
4. Baniel J, Foster RS, Rowland RG, et al. Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1995;153:976-980.
5. Mosharafa AA, Foster RS, Koch MO, et al. Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testis cancer. *J Urol* 2004;171:1839-1841.
6. Heidenreich A, Pfister D, Witthuhn R, et al. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. *Eur Urol* 2009;55:217-224.
7. Djaladat H, Nichols C, Daneshmand S. Adjuvant surgery in testicular cancer patients undergoing postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2388-2393.
8. Jacobsen NE, Foster RS, Donohue JP. Retroperitoneal lymph node dissection in testicular cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:199-220.
9. Winter C, Pfister D, Busch J, et al. Residual tumor size and IGCCCG risk classification predict additional vascular procedures in patients with germ cell tumors and residual tumor resection: a multicenter analysis of the German Testicular Cancer Study Group. *Eur Urol* 2012;61:403-409.



İnsidental Prostat Kanserine Eşlik Eden Histopatolojik Parametreler

Histopathologic Parameters Accompanying by Incidental Prostate Cancer

Dr. Ayşe Nur İhvan¹, Dr. Caner Ediz², Dr. Nermin Koç³

¹Üsküdar Devlet Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Üsküdar Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Zeynep Kamil Kadın Hastalıkları ve Çocuk Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Mesane çıkım obstrüksiyonu ve/veya prostatizm semptomları nedeniyle transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) uygulanan prostat dokusu materyallerinde az da olsa insidental prostat kanseri (İPK) bulunma olasılığı bilinmektedir. Bu materyaller patoloji laboratuvarına genellikle benign prostat hiperplazisi (BPH) ön tanısı ile gönderilmektedir. Bu çalışmada TUR-P sonucu elde edilen BPH ön tanılı materyallerde İPK'ye eşlik eden histopatolojik parametreleri saptanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Üsküdar Devlet Hastanesi'ne 2006-2015 tarihleri arasında obstrüktif ya da irritatif semptomlar nedeniyle başvuran ve TUR-P uygulanan 1,315 adet olguya ait prostat dokusu değerlendirildi. Otuz bir adet insidental prostat kanseri tanılı olgu çalışmaya alınırken, 149 adet BPH tanılı olgu sistematik örneklem ile kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. İnflamasyon varlığı derecesi, inflamasyonun akut/kronik olması, atrofi, adenozis, prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) varlığı, bazal hücre hiperplazisi, stromal nodül, granülom ve musinöz/skuamöz metaplazi varlığı bütün lamlarda değerlendirildi.

Bulgular: İPK tanısı alan hastalarda inflamasyon görülme oranı %41,9 iken, BPH tanısı alan hastalarda %73,2'dir. BPH'de inflamasyon oranı İPK'den anlamlı düzeyde yüksek iken ($p<0,01$), hafif, orta ve ağır inflamasyon dereceleri arasında fark saptanmamıştır. İnsidental prostat kanseri tanısı alan hastaların 9'unda (%29) düşük dereceli PIN, 9'unda (%29) yüksek dereceli PIN görülmektedir. BPH'de görülen 13 adet PIN'in tamamı düşük derecelidir. İPK tanısı alan hastalarda stromal nodül görülme oranı %48,4, BPH tanısı alan hastalardan %12,8 anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,01$).

Sonuç: PIN ve stromal nodül varlığı insidental prostatik adenokarsinoma sıklıkla eşlik etmektedir. BPH ön tanılı TUR-P materyallerinde PIN ve stromal nodül varlığı saptanması kalan materyalin histopatolojik olarak değerlendirilmesi yönünde yol gösterici olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İnsidental prostat kanseri, histopatolojik parametreler, stromal nodül

Summary

Objective: It is known that incidental prostate cancer (IPCa) can be seen in a low possibility for patients who were performed transurethral resection of the prostate (TURP) due to bladder outlet obstruction and/or prostatism symptoms. These materials are usually sent to pathology laboratory with the prediagnosis of benign prostatic hyperplasia (BPH). In this study, it was aimed to determine histopathological parameters accompanying IPCa in the prediagnosis of BPH materials that is obtained by TURP.

Materials and Methods: Prostate tissues of 1.315 people who applied for bladder outlet obstruction or prostatism symptoms and in whom TURP was performed in Üsküdar State Hospital between the years 2006-2015 were evaluated. Thirty one patients who were diagnosed with IPCa were included in this study and 149 patients with BPH were included as a control group by systematic sampling. The degree of presence of inflammation, whether the inflammation is acute or chronic, atrophy, adenosis, presence of prostatic intraepithelial neoplasia (PIN), basal cell hyperplasia, stromal nodules, presences of granuloma and mucinous/squamous metaplasia were evaluated in all slides.

Results: The inflammation incidence in patients who were diagnosed with IPCa was 41.9%, while the incidence was 73.2% in patients with BPH. While the inflammation rate was significantly higher in BPH than that in the IPCa ($p<0.01$), no difference was found between the mild, moderate and severe degrees of inflammation. Low grade PIN was seen in 9 (29%) patients with IPCa and high grade PIN was seen in 9 (29%) patients. All 13 patients with PIN in BPH were low grade. Stromal nodule rate in patients diagnosed with IPCa was 48.4%, while the incidence was 12.8% in patients with BPH; the difference was significantly higher ($p<0.01$).

Conclusion: PIN and stromal nodules are often accompanied by IPCa. Detection of PIN and stromal nodules in TURP materials with BPH prediagnosis, should guide the physician for histopathological evaluation of the remaining material.

Keywords: Incidental prostate cancer, histopathological parameters, stromal nodules

Giriş

Mesane çıkım obstrüksiyonu ve/veya prostatizm semptomları nedeniyle transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) operasyonu uygulanan hastalarda çok sık görülmemekle birlikte insidental karsinom saptanma olasılığı mevcuttur (1). İnsidental prostat kanseri (İPK) olguların tanı ve tedavisi açısından önem taşımaktadır. Ancak infravezikal yakınmalar nedeniyle uygulanan TUR-P olgularında 30 grama kadar olan dokular için minimum 6 kaset inceleme tercih edilirken, sonraki her 10 gram için örnekleme bir kaset ilave edilmesi gerektiği bildirilmektedir (2). Günlük laboratuvar yükü düşünülüğünde, pratikte bu her zaman mümkün olamamaktadır. Bu nedenle tamamı örneklenemeyen olgularda, İPK'ye eşlik edebilme ihtimali olan histopatolojik kriterlerin belirlenmesi önem kazanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Üsküdar Devlet Hastanesi'nde 2006-2015 tarihleri arasında mesane çıkım obstrüksiyonu ve/veya prostatizm semptomları nedeniyle TUR-P uygulanan 1,315 adet olguya ait materyal değerlendirildi. Otuz bir adet İPK tanılı olgu çalışmaya alındı. Yüz kır dokuz adet BPH tanılı olgu kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait bütün lamalar tekrar incelendi. Olguların tamamının total serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi <20 ng/ml idi. Transrektal ultrason (TRUS) biyopsi endikasyonu olan, materyalin tamamı örneklenmeyen ve dosya bilgilerine ulaşılamayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Yapılan preoperatif değerlendirmelerinde PSA dansitesi, PSA hızı ve serbest PSA/total PSA oranı prostat kanserini (PK) öncelikli olarak düşündürmeyen, TRUS eşliğinde prostat biyopsisi öyküsü olup PK saptanmayan hastalara endikasyon dahilinde TUR-P uygulandı. İnflamasyon varlığı derecesi (1+ inflamasyon yama tarzında ve sadece stromadaysa, 2+ hem glandüler hem stromal komponentteyse, 3+ stroma ve glandüler birlikte tutulduysa ve glandüler destrüksiyon veya apse oluşturuyorsa), inflamasyonun akut (sadece nötrofillerden oluşması)/kronik (lenfosit ve/veya plazma hücrelerinden oluşması) olması, atrofi (morfolojik alt tiplerine ayırmadan değerlendirildi), adenozis, prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) varlığı (düşük/yüksek dereceli olarak ayrıldı), bazal hücre hiperplazisi, stromal nodül, granülom varlığı, müsinöz/skuamöz metaplazi varlığı bütün lamlarda değerlendirildi.

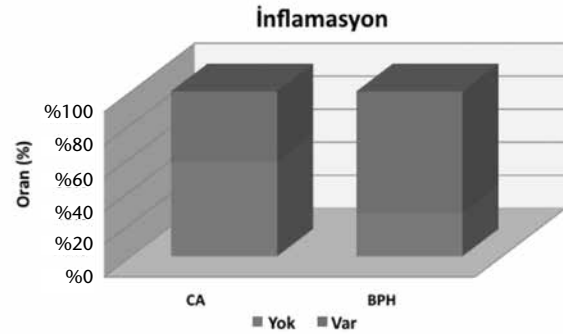
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, Continuity (Yates) düzeltmesi ve Fisher's exact test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma 2006-2015 tarihlerinde yaşları 47 ile 87 yıl arasında değişmekte olan toplam 180 erkek hasta ile yapılmıştır. Hastaların yaş ortalaması $63,53 \pm 7,31$ yıldır. Hastaların 31'inde (%17,2) İPK, 149'unda (%82,8) BPH görülmektedir. İPK tanısı alan hastalarda inflamasyon görülme oranı %41,9 iken, BPH tanısı alan hastalarda %73,2 dir. BPH'de inflamasyon oranı İPK'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,002$; $p < 0,01$). Her iki hasta grubunda inflamasyon derecelerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$) ($p=0,001$; $p < 0,01$) (Tablo 1, Şekil 1). İPK tanısı alan hastaların 9'unda (%29) düşük dereceli PIN, 9'unda (%29) yüksek dereceli PIN görülmektedir. BPH'de görülen 13 adet PIN'in tamamı düşük dereceli olarak kaydedildi (Tablo 2, Şekil 2). İPK, tanısı alan hastalarda stromal nodül görülme oranı (%48,4) BPH tanısı alan hastalardan (%12,8) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,001$; $p < 0,01$). Her iki hasta grubu arasında atrofi, adenosis, bazal hücre hiperplazisi, granülom ve müsinöz metaplazi görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Tartışma

İnfravezikal obstrüksiyon ya da prostatizm semptomları nedeniyle yapılan TUR-P olgularında giderek azalan oranda da olsa İPK rastlanılmaktadır (1). Olası PK'yi atlamamak amacıyla; elde edilen TUR-P örneklerinde 30 grama kadar en az 6 kaset alınması, sonraki her 10 gram için ise bir kaset ilave edilerek



Şekil 1. İnsidental prostat kanseri ve benign prostat hiperplazisi tanısı alan hastalara göre inflamasyon durumlarının grafiksel değerlendirilmesi

CA: Kanser, BPH: Benign prostat hiperplazisi

Tablo 1. İnsidental prostat kanseri ve benign prostat hiperplazisi tanısı alan hastalara göre inflamasyon durumlarının değerlendirilmesi (n=180)

		CA	BPH	Toplam	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
İnflamasyon	Var	13 (%41,9)	109 (%73,2)	122 (%67,8)	10,002**
	Yok	18 (%58,1)	40 (%26,8)	58 (%32,2)	
İnflamasyon derecesi (n=58)	Hafif	6 (%46,2)	35 (%32,1)	41 (%33,6)	20,592
	Orta	4 (%30,8)	40 (%36,7)	44 (%36,1)	
	Ağır	3 (%23,1)	34 (%31,2)	37 (%30,3)	

¹ Continuity (Yates) düzeltmesi, ²ki-kare test, ** $p < 0,01$, CA: Kanser, BPH: Benign prostat hiperplazisi

örneklem arttırılması gerektiği önerilmektedir (2). Fakat günlük patoloji pratiğinde laboratuvara getireceği yük nedeniyle TUR-P materyalinin bu şekilde örneklenemediği bilinmektedir. Bu nedenle İPK'ye eşlik eden histopatolojik parametrelerin saptanması önem kazanmaktadır. Bu parametrelerin bilinmesi, materyalin geri kalanını takibe alınması açısından patoloğa yol gösterici olacaktır.

Son yıllarda kronik inflamasyon-PK ilişkisi açısından değişik hipotezler ileri sürülmüştür. Literatür incelendiğinde, bazı çalışmalarda PK olgularında inflamasyonun çok yaygın olduğu bildirilmiştir (3,4). PK'de izlenen inflamasyonun onkogen-tümör baskılayıcı gen dengesini bozarak kansere etken olduğu bilinmektedir (5,6). Otopsi serilerinde ise; kronik inflamasyonun BPH ve kanser olgularında anlamlı farklılık göstermediği bildirilmiştir. Bununla birlikte; inflamatuvar infiltrat, PSA yüksekliği nedeniyle yapılan biyopsilerde, benign

prostat hiperplazilerinde ve radikal prostatektomilerde sıklıkla görülebilmektedir (5,6). Kanserin inflamatuvar mekanizmayı aktive edebilecek yeterli immün mekanizmayı başlatamamış olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle kanserde daha az oranda inflamasyon görülebilir. Biz de çalışmamızda BPH ile inflamasyon birlikteliğini, PK ile inflamasyon birlikteliğinden daha fazla tespit ettik. İnflamasyonun derecesini Nickel ve ark. (7) tarafından geliştirilen histopatolojik sınıflamaya göre değerlendirdik. Her iki grup arasında inflamasyonun derecesi ve şiddetiyle ilişkili anlamlı bir fark saptamadık. İnflamasyonun kompleks ve heterojen natürü nedeniyle moleküler yapısının incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Prostatik intraepitelyal neoplazi - adenokarsinom ilişkisi daha önce yapılan pek çok çalışmada kanıtlanmıştır (8,9,10,11). Biz de literatür bilgileri ile doğru orantılı olarak PIN varlığının İPK'ye BPH'den daha sık eşlik ettiğini saptadık. BPH ön tanısıyla gönderilen TUR-P materyallerinde PIN varlığı patoloğu İPK açısından uyumludur. Yüksek dereceli PIN ve PK için benzer genetik ve moleküler değişiklikler bildirilmiştir (10). Çalışmamızda yüksek dereceli PIN ve düşük dereceli PIN arasında İPK'ye eşlik etme açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

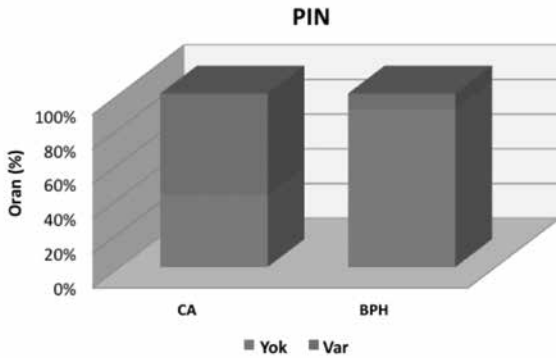
Stromal nodül genellikle mikroskobik boyuttadır, leiomyom ile karışabilir. Çevre prostat dokusundan iyi sınırlarla ayrılır, enkapsüle değildir. Glandüler element içermeyen benign görünümlü iğsi hücre proliferasyonu ile karakterizedir (12). Guo ve ark. (13) yaptığı bir çalışmada prostat stromal hücrelerinin kanser gelişiminde önemli bir rol oynadığını ileri sürmüştür. Periferik stromal hücrelerin moleküler olarak c-kit-JAK-STAT sinyal yolağını aktive ettiğini, kanser hücrelerinin canlılığını ve migrasyonunu artırdığını bildirmiştir. Çalışmamızda olguları; stromal nodül varlığına göre en az bir çipte stromal nodül bulunanları pozitif, diğerlerini negatif kabul ederek ayırdık. Biz de literatüre paralel olarak, İPK ile stromal nodül varlığının birlikteliğini istatistiksel olarak anlamlı saptadık. Stromal hücrelerin kanser gelişimindeki rolünün daha geniş olgu serilerinde moleküler olarak araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Prostatik atrofi adenokarsinomu en sık taklit eden lezyonlardan birisi olmakla birlikte İPK ile birlikteliği saptanmamıştır (14). Biz de literatüre paralel olarak her iki grup arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Ayrıca, adenozis, bazal hücre hiperplazisi, granülom ve müsinoz metaplazi ile de İPK ilişkisini saptamadık. Adenozis; kanseri, bazal hücre hiperplazisi; yüksek dereceli PIN'i taklit eden lezyonlar olmasına rağmen kanserle birlikteliği araştırılmalıdır diye düşünmekteyiz.

Tablo 2. İnsidental prostat kanseri ve benign prostat hiperplazisi tanısı alan hastalara göre prostatik intraepitelyal neoplazi durumlarının değerlendirilmesi (n=180)

		CA	BPH	Toplam	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
PIN	Var	18 (%58,1)	13 (%8,7)	31 (%17,2)	0,001**
	Yok	13 (%41,9)	136 (%91,3)	149 (%82,8)	

Continuity (Yates) düzeltmesi, **p<0,01, CA: Kanseri, BPH: Benign prostat hiperplazisi, PIN: Prostatik intraepitelyal neoplazi



Şekil 2.İnsidental prostat kanseri ve benign prostat hiperplazisi tanısı alan hastalara göre prostatik intraepitelyal neoplazi durumlarının grafiksel değerlendirilmesi

CA: Kanseri, BPH: Benign prostat hiperplazisi, PIN: Prostatik intraepitelyal neoplazi

Tablo 3. İnsidental prostat kanseri ve benign prostat hiperplazisi tanısı alan hastalara göre diğer parametrelerin değerlendirilmesi (n=180)

	CA	BPH	Toplam	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Atrofi	10 (%32,3)	61 (%40,9)	71 (%39,4)	10,485
Adenozis	12 (%38,7)	37 (%24,8)	49 (%27,2)	10,175
Bazal hücre hiperplazisi	3 (%9,67)	28 (%18,8)	31(%28,4)	10,314
Stromal nodül	15 (%48,4)	19 (%12,8)	34 (%18,9)	10,001**
Granülom	5 (%16,1)	12 (%8,1)	17 (%9,4)	20,178
Müsinoz metaplazi	5 (%16,1)	12 (%8,1)	17 (%9,4)	20,178

¹Continuity (Yates) Düzeltmesi, ²Fisher's Exact Test, **p<0,01, CA: Kanseri, BPH: Benign prostat hiperplazisi

Sonuç olarak; PIN ve stromal nodül varlığı insidental prostatik adenokarsinoma daha sık eşlik etmektedir. TUR-P materyallerinde PIN ve stromal nodül varlığı patoloğu uyarıcı ve kalan materyalin tamamını alarak değerlendirme yönünde yol gösterici olmalıdır. Bununla birlikte daha kesin sonuçlar için klinik ve moleküler patolojiyi içeren daha geniş olgu serileriyle mevcut durumun sorgulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif bir çalışma olduğu için etik kurul onayı alınmadı, Hasta Onayı: Hasta onayına gerek duyulmadı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ayşe Nur İhvan, Caner Ediz, Nermin Koç, Dizayn: Ayşe Nur İhvan, Caner Ediz, Nermin Koç, Veri Toplama veya İşleme: Ayşe Nur İhvan, Caner Ediz, Nermin Koç, Analiz veya Yorumlama: Ayşe Nur İhvan, Caner Ediz, Nermin Koç, Literatür Arama: Ayşe Nur İhvan, Caner Ediz, Nermin Koç, Yazan: Ayşe Nur İhvan, Caner Ediz, Nermin Koç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Jones JS, Follis HW, Johnson JR. Probability of finding T1 a and T1b (incidental) prostate cancer during TURP has decreased in the PSA era. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12:57-60.
2. Bostwick DG, Cheng L. *Urologic Surgical Pathology*. 3rd edition. Chapter 8:2014. p.269
3. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007;7:256-269.
4. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61:212-236.
5. Delongchamps NB, Roza Gustavo, Chandan V, et al. Evaluation of prostatitis in autopsied prostates--is chronic inflammation more associated with benign prostatic hyperplasia or cancer? *J Urol*. 2008;179:1736-1740.
6. Karakiewicz PI, Benayoun S, Begin LR, et al. Chronic inflammation is negatively associated with prostate cancer and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *Int J Clin Pract* 2007;61:425-430.
7. Nickel JC, True LD, Krieger JN, et al. Consensus development of a histopathological classification system for chronic prostatic inflammation. *BJU Int* 2001;87:797-805.
8. Fowke JH, Motley SS, Barocas DA, et al. The associations between statin use and prostate cancer screening, prostate size, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN), and prostate cancer. *Cancer Causes Control* 2011;22:417-426.
9. Chornokur G, Han G, Tanner R, et al. High grade prostate intraepithelial neoplasia (PIN) is a PSA-independent risk factor for prostate cancer. In African American men: results from a pilot study. *Cancer Lett* 2013;331:154-157.
10. Lee MC, Moussa AS, Yu C, et al. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for subsequent prostate cancer. *J Urol* 2010;184:1958-1962.
11. Sakr WA, Partin AW. Histological markers of risk and the role of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 2001;57:115-120.
12. Bostwick DG, Cheng L. *Urologic Surgical Pathology*. 3rd edition. Chapter 8: 2014.
13. Guo JH, Zhou J, Zhao Y, et al. Normal peripheral prostate stromal cells stimulate prostate cancer development: roles of c-kit signal. *Am J Transl Res* 2015;7:502-512.
14. Billis A. Prostatic atrophy. Clinicopathological significance. *Int Braz J Urol* 2010;36: 401-409.



Prostat İğne Biyopsisi Öncesi Hormonal Değerlendirme ile Lokal İleri Prostat Kanseri Arasındaki İlişki

Association between Hormonal Evaluation Before Prostate Needle Biopsy and Locally Advanced Prostate Cancer

Dr. Serdar Çelik¹, Dr. Ozan Bozkurt¹, Dr. Hüseyin Alperen Yıldız¹, Dr. Ömer Demir¹, Dr. Burçin Tuna², Dr. Kutsal Yörükoğlu², Dr. Güven Aslan¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

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

Öz

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizde prostat adenokarsinomu nedeni ile radikal prostatektomi (RRP) yapılan ve lokal ileri evre (T3) saptanan hastalar arasından prostat iğne biyopsisi öncesi hormonal değerlendirilmesi mevcut hastalar değerlendirildi. Bu hastaların patoloji sonuçları ve hastalık prognozu ile hormonal değerler arasındaki ilişki araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Hormonal verileri olan ve patolojik olarak lokal ileri evre prostat kanseri saptanan hastalar iki grupta değerlendirildi. Patolojik T3a hastalar grup 1, T3b hastalar ise grup 2 olarak adlandırıldı. Hastaların prostat spesifik antijen (PSA), serbest PSA (sPSA), total testosteron (TTE), serbest testosteron (STE), lüteinizan hormon (LH), folikül stimüle edici hormon (FSH) ve estradiol (EST) değerleri incelendi. Prostat iğne biyopsi patoloji verileri, prostat volümü (PV), klinik evresi, RRP patoloji verileri, patolojik evresi, cerrahi sınır ve lenf nodu pozitiflikleri ile biyokimyasal nüks oranları değerlendirildi. Sonrasında sPSA/PSA, PSA/PV, TTE/PV, TTE/STE, TTE/LH, FSH/LH, TTE/FSH ve TTE/EST oranları hesaplandı. Son olarak mevcut veriler grup 1 ve grup 2 arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Hormonal verileri olan 32 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Ortalama 31,9 ay izlemi mevcut hastalardan 24'ü grup 1'de, 8'i grup 2'deydi. EST (p=0,05) ve FSH/LH (p=0,044) grup 2'de yüksek saptandı. Ayrıca prostat biyopsi Gleason skoru (p=0,026) ve perinöral invazyon pozitifliği (p=0,024) grup 2'de daha yüksekti. Postoperatif verilerden tümör hacmi (p=0,004), cerrahi sınır pozitifliği (p=0,022) ve biyokimyasal nüks (p<0,001) oranları da yine grup 2'de yüksek saptandı.

Sonuç: Sonuç olarak prostat iğne biyopsisi öncesi hormonal değerlendirme ile saptanan EST ve FSH/LH oranı yüksekliğinin RRP'den sonra yüksek evreli tümör, cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal nüks ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu nedenle hormonal değerlendirmeler lokal ileri hastalığı öngörmeye kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül invazyonu, testosteron, lokal ileri prostat kanseri, biyokimyasal nüks

Summary

Objective: In this study, patients hormonally evaluated before prostate needle biopsy were considered among the ones who underwent radical prostatectomy (RRP) due to prostate adenocarcinoma and had locally advanced pathological stage (T3). The relationship between pathology results and cancer prognosis with hormonal data was investigated in these patients.

Materials and Methods: Patients with hormonal data and those who were diagnosed with locally advanced prostate cancer were evaluated in two groups. Patients with T3a and T3b pathological stages were evaluated as group 1 and group 2, respectively. Prostate specific antigen (PSA), free PSA (fPSA), total testosterone (TTE), free testosterone (FTE), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) and estradiol (EST) values of patients were examined. Prostate needle biopsy pathological data, prostate volume (PV), clinical stage, RRP pathological data, pathological stage, surgical margins and lymph node positivity and biochemical recurrence rates of patients were also evaluated. Then fPSA/PSA, PSA/PV, TTE/PV, TTE/STE, TTE/LH, FSH/LH, TTE/FSH and TTE/EST ratios were calculated from the hormonal data. Finally, all data were compared between group 1 and group 2.

Results: Thirty-two patients with hormonal data were retrospectively evaluated. Patient mean follow-up time was 31.9 months and there were 24 patients in group 1 and 8 patients in group 2. EST (p=0.05) and FSH/LH (p=0.044) values were identified to be higher in group 2. Also, prostate biopsy Gleason score (p=0.026) and perineural invasion positivity (p=0.024) were higher in group 2. Tumor volume (p=0.004), surgical margin positivity (p=0.022) and biochemical recurrence (p<0.001) rates from postoperative data were found to be higher in group 2, as well.

Conclusion: In conclusion, higher rates of EST and FSH/LH values determined by hormonal evaluation before prostate needle biopsy were found to be associated with high-stage tumor, high surgical margin positivity and high biochemical recurrence after RRP. Therefore, hormonal evaluation can be used as a predictor of locally advanced disease.

Keywords: Extraprostatic extension, seminal vesicle invasion, testosterone, locally advanced prostate cancer, biochemical recurrence

Giriş

Klinik olarak lokalize prostat kanserli hastalarda yapılan radikal prostatektomi (RRP) sonrası patoloji raporunda hastaların %30-40'ında ekstraprostatik yayılım saptanmaktadır (1). Bu nedenle lokal ileri hastalığı öngörmek adına birçok preoperatif faktör araştırılmış ve farklı sonuçlar raporlanmıştır. Bu faktörlerden en önemlilerini klinik evre, prostat spesifik antijen (PSA) ve biyopsi Gleason skoru oluşturmaktadır (2,3,4). Bu belirteçler dışında özellikle prostat iğne biyopsisindeki ekstraprostatik yayılım ve perinöral invazyon (PNI) bulgusu ile hormonal değerlendirmelerden olan total testosteron (TTE), folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) araştırılmış ve çalışmalarda farklı sonuçlar saptanmıştır (5,6,7,8). TTE ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar raporlanmışsa da özellikle düşük TTE düzeyinin prostat kanseri tedavisinde yanıtta azalma, kötü prognoz ve metastatik hastalıkla ilişkili olabileceği yönünde görüşler belirtilmiştir (9,10). Bu yüzden bu çalışmada kliniğimizde prostat adenokarsinomu nedeniyle RRP yapılan ve lokal ileri evre hastalık (T3) saptanan hastalar arasından prostat iğne biyopsisi öncesi hormonal değerlendirmesi mevcut hastalar değerlendirildi. Bu hastaların patoloji sonuçları ve prognozu ile hormonal değerler arasındaki ilişki araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

2005-2015 tarihleri arasında kliniğimizde RRP yapılan patolojik evresi T3 olan hastalar retrospektif olarak tarandı. Patoloji verileri mevcut hastalardan prostat iğne biyopsisi öncesi hormonal değerlendirmesi mevcut hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar RRP patoloji evresine göre iki grupta değerlendirildi. Patolojik T3a hastalar grup 1, T3b hastalar ise grup 2 olarak adlandırıldı. Hastaların PSA, serbest PSA (sPSA), TTE, serbest testosteron (STE), LH, FSH ve estradiol (EST) değerleri incelendi. Prostat iğne biyopsi patoloji verileri (Gleason skoru, biyopsi odak sayısı ve tümör yüzdesi ile PNI pozitifliği), prostat volümü (PV), klinik evresi, RRP patoloji verileri (patolojik T evresi, Gleason skoru, tersiyer Gleason paterni, tümör hacmi, cerrahi sınır pozitifliği ve lenf nodu pozitifliği) ve biyokimyasal nüks oranları değerlendirildi. Mevcut verilerin PSA/PV, sPSA/PSA, TTE/PV, STE/TTE, TTE/LH, FSH/LH, TTE/FSH ve TTE/EST oranları hesaplandı. Mevcut veriler grup 1 ve grup 2 arasında karşılaştırılarak değerlendirildi. Sonrasında hormonal verilerin biyokimyasal nüks ile olan ilişkisi araştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Hasta verileri gruplar arasında Kruskal Wallis test ve Pearson χ^2 test ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Sonrasında hormonal veriler ile biyokimyasal nüks arasında Pearson korelasyon testi ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel analizde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Version 20.0; SPSS, Chicago, Illinois, ABD) kullanıldı ve p değeri <0,05 olan değerler anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Prostat iğne biyopsi ve RRP patoloji verilerine ulaşılan 381 hastada içerisinden hormonal değerlendirmesi mevcut ve ortalama yaşı 65,3 (52-76,5) yıl olan 32 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Genel hasta verileri Tablo 1'de verilmiştir. Ortalama 31,9 ay izlemi mevcut hastalardan 24'ü grup 1'de, 8'i grup 2'deydi. Grup 1 ve grup 2 hastaların verileri Tablo 2'de

verilmiştir. Hormonal değerlerin karşılaştırması sonucunda EST (p=0,05) ve FSH/LH (p=0,044) oranı grup 2'de istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı. TTE düzeylerine bakıldığında gruplar arası istatistiksel farklılık saptanmadı. Yine preoperatif verilerden olan prostat biyopsi Gleason skoru (p=0,026) ve PNI pozitifliği (p=0,024) de grup 2'de daha yüksekti. Postoperatif verilerden tümör hacmi (p=0,004), cerrahi sınır pozitifliği (p=0,022) ve biyokimyasal nüks (p<0,001) oranları da yine patolojik evre ile paralel olarak grup 2 hastalarda yüksek saptandı. Biyokimyasal nüks pozitifliği ile hormonal verileri arasında yapılan korelasyon analizinde FSH (p=0,03, r=0,512), FSH/LH (p=0,031, r=0,539) ve EST (p=0,05, r=0,482) ile pozitif korelasyon saptandı. Fakat yapılan çok değişkenli analizde FSH/LH ve EST ile biyokimyasal nüks arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tartışma

Huggins ve ark. (11) 1941 yılında yapmış olduğu çalışmadan beri androjenler ile prostat ve prostat kanseri arasındaki ilişki araştırılmaktadır (12). Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda metastatik, ileri evre ve kötü prognozlu prostat kanseri saptanan hastalarda serum TTE düzeyinin düşük olduğu gözlenmiştir (9,13,14). Bundan yola çıkarak yapılan çalışmalarda düşük TTE düzeyine sahip hastalarda da (özellikle <3 ng/ml) prostat kanserinin klinik olarak kötü seyirli, patolojik olarak ileri evre ve 5 yıllık nüks oranlarının ise yüksek olduğu gösterilmiştir (15,16,17,18,19). Bir başka çalışmada ise düşük TTE düzeyinin pozitif cerrahi sınır ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (20). Yapılan iki çalışmada lokal ileri hastalarda ortalama TTE düzeyi 3,44 ng/ml ve 379 ng/dl saptanmıştır (17,21). Hasta verilerimize baktığımızda ortalama TTE düzeyi 303 ng/dl saptandı. Fakat çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak sadece lokal ileri evre hastalar incelendi ve T3a ile T3b hastalar arasındaki farklı sonuçlar araştırıldı. Grup 1 ve grup 2 arasında TTE verileri değerlendirildiğinde, daha önceki çalışmalarda saptanmış olan T2 ve T3 hastalık arasındaki anlamlı TTE farkının çalışmamızdaki T3a ve T3b arasında olmadığı gözlenmiştir. Fakat çalışmamızda hasta sayısının az olması nedeniyle bu analizin geniş serili çalışmalarda değerlendirilmesi daha uygun olabilir. TTE yanı sıra diğer hormonal verilerin değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde ise farklı sonuçlara ulaşılmıştır. TTE dışında FSH ve LH'nin de incelendiği 96 hastalık bir çalışmada, FSH düzeyi T2 ve T3 hastalarda 11,57 ve 23,67 saptanmış olup, lokal ileri hastalardaki FSH yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı saptanmışken, LH ve TTE düzeylerinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir (8). Verilerimize baktığımızda T3b hastalarda T3a hastalara göre ortalama FSH düzeyi (15,4 ve 8,8) daha yüksek saptandığı halde istatistiksel olarak anlamlı veriye ulaşamamıştır. Aynı şekilde FSH düzeyi ile biyokimyasal nüks pozitifliğinin korele olduğu fakat tek başına biyokimyasal nüks etkisinin olmadığı gözlemlendi. LH düzeyine bakıldığında ise literatür ile uyumlu olarak gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı. Fakat FSH/LH oranı T3b hastalar ve biyokimyasal nüks pozitifliği ile ilişkili saptansa da yapılan analizde tek başına ilişkili olmadığını göstermektedir. EST reseptörlerinin lokal ileri hastalık progresyonuna etkisini araştıran bir çalışmada 214 lokal ileri prostat kanserli hasta değerlendirilmiş, EST reseptörlerinin T3 hastalığıdaki kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (22). Çalışmamıza baktığımızda, T3b hastalarda EST düzeyinin T3a

Tablo 1. Hastaların prostat spesifik antijen, hormon, prostat iğne biyopsi, radikal prostatektomi, patoloji ve biyokimyasal nüks verileri

Ortalama değerler	Hasta verileri (n=32)
Yaş (yıl), mean ± SD (min-maks)	65,3±5,9 (52-76,5)
PSA (ng/ml), mean ± SD (min-maks)	10,4±7,4 (2,69-36)
sPSA (ng/ml), mean ± SD (min-maks)	1±0,4 (0,4-1,8)
PV (cc), mean ± SD (min-maks)	41,7±9,9 (21-63)
PSA/PV (dansite) (cc/ng/ml), mean ± SD (min-maks)	0,268±0,208 (0,067-0,902)
sPSA/PSA, mean ± SD (min-maks)	0,145±0,096 (0,044-0,392)
Klinik evre (T1c/T2a/T2b/T2c)	16/9/3/4
TTE (ng/dl), mean ± SD (min-maks)	303,2±148,8 (59-701)
STE (ng/dl), mean ± SD (min-maks)	12,1±16,5 (1-79)
TTE/PV (ng/dl/cc), mean ± SD (min-maks)	7,76±4,12 (1,07-18)
STE/TTE, mean ± SD (min-maks)	0,049±0,078 (0,002-0,377)
LH (IU/L), mean ± SD (min-maks)	5,7±2,8 (2,8-12)
FSH (IU/L), mean ± SD (min-maks)	10,2±8,1 (3,6-36)
EST (pg/ml), mean ± SD (min-maks)	31,6±15,2 (10-66)
TTE/LH, mean ± SD (min-maks)	67,7±66,9 (7-246)
FSH/LH, mean ± SD (min-maks)	1,7±1 (0,7-4,4)
TTE/FSH, mean ± SD (min-maks)	41±31,2 (4,8-103,6)
TTE/EST, mean ± SD (min-maks)	11±9,5 (1,5-37)
Biyopsi gleason skoru, mean ± SD (min-maks)	6,9±0,7 (6-9)
Perinöral invazyon, n (%)	17 (53,1)
Odak sayısı, mean ± SD (min-maks)	3,3±2 (1-8)
Tümör yüzdesi, mean ± SD (min-maks)	52,7±30,5 (5-100)
RRP Gleason skoru, mean ± SD (min-maks)	7,5±0,9 (6-9)
Tersiyer Gleason paterni, mean ± SD (min-maks)	4,9±0,3 (4-5)
Ekstra prostatik yayılım yaygın/fokal, n/n	19/13
Tümör hacmi (cc), mean ± SD (min-maks)	3,8±4,3 (0,4-20)
Cerrahi sınır pozitifliği, n (%)	13 (40,6)
Lenf nodu pozitifliği, n (%)	3 (9,4)
Biyokimyasal nüks, n (%)	10 (31,3)

SD: Standart deviasyon, PSA: Prostat spesifik antijen, sPSA: Serbest prostat spesifik antijen, PV: Prostat volümü, TTE: Total testosteron, STE: Serbest testosteron, LH: Lüteinizan hormon, FSH: Folikül stimüle edici hormon, EST: Estradiol, RRP: Radikal prostatektomi, min: Minimum, maks: Maksimum

hastalara oranla daha yüksek olduğu saptandı. Ayrıca yüksek EST ile yüksek evreli tümör, cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal nüks arasında pozitif ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Fakat bu ilişki hasta sayısındaki yetersizlik nedeniyle EST'nin tek başına değerlendirildiği ileri analizlerde anlam ifade etmemektedir. Bu yüzden gerek EST düzeyinin gerekse EST reseptör düzeyinin lokal ileri evre hastalıkta araştırılmayı fazlasıyla hak ettiği sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmanın en önemli limitasyonları retrospektif bir çalışma olması ve hormon düzeyleri değerlendirilen hasta sayısının az oluşudur. Bu yüzden ki retrospektif verilerimizde hormonal verisi mevcut olan T3 hastalar değerlendirilmiştir. Diğer bir limitasyon ise çalışmamızda hormonal verisine ulaşılan T2 hastaların az oluşu nedeniyle çalışmada değerlendirilmemiş olmasıdır. Ancak çalışmamızda T2 hastalar değerlendirilmemiş olsa da daha önce çok araştırılmamış olan lokal ileri evre hasta grupları arasında (T3a ve T3b hastalar) hormonal verilerin araştırılmış olması çalışmamızın pozitif özelliği olarak değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, lokal ileri hastalarda hormonal değerlendirme sonucunda saptanan yüksek EST ve FSH/LH oranının RRP'de yüksek evreli tümör, cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal nüks oranlarında artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu yüzden prostat iğne biyopsisi öncesi hormonal değerlendirmenin lokalize prostat kanseri tedavisinde lokal ileri hastalık riskini öngörmeye önemli bilgiler verdiği söylenebilir. Bulguların netleşmesi açısından özellikle EST başta olmak üzere TTE, FSH ve LH'nin geniş serili çalışmalar ve çoklu analizlerle T3 hastalarda araştırılması gerekmektedir.

Etik

Etik Kurulu Onayı: Retrospektif çalışma, Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ozan Bozkurt, Ömer Demir, Güven Aslan, Konsept: Serdar Çelik, Ozan Bozkurt, Dizayn:

Tablo 2. Radikal prostatektomi patoloji evresine göre T3a ve T3b hastalarda hormon ve prostat spesifik antijen değerleri ile prostat iğne biyopsi patoloji özellikleri, radikal prostatektomi patoloji özellikleri ve biyokimyasal nüks oranları ile gruplar arası analiz sonuçları

Ortalama değerler	Grup 1 (T3a) (n=24)	Grup 2 (T3b) (n=8)	p
Yaş (yıl), mean ± SD (min-maks)	64,6±6,5 (52-76,5)	67,4±2,9 (63,9-71,9)	0,207
PSA (ng/ml), mean ± SD (min-maks)	9,6±7 (2,7-36,1)	13±8,4 (5,8-30,2)	0,177
sPSA (ng/ml), mean ± SD (min-maks)	1,1±0,5 (0,4-1,8)	1±0,2 (0,8-1,3)	0,769
PV (cc), mean ± SD (min-maks)	42,5±9,7 (25-63)	39,2±10,6 (21-50)	0,598
PSA/PV (dansite) (cc/ng/ml)	0,23±0,18 (0,07-0,9)	0,37±0,26 (0,13-0,8)	0,207
sPSA/PSA	0,17±0,11 (0,04-0,39)	0,1±0,03 (0,06-0,13)	0,306
Klinik evre (T1c/T2a/T2b/T2c) (n)	12/7/2/3	4/2/1/1	0,985
TTE (ng/dl), mean ± SD (min-maks)	278,5±136,4 (59-590)	377,2±169 (178-701)	0,207
STE (ng/dl), mean ± SD (min-maks)	10,2±9,8 (2-45)	20±33 (1-79)	0,684
TTE/PV (ng/dl/cc), mean ± SD (min-maks)	7±3,9 (1,1-14,8)	9,9±4,2 (5,3-18)	0,107
STE/TTE, mean ± SD (min-maks)	0,05±0,08 (0,02-0,38)	0,05±0,08 (0,01-0,19)	0,118
LH (IU/L), mean ± SD (min-maks)	5,6±2,6 (2,8-12)	5,8±4,7 (2,8-11,2)	0,529
FSH (IU/L), mean ± SD (min-maks)	8,8±5,7 (3,6-18,5)	15,4±14,1 (5,6-36)	0,194
EST (pg/ml), mean ± SD (min-maks)	28,4±13 (10-61)	47,6±17,7 (31-66)	0,05
TTE/LH, mean ± SD (min-maks)	52,6±45,3 (7-189,2)	138,3±115,7 (15,9-246)	0,378
FSH/LH, mean ± SD (min-maks)	1,4±0,6 (0,7-2,4)	3,1±1,4 (1,6-4,4)	0,044
TTE/FSH, mean ± SD (min-maks)	37,8±30,3 (4,8-103,6)	52,7±36,3 (4,9-93,4)	0,368
TTE/EST, mean ± SD (min-maks)	11,6±10,4 (1,47-37)	8,5±2,5 (5,8-10,6)	0,953
Biyopsi Gleason skoru, mean ± SD (min-maks)	6,7±0,7 (6-9)	7,2±0,5 (7-8)	0,026
Perinöral invazyon, n (%)	10 (41,7)	7 (87,5)	0,024
Odak sayısı, mean ± SD (min-maks)	3,2±2,2 (1-8)	3,6±1,5 (2-7)	0,414
Tümör yüzdesi, mean ± SD (min-maks)	48,3±31 (5-100)	65,6±26,6 (25-100)	0,245
RRP Gleason skoru, mean ± SD (min-maks)	7,3±0,9 (6-9)	8±1,1 (7-9)	0,106
Tersiyer Gleason paterni, mean ± SD (min-maks)	4,9±0,3 (4-5)	5±0 (5-5)	0,542
Ekstra prostatik yayılım yaygın/fokal, n/n	11/13	0/8	0,007
Tümör hacmi (cc), mean ± SD (min-maks)	2,6±2,8 (0,4-14)	7,3±6,1 (1,8-20)	0,004
Cerrahi sınır pozitifliği, n (%)	7 (29,2)	6 (75)	0,022
Lenf nodu pozitifliği, n (%)	3 (12,5)	0 (0)	0,176
Biyokimyasal nüks, n (%)	3 (12,5)	7 (87,5)	<0,001

SD: Standart deviasyon, PSA: Prostat spesifik antijen, sPSA: Serbest prostat spesifik antijen, PV: Prostat volümü, TTE: Total testosteron, STE: Serbest testosteron, LH: Lüteinizan hormon, FSH: Folikül stimüle edici hormon, EST: Estradiol, RRP: Radikal prostatektomi. min: Minimum, maks: Maksimum

Serdar Çelik, Ozan Bozkurt, Veri Toplama veya İşleme: Serdar Çelik, Hüseyin Alperen Yıldız, Analiz veya Yorumlama: Serdar Çelik, Ozan Bozkurt, Ömer Demir, Burçin Tuna, Kutsal Yörükoğlu, Güven Aslan, Literatür Arama: Serdar Çelik, Ozan Bozkurt, Hüseyin Alperen Yıldız, Yazan: Serdar Çelik.

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. Lu-Yao GL, Potosky AL, Albertsen PC, et al. Follow-up prostate cancer treatments after radical prostatectomy: a population-based study. J Natl Cancer Inst 1996;88:166-173.
2. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict

pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. JAMA 1997;277:1445-1451.

3. Huland H, Hammerer P, Henke RP, Huland E. Preoperative prediction of tumor heterogeneity and recurrence after radical prostatectomy for localized prostatic carcinoma with digital rectal, examination prostate specific antigen and the results of 6 systematic biopsies. J Urol 1996;155:1344-1347.
4. Peller PA, Young DC, Marmaduke DP, et al. Sextant prostate biopsies. A histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens. Cancer 1995;75:530-538.
5. Bozkurt O, Çelik S, Demir Ö, et al. Clinical significance of perineural invasion in prostate needle biopsy in patients diagnosed with extraprostatic extension and seminal vesicle invasion after radical prostatectomy. Bulletin of Urooncology 2015;14:5-7.
6. DeLancey JO, Wood DP Jr, He C, et al. Evidence of perineural invasion on prostate biopsy specimen and survival after radical prostatectomy. Urology 2013;81:354-357.

7. Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. *J Urol* 2001;165:1562-1568.
8. Ide H, Terado Y, Sakamaki K, et al. Serum level of follicle-stimulating hormone is associated with extraprostatic extension of prostate cancer. *Prostate Int* 2013;1:109-112.
9. Chodak GW, Vogelzang NJ, Caplan RJ, et al. Independent prognostic factors in patients with metastatic (stage D2) prostate cancer. The Zoladex Study Group. *JAMA* 1991;265:618-621.
10. Ribeiro M, Ruff P, Falkson G. Low serum testosterone and a younger age predict for a poor outcome in metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997;20:605-608.
11. Huggins C, Stevens RE, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43:209.
12. English HF, Kloszewski ED, Valentine EG, Santen RJ. Proliferative response of the Dunning R3327H experimental model of prostatic adenocarcinoma to conditions of androgen depletion and repletion. *Cancer Res* 1986;46:839-844.
13. Chen SS, Chen KK, Lin AT, et al. The correlation between pretreatment serum hormone levels and treatment outcome for patients with prostatic cancer and bony metastasis. *BJU Int* 2002;89:710-713.
14. Iversen P, Rasmussen F, Christensen IJ. Serum testosterone as a prognostic factor in patients with advanced prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1994;157:41-47.
15. Morgentaler A, Rhoden EL. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/mL or less. *Urology* 2006;68:1263-1267.
16. Yamamoto S, Yonese J, Kawakami S, et al. Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52:696-701.
17. Cabral PH, Iwamoto MW, Soares Fanni VS, et al. Study of testosterone as a predictor of tumor aggressiveness in patients with prostate cancer. *Int Braz J Urol* 2013;39:173-181.
18. Xylinas E, Ploussard G, Durand X, et al. Low pretreatment total testosterone (<3 ng/mL) predicts extraprostatic disease in prostatectomy specimens from patients with preoperative localized prostate cancer. *BJU Int* 2010;107:1400-1403.
19. Kim HJ, Kim BH, Park CH, Kim CI. Usefulness of preoperative serum testosterone as a predictor of extraprostatic extension and biochemical recurrence. *Korean J Urol* 2012;53:9-13.
20. Teloken C, Da Ros CT, Caraver F, et al. Low serum testosterone levels are associated with positive surgical margins in radical retropubic prostatectomy: hypogonadism represents bad prognosis in prostate cancer. *J Urol* 2005;174:2178-2180.
21. Imamotoa T, Suzukia H, Fukasawaa S, et al. Pretreatment serum testosterone level as a predictive factor of pathological stage in localized prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 2005;47:308-312.
22. Megas G, Chrisofos M, Anastasiou I, et al. Estrogen receptor (α and β) but not androgen receptor expression is correlated with recurrence, progression and survival in post prostatectomy T3N0M0 locally advanced prostate cancer in an urban Greek population. *Asian J Androl* 2015;17:98-105.



İlk Prostat Biyopsisi Sonucu Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi Gelen Hastaların Tekrar Biyopsi Sonuçları

Rebiopsy Results of the Patients in Which the First Biopsy Revealed High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia

Dr. Şakir Ongün¹, Dr. Ozan Bozkurt², Dr. Kaan Çömez², Dr. Ömer Demir², Dr. Güven Aslan², Dr. Burçin Tuna³, Dr. Kutsal Yörükoğlu³, Dr. İlhan Çelebi²

¹Şanlıurfa Siverek Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

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

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPİN) tanısı sonrası tekrar biyopsilerde prostat adenokarsinomu (PKA) sıklığı, biyopsilerde kadran sayısındaki artışla birlikte azalma göstermiştir. YDPİN saptanan olgularda tekrar biyopsilerinde PKA çıkma olasılığı, eski literatür bilgilerinin aksine, diğer olgulardan daha yüksek değildir. Çalışmamızda ilk biyopsi sonucu YDPİN olarak gelen hastaların tekrar biyopsi sonuçlarını değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2005'ten Haziran 2013'e kadar kliniğimizde prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği ya da parmakla rektal muayene bulgusu nedeniyle transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi yapılan 2,758 hastadan patolojisi YDPİN olarak gelen 353'ü çalışmaya alındı. Hastalardan lokal anestezi altında ilk biyopside 10 kor ve ikinci biyopside ise 12 kor biyopsi örneği alındı.

Bulgular: İlk prostat biyopsisi sonucu YDPİN olarak gelen 353 hastadan 100'üne tekrar prostat biyopsisi uygulandı. Bu hastaların %48'inin sonucu benign (prostat dokuları ve prostatit), %21'inin YDPİN, %11'inde malignite kuşkulu odak ve %20'sinde PKA saptandı. Tekrar biyopsi yapılan hastalardan sonucu PKA gelen 20 hasta ile diğer 80 hasta yaş, PSA, PSA dansitesi (PSAD), rektal tuşe bulgusu ve ilk biyopsideki YDPİN odak sayısı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı sonuca ulaşamadı. Ancak ilk biyopsisinde 4 veya daha fazla kadranda YDPİN bulunan hastaların %35'inde PKA, 3 veya daha az kadranda YDPİN bulunan hastaların ise %17'sinde PKA saptanmıştır.

Sonuç: Biyopsi sonucu YDPİN olarak gelen hastalarda tekrar biyopsilerde PKA çıkma olasılığı diğer olgulardan farklı değildir. Biyopsi sonucuna göre 4 veya daha fazla kadranda YDPİN bulunan hastaların ise daha yakın takibi ve tekrar biyopsi açısından değerlendirilmeleri gerekir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, prostat biyopsisi, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi

Summary

Objective: The incidence of the prostate adenocarcinoma (PCA) in the repeat prostate biopsy after the high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) diagnosis has decreased with the increase of the quadrant numbers. Contrary to the former literature, PCA incidence after the HGPIN diagnosis was not increased as compared to cases without HGPIN. In this study the re-biopsy results of the patients whose first prostate biopsy results were HGPIN were evaluated.

Materials and Methods: A total of 2,758 patients who underwent transrectal ultrasound guided prostate biopsy in our institute between January 2005 to June 2013 due to increased prostate specific antigen (PSA) levels or abnormal digital rectal examination results were examined and 353 of these patients with the diagnosis of HGPIN were included in the study. Under local anesthesia, 10 cores taken in the first and 12 cores taken in the second biopsies.

Results: From the 353 patients whose first prostate biopsy pathology was HGPIN, 100 of them underwent repeat prostate biopsy. It was found that 48% of these patients had benign (prostate tissues and prostatitis), 21% had HGPIN, 11% of them had malignancy suspected focus and 20% patients had PCA. The patients whose re-biopsy results revealed PCA 20 patients and the other 80 patients had no significant difference in age, PSA, PSA density, digital rectal examination finding and number of HGPIN focus in the first biopsy. However, in patients with positive HGPIN in ≥ 4 quadrants PCA rate was 35% and was 17% in patients with positive HGPIN in ≤ 3 quadrants.

Conclusion: The incidence of PCA in the re-biopsies of patients in whom first biopsy results revealed HGPIN was not different from other cases. Patients with positive HGPIN in ≥ 4 cores should be followed-up closely and evaluated for re-biopsy.

Keywords: Prostate cancer, prostate biopsy, high grade prostatic intraepithelial neoplasia

Giriş

Prostat spesifik antijenin (PSA) klinik pratikte kullanıma girmesiyle birlikte prostat kanserinin prevalansı da artmıştır (1). Artmış PSA seviyeleri veya digital rektal incelemede pozitif bulgu saptanması prostat biyopsisini gerektirir.

Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPİN) prostatik duktus ve asini epitelinde polimorfizm, hiperkromazi, nükleus ve nükleoluslarda büyümenin de eşlik ettiği proliferasyon gösteren, prostat kanserinin öncüsü olarak kabul edilen lezyonlardır (2). Biyopsilerdeki insidansı %0,7 ile %24 arasında değişmektedir (3,4,5,6). Yapılan çalışmalarda YDPİN tanısı sonrası prostat kanseri tanısı konma olasılığı %22-60 arasında değişmektedir (7,8,9,10).

YDPİN tanısının prostat kanserini öngörmedeki etkinliği üzerine yapılan çalışmaların çoğunluğu 6 kor biyopsi protokollerini içermektedir. Dört-altı kor biyopsi tekniği uygulanan olgularda YDPİN sonrası yapılan rebiyopsilerde prostat kanseri saptama olasılığı %25-%79 arasında değişmektedir (11,12). Klasik altı kadran biyopsilerin yerini daha çok örnekleme dayanan biyopsi protokolleri almaya başladıkça, YDPİN sonrası tekrar biyopsilerde kanser belirleme oranları düşmüştür.

Güncel serilerde 10 kor ve üzeri örneklemelemlerle prostat biyopsisi yapılan ve YDPİN tanısı alan hastaların tekrar biyopsi sonucu prostat kanseri saptama olasılığı %20 olarak bulunmuştur (13). İlk prostat biyopsi patolojisi benign olarak gelen hastaların da tekrar biyopside prostat kanseri saptanma olasılığı %10-20 arasındadır (14). Tüm bunlar YDPİN tanısı sonrası prostat kanserini öngörmede ek parametrelere ihtiyacımız olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda ilk biyopsi sonucu YDPİN olarak gelen hastaların tekrar biyopsi sonuçlarını değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2005'ten Haziran 2013'e kadar kliniğimizde PSA yüksekliği (PSA>2,5 ng/ml) ve/veya parmakla rektal incelemede anormal bulgular saptanması nedeniyle ilk kez transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi yapılan 2,758 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan patolojisi YDPİN olarak gelen 353'ü çalışmaya alındı. İlk biyopsi sonucu YDPİN olarak gelen 353 hastanın verileri incelenerek yaşları, PSA değerleri, parmakla rektal inceleme bulguları, prostat volümleri, PSA dansiteleri (PSAD), YDPİN'nin kaç odakta pozitif olduğu ve tekrar biyopsi yapıldıysa sonuçları kaydedildi.

Olguların hepsine işlem öncesi antibiyotik profilaksisi olarak florokinolon veya fosfomisin verildi ve işlem günü rektal lavman ile barsak temizliği yapıldı. Hastalardan yazılı onam alındı. İşlem öncesi tüm hastalara intrarektal 20 ml (çift uygulama) %2'lik lidokain hidroklorid jel (5 cc perianal bölgeye kalan 15 cc rektum içine) instilasyonu yapıldı. Biyopsi endorektal prob kılavuzluğunda otomatik biyopsi tabancası kullanılarak 18 Gauge Tru-cut biyopsi iğnesiyle, ilk biyopside 10 ve ikinci biyopside ise 12 kadranda gerçekleştirildi.

Tekrar biyopsi sonucu prostat kanseri gelen hastaların verileri diğer hastalarla karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için ki-kare ve student-t testi kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS 15.0 programında yapıldı.

Bulgular

Ocak 2005'ten Haziran 2013'e kadar kliniğimizde ilk kez TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan 2,758 hastanın verileri incelendiğinde bu hastalardan patolojisi YDPİN olarak gelen 353'ü çalışmaya dahil edildi. Bu 353 hastanın yaş ortalaması 63,3±7,0 (minimum 41-maksimum 83) PSA ortalaması 6,9±5,2 ng/ml (minimum 0,6-maksimum 47), prostat volümlerinin ortalaması 46,2±22,2 cm³ (minimum 14-maksimum 170) ve PSAD ortalamaları 0,17±0,13 (minimum 0,02-maksimum 1,02) olarak saptandı. Yirmi beş hastanın (%7) parmakla rektal inceleme bulgusu pozitif. YDPİN pozitifliği ortalama %12,7 olarak saptandı. YDPİN 204 (%57,7) hastada tek odakta pozitif, 88 (%25) hastada iki odakta pozitif, 26 (%7,3) hastada üç odakta pozitif ve 35 (%10) hastada dört veya daha fazla odakta pozitif olarak bulundu.

Patoloji sonucu YDPİN olarak gelen hastaların takip verileri incelendiğinde 100'üne ikinci biyopsi yapıldığı saptandı. Bu hastaların %48'inin sonucu benign (prostat dokuları ve prostatit), %21'inin YDPİN, %11'inde malignite kuşkulu odak ve %20'sinde prostat adenokarsinomu (PKA) saptandı. Patoloji sonucu prostat kanseri gelen 20 hastanın 17'si Gleason 3+3=6; 2'si 3+4=7 ve bir tanesi de 4+4=8 olarak geldi. Tekrar biyopsi yapılan hastalardan sonucu PKA gelen 20 hasta ile diğer 80 hasta yaş, PSA, PSAD, rektal tuşe bulgusu ve ilk biyopsideki YDPİN odak sayısı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı sonuca ulaşamadı. YDPİN tanısı sonrası ikinci biyopsi patolojisi prostat kanseri gelen ve diğer hastaların klinik verilerinin karşılaştırılması ile istatistiksel analiz sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

YDPİN pozitif odak sayılarının ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı sonuç olmasa da, ilk biyopsisinde 4 veya

Tablo 1. Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi tanısı sonrası ikinci biyopsi patolojisi prostat kanseri gelen ve diğer hastaların klinik verilerinin karşılaştırılması

	Prostat kanseri n=20	Diğer sonuçlar (YDPİN, benign ve malignite kuşkulu odak) n=80	p
Yaş (yıl)	62,80±7,49	62,16±6,82	0,715
PSA (ng/ml)	6,27±4,05	6,96±5,81	0,621
PSAD (ng/ml/cm ³)	0,18±0,10	0,17±0,15	0,696
YDPİN odak sayısı	2,2±1,3	1,9±1,3	0,510
Pozitif rektal tuşe bulgusu	2 (%10)	10 (%12,5)	0,758

YDPİN: Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi, PSAD: Prostat spesifik antijen dansitesi, PSA: Prostat spesifik antijen

daha fazla kadranda YDPİN bulunan hastaların %35'inde PKA, 3 veya daha az kadranda YDPİN bulunan hastaların ise %17'sinde PKA saptanmıştır.

Tartışma

YDPİN prostat biyopsisi sonrası %0,7-24 insidansa sahip olması ve %22 ile %60 arasında değişen kanser riski ile dikkate alınması gereken önemli bir tanıdır (3,4,5,6,13,15). Klinisyenin elinde prostat kanserini öngörebilecek bir parametre henüz yoktur ve YDPİN tanısı sonrası hasta takip planı tartışmalıdır (16,17,18).

Literatürdeki bazı çalışmaların YDPİN sonrası %50'den fazla kanser yakalama olasılığı vermesi tekrar biyopsiyi desteklemektedir (12,19). Ancak dikkate alınması gereken bir durum da, altı kadranda prostat biyopsisinin yerini 10-12 kadranda biyopsi protokolleri alması ile birlikte YDPİN sonrası tekrar biyopsilerde prostat kanseri yakalama oranında azalma görülmüştür (20). Eskicorapci ve ark. (19), önceki 6 kor biyopsilerinde YDPİN bulunan hastalarda tekrar biyopside kanser saptama oranını %56,5 olarak saptamalarına rağmen bu oran ilk biyopside 10 kor örneklem yapılmış hastalarda %22,9'a düşmektedir. On kor ve üzeri örneklemelerle prostat biyopsisi yapılan ve YDPİN tanısı alan hastaların tekrar biyopsi sonucu prostat kanseri saptama olasılığı %20 olarak bulunmuştur ki bu oran ilk prostat biyopsi patolojisi benign olarak gelen hastalardaki kanser saptama olasılıkları ile benzerdir (13,14).

YDPİN tanısı sonrası tekrar biyopside prostat kanserini öngörebilecek en kuvvetli parametre günümüzde yaygın YDPİN'dir. Bostwick ve ark. (21) yaptığı bir çalışmada sadece 4 kor veya daha fazla odakta YDPİN bulunması prostat kanserinde anlamlı bulunmuştur ve bu hastalarda %39 oranında prostat kanseri saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 4 kor veya daha fazla odakta YDPİN bulunan hastaların tekrar biyopsilerinde %35 oranında prostat kanseri saptanmıştır.

Literatürde YDPİN tanısı sonrası prostat kanserini öngörebilmek için nomogramlar geliştirilmiştir. Roscigno ve ark. (22) yaptığı çalışmada YDPİN tanısı sonrası ileri yaş, artmış PSA ve birden fazla odakta YDPİN pozitifliği tekrar biyopside prostat kanseri olasılığını arttırmaktadır. Ayrıca YDPİN tanısı 12 kordan az bir biyopsi ile konulmuş ise bu da tekrar biyopside prostat kanseri olasılığını arttırmaktadır (22). Roscigno ve ark. (22) yaptığı nomogram %72 doğruluk oranı ile çalışmaktadır. Bizim çalışmamızda yaş ve PSA değerleri YDPİN tanısı sonrası tekrar biyopside anlamlı olarak bulunmadı ancak Roscigno ve ark. (22) yaptığı çalışmada tekrar biyopside tüm hastalara satürasyon biyopsisi yapıldığı ve prostat kanseri yakalama oranının %32 civarındadır. Lee ve ark. (23) yaptığı çalışmada YDPİN tanısı sonrası tekrar biyopside satürasyon biyopsisi olarak yapıldığında %30 prostat kanseri, 14 kor veya daha fazla yapıldığında %20 prostat kanseri saptamışlardır. YDPİN tanısı sonrası tekrar biyopsi satürasyon biyopsisi şeklinde yapılsa bile, 4 kor veya daha fazla odakta YDPİN bulunan hastaların tekrar biyopsideki prostat kanseri yakalama oranlarını (%35) geçememektedir.

YDPİN saptanan olgularda ikinci biyopsinin yapılma zamanı konusunda farklı görüşler vardır. Altı kadranda biyopsi tekniği ile YDPİN tespit edilmişse en kısa zamanda (ilk 6 ay) tekrar biyopsi yapılmalı, ilk biyopsi 10 kadranda ve üzerinde yapılmış ise PSA veya parmakla rektal muayene (PRM) gibi diğer parametrelere göre karar verilmelidir (24). Bir çalışmada ilk biyopside <%20 YDPİN saptanan olgularda takip, >%20 YDPİN saptananlarda ise

en kısa sürede tekrar biyopsi yapılması gerektiği bildirilmektedir (25). Ayrıca bu araştırmacılar ilk biyopsilerdeki YDPİN ile tekrar biyopsilerdeki kanser saptanan lokalizasyonlar arasında korelasyon saptamışlardır (25). Buradan hareketle tekrar biyopsinin sistematik alınması gerektiği ve içine eski YDPİN alanını da alması gerektiği söylenebilir. Klasik 12 örnek prostat biyopsisi sonrası serum PSA düzeyinde belirgin yükselme olmaz ya da PRM'de belirgin değişiklik olmaz ise ikinci biyopsinin ilk biyopsiyi takip eden 1 yıl içinde yapılması çok anlamlı değildir ve önerilmemektedir.

PKA3 geni prostat kanserli dokuda %95'den fazla bir oranda eksprese edilir (26). İlk biyopsi sonucu negatif gelen hastaların PKA3 skorları incelendiğinde YDPİN tanısı alanların sonuçları almayanlardan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla bulunmuştur (27). Bu sonuç YDPİN tanısı alan hastalarda prostat kanseri riskinin artmış olduğu ve tekrar biyopsi yapmamız yönünde hüküm verse de, PKA3 ve YDPİN ile ilgili daha detaylı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Biyopside 4 ve daha fazla odakta YDPİN saptanma durumunda rebiyopside kanser görülme oranı %39 civarında olduğuna dikkat edilmelidir (20). Çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttur; retrospektif oluşu ve çeşitli sebeplerden sadece hastaların 1/3'üne tekrar biyopsi yapılabildiği. Tekrar biyopsinin ne zaman ve nasıl yapılması gerektiği konusunda fikir birliği yoktur ancak 10-12 kor biyopsi sonrası, PSA'da anormal bir yükselme olmaz veya rektal muayenede değişiklik olmazsa tekrar biyopsi yapmak gereksiz gibi gözükmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif bir çalışmadır, Hasta Onayı: Retrospektif bir çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Şakir Ongün, Güven Aslan, Ozan Bozkurt, İlhan Çelebi, Konsept: Şakir Ongün, Ozan Bozkurt, Güven Aslan, Ömer Demir, Dizayn: Şakir Ongün, Kutsal Yörükoğlu, Burçin Tuna, İlhan Çelebi, Veri Toplama veya İşleme: Şakir Ongün, Kaan Çömez, Ömer Demir, Analiz veya Yorumlama: Şakir Ongün, Ozan Bozkurt, Güven Aslan, Kutsal Yörükoğlu, Burçin Tuna, Literatür Arama: Şakir Ongün, Ozan Bozkurt, Yazan: Şakir Ongün.

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. Moore CK, Karikahalli S, Nazeer T, et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. J Urol 2005;173:70-72.
2. Djavan B, Zlotta AR, Ekane S, et al. Is one set of sextant biopsies enough to rule out prostate Cancer? Influence of transition and total prostate volumes on prostate cancer yield. Eur Urol 2000;38:218-224.
3. Bostwick DG, Montironi R. Prostatic intraepithelial neoplasia and the origins of prostatic carcinoma. Pathol Res Pract 1995;191:828-832.
4. Gokden N, Roehl K, Catalona WJ, Humphrey PA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy as risk factor for detection of adenocarcinoma: current level of risk in screening population. Urology 2005;65:538-542.

5. Bishara T, Ramnani DM, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: risk of cancer on repeat biopsy related to number of involved cores and morphologic pattern. *Am J Surg Pathol* 2004;28:629-633.
6. Girasole CR, Cookson MS, Putzi MJ, et al. Significance of atypical and suspicious small acinar proliferations and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy: implications for cancer detection and biopsy strategy. *J Urol* 2006;175:929-933.
7. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006;175:820-834.
8. Joniau S, Goeman L, Pennings J, Van Poppel H. Prostatic Intraepithelial neoplasia (PIN): importance and clinical management. *Eur Urol* 2005;48:379-385.
9. Eggener SE, Roehl KA, Catalona WJ. Predictors of subsequent prostate cancer in men with a prostate specific antigen of 2.6 to 4.0 ng/mL and an initially negative biopsy. *J Urol* 2005;174:500-504.
10. Dovey Z, Corbishley CM, Kirby RS. Prostatic intraepithelial neoplasia: a risk factor for prostate cancer. *Can J Urol* 2005;12(Suppl 1):49-52.
11. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005;173:70-72.
12. Gokden N, Roehl KA, Catalona WJ, Humphrey PA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy as risk factor for detection of adenocarcinoma: current level of risk in screening population. *Urology* 2005;65:538-542.
13. Bishara T, Ramnani DM, Epstein JI. High-grade prostatic Intraepithelial neoplasia on needle biopsy: risk of cancer on repeat biopsy related to number of involved cores and morphologic pattern. *Am J Surg Pathol* 2004;28:629-633.
14. Gallo F, Chiono L, Gastaldi E, et al. Prognostic significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN): risk of prostatic cancer on repeat biopsies. *Urology* 2008;72:628-632.
15. Dovey Z, Corbishley CM, Kirby RS. Prostatic intraepithelial neoplasia: a risk factor for prostate cancer. *Can J Urol* 2005;12(Suppl 1):49-52.
16. Abdel-Khalek M, El-Baz M, Ibrahim el-H. Predictors of prostate cancer on extended biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia: a multivariate analysis model. *BJU Int* 2004;94:528-533.
17. Roscigno M, Scattoni V, Freschi M, et al. Monofocal and plurifocal high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostate biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. *Urology* 2004;63:1105-1110.
18. Fowler JE, Bigler SA, Lynch C, et al. Prospective study of correlations between biopsy-detected high grade prostatic intraepithelial neoplasia, serum prostate specific antigen concentration and race. *Cancer* 2001;91:1291-1296.
19. Eskicorapci SY, Guliyev F, Islamoglu E, et al. The effect of prior biopsy scheme on prostate cancer detection for repeat biopsy population: results of the 14- core prostate biopsy technique. *Int Urol Nephrol* 2007;39:189-195.
20. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006;175:820-834.
21. Bostwick DG, Montironi R, Sesterhenn IA. Diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia: Prostate Working Group/consensus report. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000:3-10.
22. Roscigno M, Scattoni V, Freschi M, et al. Diagnosis of isolated high-grade prostatic intra-epithelial neoplasia: proposal of a nomogram for the prediction of cancer detection at saturation re-biopsy. *BJU Int* 2012;109:1329-1334.
23. Lee MC, Moussa AS, Zaytoun O, et al. Using a saturation biopsy scheme increases cancer detection during repeat biopsy in men with high-grade prostatic intra-epithelial neoplasia. *Urology* 2011;78:1115-1119.
24. Netto GJ, Epstein JI. Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1184-1188.
25. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59:5975-5979.
26. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, et al. Clinical utility of the PCA urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54:1081-1088.
27. Katto K, Takahashi M, Tawe R, et al. Strategy for repeat prostate biopsy: predictors of positive biopsy and additional biopsy location. *Urol Int* 2008;81:173-178.
28. Akhavan A, Keith JD, Bastacky SI, et al. The proportion of cores with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended-pattern needle biopsy is significantly associated with prostate cancer on site-directed repeat biopsy. *BJU Int* 2007;99:765-769.



İnvaziv Üretelyal Mesane Kanseri Nedeniyle Sistoprostatektomi Yapılan Hastalarda Rastlantısal Prostat Kanseri Sıklığı ve Histopatolojik İncelemesi

The Incidence of Prostate Adenocarcinoma in Patients Who Underwent Cystoprostatectomy for Invasive Bladder Cancer and Histopathological Examination

Dr. Yasin Ceylan, Dr. Volkan Şen, Dr. Salih Polat, Dr. Bülent Günlüsoy, Dr. Tansu Değirmenci, Dr. Yusuf Kadir Topçu, Dr. Deniz Bolat, Dr. Zafer Kozacıoğlu

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

Öz

Amaç: Bu çalışmada mesane ürotelyal kanseri nedeniyle radikal sistoprostatektomi yapılan hastalarda rastlantısal prostat adenokarsinomunun insidansını ve histopatolojik özelliklerini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2010 ve Nisan 2015 tarihleri arasında preoperatif prostat kanseri tanısı olmayan, invaziv mesane ürotelyal karsinomu nedeniyle sistoprostatektomi yapılan toplam 119 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların patoloji raporları retrospektif olarak incelendi. Hastalar tümör nod metastaz sistemi ile sınıflandırıldı.

Bulgular: Sistektomi materyallerinin 16'sında (%13,4) prostat adenokarsinomu saptandı ve bu hastaların yalnızca 4 (%25) tanesinde klinik açıdan önemli prostat kanseri mevcuttu. Ortalama yaş 62,3 (aralık 43-78) idi. Prostat kanserli hastaların Gleason skorları sırası ile 12 hastada (%75) 3+3, 2 hastada (%12,5) 3+4, 1 hastada (%6,25) 4+4 ve 1 hastada (%6,25) 4+5 idi. Prostat kanser evresi sırası ile 14 hastada (%87,5) T2a, 1 hastada (%6,25) T2b ve 1 hastada (%6,25) T3a idi. Mesane tümörü patolojik evreleri ise T2a 4 (%25) hasta, T2b 4 hasta (%25), T3a 6 hasta (%37) ve T4 2 hasta (%12,5) saptandı. Lenf nodu metastazı 5 hastada (%31,2) lenf nodu metastazı saptandı. Beş (%31,2) hastada karsinoma in situ saptandı. Ortalama takip süresi 27,1 (4-63) aydı.

Sonuç: İnvaziv mesane tümörü nedeniyle radikal sistoprostatektomi yapılan hastaların yaşam beklentisi dramatik olarak mesane kanserinin patolojik evresinden dramatik olarak etkilenmektedir. Bu nedenle genç, seçilmiş hastalarda kontinans ve ereksiyon sorunlarını minimuma indirmek ve yaşam kalitesini artırmak için prostat koruyucu radikal sistektomi teknikleri alternatif cerrahi yöntemler olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: İncidental prostat kanseri, radikal sistoprostatektomi, invaziv mesane kanseri

Summary

Objective: It was aimed to evaluate the incidence of prostate adenocarcinoma in patients treated by cystoprostatectomy for invasive bladder urothelial carcinoma and to demonstrate the histopathological features of prostate cancer cases.

Materials and Methods: Between January 2010 and April 2015, totally 119 invasive bladder urothelial carcinoma patients operated by cystoprostatectomy without the diagnosis of prostate adenocarcinoma preoperatively were included into the study. The pathological records of patients were analyzed retrospectively. The patients were classified according to TNM system.

Results: Prostate adenocarcinoma was detected in cystoprostatectomy materials of 16 patients (13.4%) and only 4 of the patients (25%) had clinically substantial prostate cancer. The average age was 62,3 (43-78, range) years. The pathological results of bladder urothelial carcinoma revealed as T2a in 4 (25%) patients, T2b in 4 (25%) patients, T3a in 6 (37.5%) patients and T4 only in 2 (12.5%) patients. Lymph node metastasis was detected in 5 (31.2%) patients and carcinoma in situ was detected in 5 (31.2%) patients. The mean follow-up time was 27.1 (4-63) months. The Gleason score of prostate cancer was 3+3 in 12 (75%) patients, 3+4 in 2 (12.5%) patient, 4+4 in 1 (6.25%) patient and 4+5 in 1 (6.25%) patient. The stages of prostate cancer were T2a in 14 (87.5%) patients, T2b in 1 (6.25%) patient and T3a in 1 (6.25%) patient.

Conclusion: Life expectancy of the patients who had radical cystoprostatectomy due to invasive bladder tumor was affected dramatically by the pathological stage of urothelial carcinoma. Therefore, prostate-sparing radical cystectomy techniques can be used as alternative surgical methods for younger and chosen patients to minimize continence and erectile problems and to improve the quality of life.

Keywords: Incidental prostate cancer, radical cystoprostatectomy, invasive bladder cancer

Giriş

Prostat kanseri dünya'da erkeklerde görülen en sık ikinci kanserdir. Ülkemizdeki sıklığı yüz binde 10,9-28 olarak saptanmıştır (1,2). Mesane tümörleri ise ürogenital sistemde en sık görülen ikinci tümör tipidir (3). Mesane ürotelyal karsinom (ÜK) olgularının %15-30'unu tanı sırasında derin invazyon gösteren tümörler oluşturur (4). Lokalize kas invaziv mesane tümörlerinin altın standart tedavisi radikal sistoprostatektomidir (RSP) (5,6). Sistoprostatektomi materyallerinde prostat kanseri saptanma oranı %10 ile 60 arasında değişmektedir (7,8,9,10,11,12,13,14,15,16). RSP yapılan hastalarda, rastlantısal olarak saptanan prostat adenokarsinomlarının çoğu lokalize ve iyi diferansiye, klinik önemsiz kanserlerdir (17). Bu çalışmamızda kas invaziv ÜK nedeniyle sistoprostatektomi yapılan hastalarda rastlantısal prostat kanseri sıklığını saptamayı ve histopatolojik özelliklerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği'mizde Ocak 2010 ve Nisan 2015 tarihleri arasında, preoperatif prostat adenokarsinom tanısı olmayan, kas invaziv mesane ÜK nedeniyle sistoprostatektomi yapılan 119 erkek hasta dahil edildi. Hastalar ameliyat öncesi parmakla rektal muayene, prostat spesifik antijen (PSA), akciğer grafisi ve tüm batin bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildi. Tüm hastalara standart RSP ve iki taraflı pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Patoloji raporları retrospektif olarak incelendi. Patolojik evreleme için tümör nod metastaz (TNM) sınıflaması, ÜK derecelendirilmesinde Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflaması kullanıldı. Tüm örnekler dikkate alınarak tümörün Gleason derecesi, tümör volümü ve lenf nodu metastazı değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Mesane ürotelyal kanseri nedeniyle RSP uygulanan 119 hastanın 16'sında (%13,4) rastlantısal prostat adenokarsinomu saptandı ve bu hastaların yalnızca 4 (%25) tanesinde klinik açıdan önemli prostat kanseri mevcuttu. Prostat kanseri saptanan hastaların ortalama yaşı 62,3 (43-78) idi. Rastlantısal prostat adenokarsinomu saptanan 4 hastanın (%25) mesane ÜK evresi T2a, 4 hastanın (%25) T2b, 6 hastanın T3b (%37,5) ve 2 hastanın (%12,5) T4 idi. Beş hastada (%31,2) lenf nodu metastazı, 5 hastada karsinoma in-situ saptandı. Rastlantısal prostat kanseri saptanan 12 (%75) hastanın Gleason skoru 3+3, 2 (%12,5) hastanın 3+4,1 (%6,25) hastanın 4+4, ve 1 (%6,25) hastanın 4+5 idi.

RSP uygulanan hastaların mesane tümörü evresi

evre	T2a	T2b	T3b	T4
n	4 (%25)	4 (%25)	6 (%37,5)	2 (%12,5)

Prostat kanseri saptanan 14 (%87,5) hasta T2a, 1(%6,25) hasta T2b, 1 (%6,25) hasta T3a evresinde idi. Tümör volümü 11 hastada 0,5 cc altında idi. Hastaların ortalama PSA değeri 2,13 ng/mL (aralık: 0,1-9,3) olarak hesaplandı. Ortalama takip süresi 27,1 (4-63) ay idi. On üç hastanın takiplerinde biyokimyasal nüks gözlenmedi. Üç hasta ise rutin takiplerine devam etmedi.

RSP uygulanan hastaların prostat kanseri evresi

Evre	T2a	T2b	T3a
n	14 (%87,5)	1 (%6,25)	1 (%6,25)

Tartışma

Mesane ÜK'si dünyada en sık tanı konulan ikinci kanserdir (1). Mesane kanserleri ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedirler. Kas invaziv mesane tümörlerinde ve tekrarlayan yüksek dereceli yüzeysel mesane kanserlerinde altın standart tedavi halen RSP'dir. Her ne kadar neobladder ve sinir koruyucu cerrahi teknikler gelişmiş olsa da hastaların yaşam kalitelerinde oldukça önemli olan postoperatif üriner inkontinans ve erektil disfonksiyon oranlarında istenilen seviyelere ulaşılamamıştır. Bu nedenle postoperatif üriner inkontinans ve erektil disfonksiyon oranlarını azaltabilmek amacıyla prostat apeks koruyucu ve total prostat koruyucu cerrahi teknikler gündeme gelmiştir (18,19,20,21). Ancak olası rezidü prostat kanseri ve postatta ÜK tutulumu riski nedeniyle bu teknikler üzerinde halen tartışmalar devam etmektedir. Literatürde de RSP yapılan hastalardaki insidental prostat adenokarsinomu oranları ve özellikle klinik açıdan anlamlılığı üzerine çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (7,8,9,10,11,12,13,14,15,16).

İnsidental prostat kanseri sıklığı çalışmalarda %10-60 arasında yer almakta ve oldukça değişkenlik göstermektedir (7,8,9,10,11,12,13,14,15,16). Bu değişkenlik patolojik örneklemelerde alınan kesit sayılarından, alınan prostat kesitlerinin kalınlığından ya da hastaların karakteristik farklılıklarından kaynaklanabilmektedir. Bizim çalışmamızda bu oran %13,4 olarak tespit edilmiş ve diğer çoğu çalışmaya göre daha düşük olduğu görülmüştür. Ancak ülkemizde yapılan Türk ve ark. (22) yaptığı çalışmada bu oran %20,6; Balci ve ark. (23) yaptığı çalışmada %15,4 bulunmuş ve bizim sonucumuzla yakın değerdedir.

Hastaların çoğunda prostat adenokarsinomunun organa sınırlı olduğu, düşük evreye düşük volüme sahip olduğu ve rastlantısal prostat adenokarsinomu saptanan mesane ÜK'li hastalarda prognozu, ÜK'nin belirlediği görülmüştür.

Tablo 1. Hastaların özellikleri

Yaş	62,3 (43-78)
PSA	2,13 ng/ml (0,1-9,3)
İnsidental saptanan prostat adenokarsineri hasta sayısı	16/119 (%13,4)
Mesane tümörü evresi	
T2a	4 (%25)
T2b	4 (%25)
T3a	6 (%37,5)
T4	2 (%12,5)
Prostat adenokarsinom evresi	
T2a	14 (%87,5)
T2b	1 (%6,25)
T3a	1 (%6,25)
Prostat adenokarsinom Gleason skoru	
3+3	12 (%75)
3+4	2 (%12,5)
4+4	1 (%6,25)
4+5	1 (%6,25)
PSA: Prostat spesifik antijen	

Sistoprostatektomi materyallerindeki klinik önemli ya da klinik önemsiz prostat kanserlerini değerlendirmek amacıyla yeni histopatolojik kriterler geliştirilmiştir (24) Bu kriterlere göre; prostatta tümör volümü 0,5 mL'den fazla ise ya da Gleason skoru >6 ise ya da lokal invaziv bir prostat kanseri saptanmış ise klinik önemli prostat kanseri olarak sınıflandırılmaktadır. Bu kriterler dışında kalan prostat kanserleri ise klinik önemsiz prostat kanseri olarak adlandırılmıştır ve hastalarda ciddi bir sağlık sorununa yol açmamaktadır. Kore'de yapılan bir çalışmada sistoprostatektomi yapılan toplam 96 hastanın 35'inde (%36,5) prostat kanseri saptanmış, insidental prostat kanseri saptanan bu hastaların 20 (%57,1) tanesi klinik açıdan önemli prostat kanseri olarak sınıflandırılmış ve sadece 2 hasta 60 yaşından küçük olarak bulunmuş (25). Cho ve ark. (25) 60 yaş üzeri radikal sistektomi uygulanacak hastalarda parsiyel prostatektomi ya da prostat koruyucu cerrahi planlanıyorsa, klinik açıdan önemli prostat kanseri oranlarının yüksek olması nedeniyle olası patolojik risklerin akılda tutulması gerektiğine dikkat çekmişlerdir. Buna karşın Pan ve ark.'nın (26) Çin'de yaptıkları retrospektif çalışmada invaziv mesane ÜK nedeni ile RSP uygulanan toplam 504 hastanın yalnızca 34 (%6,8) tanesinde insidental prostat kanseri saptanmış olup bu hastaların sadece %35,2'sinin patoloji raporu klinik açıdan anlamlı prostat kanseri olarak sonuçlanmıştır. Ayrıca prostat apeksinde tümör saptanan 5 hastanın sadece 1 tanesi klinik açıdan anlamlı prostat kanseri olarak raporlanmıştır. Bu sonuçlar ışığında Pan ve ark. (26) özellikle hastaların postoperatif ereksiyon ve kontinansını korumak amacıyla seçili hasta gruplarında prostat apeks koruyucu ya da prostat koruyucu radikal sistektomilerin iyi bir seçenek olabileceğini vurgulamışlar. Bizim çalışmamızda ise RSP uygulanan toplam 119 hastanın 16'sında (%13,4) rastlantısal prostat adenokarsinom saptandı ve bu hastaların yalnızca 4 (%25) tanesinde klinik açıdan önemli prostat kanseri mevcuttu. Günümüzde multiparametrik manyetik rezonans (mpMR) görüntüleme ile prostattaki şüpheli lezyonlardan biyopsi alınarak prostat kanseri tanısı konulabilmektedir. Ancak mpMR'nin özellikle Gleason skoru ≥ 7 prostat kanseri saptanmada etkin olduğu bunun yanında insidental prostat kanserlerinin ise büyük çoğunluğunun Gleason skoru 6 olduğu göz önüne alındığında mpMR'li hastaların PSA değeri normal olsa bile mevcut klinik önemli prostat kanserini saptamada yardımcı olabileceği akılda tutulmalıdır (27).

Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle sistoprostatektomi yapılan hastaların uzun dönem sonuçlarının ve yaşam kalitelerinin değerlendirilememiş olması en önemli eksikliktir.

Sonuç

İnvaziv mesane tümörü nedeniyle RSP yapılan hastaların yaşam beklentisi dramatik olarak mesane kanserinin patolojik evresinden etkilenmektedir. Bu nedenle genç, seçilmiş hastalarda kontinans ve ereksiyon sorunlarını minimuma indirmek ve yaşam kalitesini artırmak için prostat koruyucu radikal sistektomi teknikleri alternatif cerrahi yöntemler olarak kullanılabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif bir çalışmadır, Hasta Onayı: Hasta onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Yasin Ceylan, Bülent Günlüsoy, Zafer Kozacıoğlu, Tansu Değirmenci, Konsept: Yasin Ceylan, Deniz Bolat, Dizayn: Salih Polat, Volkan Şen, Veri Toplama veya İşleme: Yusuf Kadir Topçu, Analiz veya Yorumlama: Tansu Değirmenci, Literatür Arama: Bülent Günlüsoy, Yazan: Yasin Ceylan, Volkan Şen.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
2. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye Kanser İstatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2014:43.
3. Zlotta AR, Schulman CC. Biological markers in superficial bladder tumors and their prognostic significance. *Urol Clin North Am* 2000;27:179-189.
4. Stein JP, Grossfeld GD, Ginsberg DA, et al. Prognostic markers in bladder cancer: a contemporary review of the literature. *J Urol* 1998;160:645-659.
5. World Health Organization (WHO) Consensus Conference on Bladder Cancer, Hautmann RE, Abol-Enein H, et al. Urinary diversion. *Urology* 2007;69(Suppl 1):17-49.
6. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-675.
7. Cindolo L, Benincasa G, Autorino R, et al. Prevalence of silent prostatic adenocarcinoma in 165 patients undergone cystoprostatectomy: a retrospective study. *Oncol Rep* 2001;8:269-271.
8. Winkler MH, Livni N, Mannion EM, et al. Characteristics of incidental prostatic adenocarcinoma in contemporary radical cystoprostatectomy specimens. *BJU Int* 2007;99:554-558.
9. Zhu YP, Ye DW, Yao XD, et al. Prevalence of incidental prostate cancer in patients undergoing radical cystoprostatectomy: data from China and other Asian countries. *Asian J Androl* 2009;11:104-108.
10. Kouriefs C, Fazili T, Masood S, et al. Incidentally detected prostate cancer in cystoprostatectomy specimens. *Urol Int* 2005;75:213-216.
11. Abdelhady M, Abusamra A, Pautler SE, et al. Clinically significant prostate cancer found incidentally in radical cystoprostatectomy specimens. *BJU Int* 2007;99:326-329.
12. Ward JF, Bartsch G, Sebo TJ, et al. Pathologic characterization of prostate cancers with a very low serum prostate specific antigen (0-2 ng/mL) incidental to cystoprostatectomy: is PSA a useful indicator of clinical significance? *Urol Oncol* 2004;22:40-47.
13. Nevoux P, Ouzzane A, Ahmed HU, et al. Quantitative tissue analyses of prostate cancer foci in an unselected cystoprostatectomy series. *BJU Int* 2012;110:517-523.
14. Hosseini SY, Danesh AK, Parvin M, et al. Incidental prostatic adenocarcinoma in patients with PSA less than 4 ng/mL undergoing radical cystoprostatectomy for bladder cancer in Iranian men. *Int Braz J Urol* 2007;33:167-173.
15. 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.
16. Mazzucchelli R, Barbisan F, Scarpelli M, et al. Is incidentally detected prostate cancer in patients undergoing radical cystoprostatectomy clinically significant? *Am J Clin Pathol* 2009;131:279-283.

17. Gakis G, Schilling D, Bedke J, et al. Incidental prostate cancer at radical cystoprostatectomy: implications for apex-sparing surgery. *BJU Int* 2010;105:468-471.
18. Muto G, Bardari F, D'Urso L, Giona C. Seminal sparing cystectomy and ileocapsuloplasty: long-term followup results. *J Urol* 2004;172:76-80.
19. Colombo R, Bertini R, Salonia A, et al. Overall clinical outcomes after nerve and seminal sparing radical cystectomy for the treatment of organ confined bladder cancer. *J Urol* 2004;171:1819-1822.
20. Davila HH, Weber T, Burday D, et al. Total or partial prostate sparing cystectomy for invasive bladder cancer: long-term implications on erectile function. *BJU Int* 2007;100:1026-1029.
21. Ruffion A, Manel A, Massoud W, et al. Preservation of prostate during radical cystectomy: evaluation of prevalence of prostate cancer associated with bladder cancer. *Urology* 2005;65:703-707.
22. Türk H, Karabıçak M, Un S, ve ark. Radikal sistoprostatektomi yapılan hastalarda prostat kanseri insidansı ve klinik önemi. *Ege Tıp Dergisi* 2015;54:65-69.
23. Balcı MBC, Onuk O, Hazar AI, ve ark. Radikal Sistoprostatektomi yapılan hastalarda rastlantısal prostat kanseri sıklığı ve özellikleri. *REM* 2016;6:15-18.
24. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368-374.
25. Cho IC, Kim JE, Kim SH, et al. Oncologic aspects of long-term followed incidental prostate cancer detected by cystoprostatectomy in Korean patients. *Prostate Int* 2015;3:56-61.
26. Pan J, Xue W, Sha J, et al. Incidental prostate cancer at the time of cystectomy: the incidence and clinicopathological features in Chinese patients. *PLoS One* 2014;9:94490.
27. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection--histopathologic correlation. *Radiology*, 2010;255:89-99.



Metastatik Prostat Kanserinde Yeni Bir Dönem: “Başlangıç Tedavisi Olarak Kemoterapi ve Hormonal Tedavi Kombinasyonu”

A New Era in Metastatic Prostate Cancer: “The Combination of Chemotherapy and Hormonal Treatment as Initial Treatment”

Dr. İlker Tinay¹, Dr. Levent Türkeri²

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

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

Öz

Son yıllarda, yeni tanı almış metastatik prostat kanseri hastalarında başlangıç tedavisi olarak androjen yoksunluk tedavisi (AYT) ile farklı kemoterapi kombinasyonlarının uygulanmasına dair çalışmalar yayınlanmış ve geçtiğimiz yıl içinde de söz konusu hasta grubunda AYT ile birlikte uygulanan docetaxel kemoterapisinin olası etkileri, Kuzey Amerika (CHAARTED) ve Avrupa (GETUG-AFU-15) kaynaklı 2 çok merkezli randomize çalışmada değerlendirilmiştir. Bu derlemede kastrasyona duyarlı metastatik prostat kanserinde başlangıç tedavisi olarak kemo-hormonal tedaviye ait çalışmaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. CHAARTED çalışmasının yeni bulguları, AYT ile birlikte uygulanan docetaxel tedavisinin genel sağkalımı sadece AYT'ye oranla anlamlı olarak arttırdığını ve bu etkinin özellikle yüksek volümlü metastatik hastalığa sahip hastalarda 17 aylık medyan genel sağkalım artışı şeklinde izlendiğini göstermektedir. GETUG çalışmasında ise; genel sağkalım açısından her iki grup arasında fark saptanmamıştır ancak biyokimyasal progresyonsuz sağkalımda ve klinik progresyonsuz sağkalımda kombinasyon tedavisi lehine anlamlı artış izlenmiştir. Metastatik prostat kanseri tanısı alan hastalarda başlangıç tedavisi olarak kemoterapi ve AYT kombinasyon tedavisinin uygulanması, özellikle “yüksek volümlü” hastalığa sahip olan hasta grubunda ümit verici gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: Metastatik prostat kanseri, kemoterapi, hormonal tedavi, kombinasyon

Summary

In recent years, studies have been reported about the combination of androgen deprivation therapy (ADT) and different chemotherapy modalities as the initial therapy in newly-diagnosed patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer and recently, possible effects of docetaxel chemotherapy in combination with ADT was evaluated in the 2 multi-institutional randomized trials from North America (CHAARTED) and Europe (GETUG-AFU-15). We reviewed the data for the current use of chemo-hormonal therapy as the initial treatment modality in castration-sensitive metastatic prostate cancer. New findings of CHAARTED trial showed that combination of ADT with docetaxel chemotherapy conferred a significant median over-all survival benefit over ADT alone and patients with high-volume disease derived a 17-month gain in median over-all survival. However in GETUG trial, while no over-all survival benefit was observed between two groups however combination therapy was associated with an improvement in biochemical and clinical progression-free survivals. The combination of docetaxel-based chemotherapy with ADT as the initial treatment seems as a promising treatment alternative in patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer, especially in patients with “high-volume” disease.

Keywords: Metastatic prostate cancer, chemotherapy, hormonal treatment, combination

Giriş

Prostat kanseri gelişmiş ülkelerde 2. en sık rastlanan malignitedir ve kansere bağlı ölümlerin de 3. en sık sebebi olarak bildirilmektedir (1). Günümüzde uygulanan tarama programlarının bir sonucu olarak tanı anında metastatik hastalık saptanması oranları azalmış olsa da, lokal tedavi uygulanan hastaların bir kısmında izlemde metastatik hastalık gelişebilmektedir (2).

Metastatik hastalık varlığında, farklı şekillerde (cerrahi, medikal) uygulanabilen ve genellikle ilk tedavi olan androjen yoksunluk

tedavisine (AYT) başlangıç cevabı oldukça yüksek (>%90) olsa da, tedaviye duyarlılığın süresi ortalama 24-36 ay arasında değişmektedir (3,4). Bu sürenin sonunda prostat kanserinin son aşaması olarak kabul edilen ve hastalığın AYT altında kemiklere ve diğer organlara ilerlediği evre olan kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK) tedavisinde, son dönemde bir çok yeni hormonal ve kemoterapi ajanları geliştirilmiş ve sunulan her yeni yaklaşımla genel sağkalımda bir kaç aylık artışlar bildirilmiştir (1). Bu ilerlemeler sonucunda üstünde düşünülmesi gereken önemli

bir soru gündeme gelmektedir (5): “KDPK tedavisinde etkin olan ve önemli kazanımlar sağlayan bu ilaçlar hastalara daha erken dönemde yani tedavinin başlangıcında uygulanamaz mı?” Prostat kanseri tedavisinde kemoterapi, KDPK tanısı alan semptomatik hastalarda kullanılmaktadır ve bu hastalarda da genellikle yaygın metastazlar ve “yüksek volümlü” hastalık bulunmaktadır. Doseksel kemoterapisinin metastatik KDPK hastalarında genel sağkalımı arttırdığına dair çalışma sonuçlarının 2004 yılında bildirilmesi sonrasında bu tedavi yaklaşımı standart tedavi haline almıştır (6). Son yıllarda, yeni tanı almış metastatik prostat kanseri hastalarında başlangıç tedavisi olarak AYT ile farklı kemoterapi kombinasyonlarının uygulanmasına dair çalışmalar yayınlanmış (7,8,9) ve geçtiğimiz yıl içinde de söz konusu hasta grubunda AYT ile birlikte uygulanan doseksel kemoterapisinin olası etkileri, Kuzey Amerika (CHAARTED) ve Avrupa (GETUG-AFU-15) kaynaklı 2 çok merkezli randomize çalışmada değerlendirilmiştir (2,10). Daha önce hiç hormonal tedavi almamış metastatik prostat kanseri ve “yüksek volümlü” hastalığı olan olgularda 17 ay gibi son derece uzun bir süre sağkalım avantajı sağlayan ve ilk tedavi olarak AYT ile birlikte uygulanan doseksel kemoterapisi yeni bir yaklaşım olup, son olarak National Comprehensive Cancer Network 2015 rehberlerinde bu hasta grubunda ilk basamak tedavileri arasında önerilmektedir (11).

Bu derlemede kastrasyona duyarlı metastatik prostat kanserinde başlangıç tedavisi olarak AYT ile birlikte uygulanan kemoterapi tedavilerine ait çalışmaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Metastatik Prostat Kanserinde Erken Kemoterapi Uygulanması Niçin Anlamlı Olabilir ?

Radyasyon tedavisine eş zamanlı olarak hormonal tedavinin eklenmesinin, sadece radyasyon ya da sadece hormonal tedavi ile gerçekleştirilen tedavilerden daha etkin sonuçlar verdiği gösterilmiştir (1). Yapılan çalışmaları testosteronu baskılayan hormonal tedavinin, DNA onarımına yardımcı olan hücreölümüne daha dayanıksız hale getirdiğini göstermektedir. Daha önceden herhangi bir hormonal tedavi almamış (hormon naif) metastatik prostat kanserinde benzer bir etkinin, kemoterapi ile birlikte uygulanacak AYT ile elde edilebileceği hipotezinden yola çıkarak fare modellerinde gerçekleştirilen in vivo çalışmalarda, AYT ile paklitaksel kemoterapisinin eş zamanlı uygulanmasının, ardışık olarak uygulanmasına oranla progresyona kadar geçen sürede artışa yol açtığı gösterilmiştir (12).

Prostat kanserinde kemoterapi uygulaması genellikle kastrasyona dirençli ve semptomatik hastalara saklanmaktadır, ancak bu evrede hastalık daha yaygındır ve hastalar da fiziksel olarak daha düşkünlüdürler. Metastatik prostat kanserinde erken kemoterapi uygulaması, “de novo androjen-bağımsız klonların” tedavinin başında hedeflenmesine ve kanserin AYT ile daha uzun süre kontrol altında tutulmasına neden olabilir. Bu yaklaşımın önde gelen savunucusu olan ve CHAARTED çalışmasının yürütücüsü olan Sweeney ve Chamberlain (5) bu konuda görüşü şu şekildedir: “Kastrasyona dirençli hastalığı tedavi etme şeklimiz biraz eksiktir çünkü hastalık bu aşamada zaten dirençlidir. Denememiz gereken, hastaların tedavi olma ihtimallerinin daha yüksek olduğu hastalığın erken dönemde daha etkin tedavi etmektir.”

Tek Merkezli Çalışmalar

Hormon naif hastalık evresinde kemoterapi ile AYT birlikte uygulamasına ait ilk çalışmalardan olan Wang ve ark.’nın (7) çalışmasında, lokal ileri ya da metastatik prostat kanseri hastalarında, AYT ve mitoksantrone kombinasyonu ile sadece AYT karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarında kombinasyon tedavisi uygulanan lokal ileri hastalıkta genel sağkalımda (medyan 80 ay-36 ay) ve tedaviye cevapta (%95-%53) anlamlı artış saptanırken, metastatik hastalık tanısı olan hastalarda kombinasyon tedavisi ile anlamlı bir kazanç izlenmemiştir (7). Başka bir tek merkezli faz-2 çalışmada, yeni tanı alan metastatik prostat kanseri hastalarında uygulanan 6-8 aylık AYT sonrasında psoriasis artriti (PSA) düzeyleri ile %80 ya da üstünde azalma saptanan hastalara 4 kür paklitaksel, estramustine ve etoposide tedavisi uygulanabilirliği ve sonuçları araştırılmıştır (8). Çalışmanın sonuçlarında progresyona kadar geçen medyan süre 21,7 ay ve hormonal tedavi başlangıcından itibaren medyan sağkalım da 5,1 yıl olarak bildirilmiştir. Bu çalışma, androjene duyarlı prostat kanserinde belirtilen kemoterapi kombinasyonunun uygulanabilir ve etkin olduğunu göstermiştir. MD Anderson Kanser Merkezi’nden bildirilen yakın tarihli tek merkezli randomize çalışmada (9), tedavi uygulanmamış metastatik prostat kanseri hastalarında standart AYT yanında ketakonazol+doksorubisin ile vinblastine+estramustin tedavilerinin değişimli olarak toplam 3 kür şeklinde uygulanması karşılaştırılmıştır (9). Çalışmanın sonuçlarında kombinasyon tedavisi ile progresyona kadar geçen medyan sürede 11 aylık ve genel sağkalımda 0,7 yıllık artış saptansa da bu bulgular istatistiksel olarak anlam kazanmamıştır ve kombinasyon tedavisi tedaviye bağlı istenmeyen etkilerde anlamlı artışa neden olmuştur. Çalışmadaki alt gruplara bakıldığında, “yüksek volümlü (3 ya da daha fazla kemik metastazı ya da visceral tutulum)” hastalık varlığında genel sağkalım ve progresyona kadar geçen sürede artış izlenmiş ancak “düşük volümlü” hastalıkta progresyona kadar geçen sürede artış izlenirken genel sağkalım fark saptanmamıştır.

Çok Merkezli Randomize Çalışmalar

Chaarted Çalışması: Chaarted çalışması, “yüksek volümlü” hormon naif metastatik prostat kanserinde genel sağkalım avantajı gösteren ilk çalışmadır. Çalışmaya daha önce herhangi bir tedavi uygulanmamış toplam 790 metastatik prostat kanseri hastası dahil edilmiştir. Hastalar, AYT ya da AYT ile birlikte doseksel (AYT başlangıcı sonrası 120 gün içinde başlanan, 75 mg/m², her 3 haftada bir ve toplam 6 kür) tedavilerine randomize edilmişler ve çalışmanın birincil sonlanım noktası da genel sağkalım olarak belirlenmiştir. Çalışmaya ait ön sonuçlar Haziran 2014’te gerçekleştirilen ASCO Kongresi’nde sunulmuştur (10). Ortanca 29 aylık takip süresi sonunda, AYT ile birlikte uygulanan doseksel tedavisi genel sağkalımı sadece AYT’ye oranla anlamlı olarak arttırmıştır (57,6 ay vs 44 ay, p=0,0003). Yapılan alt grup analizlerinde, özellikle yüksek volümlü metastatik hastalığa sahip hastalarda [viseral metastaz ya da ≥4 kemik metastazı (en az biri ekstra-aksiyel)] bu sağkalım avantajının daha belirgin olduğu izlenmiş ve 17 aylık (49,2 vs. 32,2 ay) genel sağkalım artışı bildirilmiştir.

Çalışmanın ikincil sonlanım noktaları olan; tedavinin 6. ayında PSA <0,2 ng/mL (%27,5 vs. %14, p<0,0001), tedavinin

12. ayında PSA <0,2 ng/mL (%22,7 vs. %11,7, p<0,0001), KDPK gelişimine kadar geçen medyan süre (20,7 vs. 14,7 ay, p<0,0001) ve klinik progresyona kadar geçen ortalama süre (32,7 vs. 19,8 ay, p<0,0001) parametrelerinin tümü kemoterapi kombinasyonunu desteklemiştir. Tedaviye bağlı istenmeyen etkilerin analizinde ise, çalışmadaki hastaların genel olarak tedaviyi iyi tolere ettiği bildirilmiştir.

GETUG-AFU 15 Çalışması

Fransa kaynaklı olan bu çalışmaya da benzer şekilde metastatik hormon naif prostat kanseri hastaları dahil edilmiş ve toplam 385 hasta AYT ya da AYT ile birlikte dosetaksel (75 mg/m², her 3 haftada bir, 9 küre kadar) tedavisine randomize edilmiştir (2). Çalışmanın sonuçları incelendiğinde; medyan 50 aylık takip sonucunda genel sağkalım açısından her iki grup arasında fark saptanmamıştır (58,9 vs. 54,2 ay, p=0,955). Ancak biyokimyasal progresyonsuz sağkalımda (22,9 vs. 12,9 ay, p=0,005) ve klinik progresyonsuz sağkalımda (23,5 vs 15,4 ay, p=0,015) kombinasyon tedavisi lehine anlamlı artış izlenmiştir.

CHAARTED-GETUG Karşılaştırılması

Benzer şekilde planlanmış kabul edilebilecek bu iki çok merkezli ve randomize çalışmanın genel sağkalım sonuçlarındaki farklılık, bu iki çalışmanın daha detaylı karşılaştırılmasını gerektirmektedir:

1. Çalışmaların ayrıntılarına bakıldığında göze çarpan en önemli nokta her iki çalışmanın hasta popülasyonunda "yüksek volümlü/riskli" hastalığa sahip hasta oranının farklı olmasıdır. CHAARTED çalışmasında bu oran %65 iken, GETUG çalışmasında ancak %22 oranındadır. CHAARTED çalışması başta sadece "yüksek volümlü" hastalığa sahip hastaların dahil edilmesi şeklinde planlansa da, ilerleyen dönemlerde hasta dahil etme hedeflerine ulaşılması adına "düşük volümlü" hastalar da çalışmaya alınmıştır (13).

2. AYT alan kolların takiplerine bakıldığında, GETUG çalışmasında bu koldaki hastaların %62'sine ek dosetaksel tedavisi uygulaması gerekirken, CHAARTED çalışmasında ise bu oran sadece %31 olarak bildirilmiştir.

3. Yine sadece AYT kollarına bakıldığında, GETUG çalışmasında medyan genel sağkalım 54,2 ay olarak bildirilirken bu oran CHAARTED çalışmasında 44 ay olarak bildirilmektedir.

Tüm bu veriler GETUG çalışmasının hasta özelliklerinin farklı olduğunu ve "yüksek volümlü" hastalıkta kemo-hormonal tedavinin etkin olduğu tezini çürütecek özellikte olmadığını göstermektedir. Ancak her iki çalışmanın sonuçları, "düşük volümlü" hastalıkta erken kemo-hormonal tedavi kombinasyonunu etkinliğini netleşmediğini göstermektedir. Bu konu büyük olasılıkla uzun dönem izlem sonucunda açıklık kazanacaktır.

Gelecek Çalışmalar Hakkında Düşünceler ve Çekinceler

Bu derlemeyi hazırlarken CHAARTED çalışması henüz yayın halinde sunulmadığından, bu yazıda kullanılan bilgiler için çalışmaya ait kongre abstraktlarından ve çalışmanın yürütücü Dr. Sweeney'in European Association of Urology 2015 ve American Urological Association 2015 kongrelerinde yaptığı sunumlardan yararlanılmıştır. Bu çalışmanın uzun dönem sonuçları için beklememiz gerekse de paylaşılan bilgiler ışığında, KDPK'de

dosetaksel ile sağlanan 2-3 aylık genel sağkalım avantajının hormona duyarlı hastalıkta 13,6 aylık bir süreye çıkmış olması, şu an için daha ileri hastalık evresinde kullanılan tedavilerin daha erken uygulanması konusunu tartışmaya açmaktadır.

Bu derlemede tartıştığımız tüm çalışmaların başlatıldığı ve yürütüldüğü dönemde, şu anda günlük üroonkoloji pratiğinde her geçen gün etkinlikleri daha belirgin olarak rapor edilen enzalutamide ve abiraterone gibi hormonal tedavi ajanlarının bu denli yaygın kullanılmaması ve etkinliklerinin bilinmemesi de başka bir önemli ayrıntıdır. Bu yeni ajanlar varlığında erken ve agresif kemo-hormonal tedavinin gerekliliği, sorgulanması gereken ve karşılaştırılmalı çalışmalara ihtiyaç duyulan yeni bir alandır. Diğer bir bilinmeyen ve çalışmalara ihtiyaç duyan konu da, erken kemo-hormonal tedavi sonrası tekrarlayan hastalığın ikinci basamak kemoterapi ajanlarına ya da enzalutamide ve abiraterone gibi yeni hormonal tedavilere olan duyarlılığıdır.

Kemo-hormonal tedavi açısından bir teorik dezavantaj, AYT ile hücre döngüsünün durması, hücrelerin savunma mekanizmalarının gereği olarak çok sayıda genin ekspresyon düzeylerinde değişikliklerin ortaya çıkması ve bu durumun sitotoksik kemoterapiye olan hücresel duyarlılığı azaltmasıdır (14). Bu durumun tedavi etkinliği üzerindeki etkisi sınırlı sayıda araştırmaya konu olmuştur (15). Bu noktada kemohormonal kombinasyon tedavilerinde zamanlama önem kazanmaktadır. Söz konusu endişe nedeniyle yüksek riskli prostat kanseri saptanan hastalar Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde neoadjuvan kemoterapi ve ardından AYT'nin kullanıldığı bir protokol ile tedavi edilmektedirler. Söz konusu yaklaşımın prospektif faz 2 ve 3 çalışmalar ile eş zamanlı tedavi uygulamalarına göre bir üstünlüğü olup olmadığının değerlendirilmesi gereklidir. Bunun yanında sadece AYT ile uzun bir cevap sağlayacağımız hastaları tespit etmek için elimizde şu an için bir öngörü modeli de mevcut değildir (3). Ancak temel ve klinik bilimlerin ortak çalışması ile geliştirilen teknikler sonucunda, metastatik odaklardan yapılan biyopsilerin ya da dolaşımda olan tümör hücrelerinin genetik profillerinin değerlendirilmesi ile yakın bir gelecekte hangi hastanın AYT hangi hastanın da kemo-hormonal tedaviden fayda göreceğinin belirlenmesi mümkün olacak gibi görünmektedir (16).

Son olarak 2005 yılında hasta alımına başlanan ve yine Avrupa kaynaklı çok merkezli randomize bir çalışma olan STAMPEDE çalışmasının bir kolu da metastatik hormona duyarlı prostat kanserinde erken kemo-hormonal tedavinin etkinliğini değerlendirmek üzere tasarlanmıştır ve 2015 yılının ikinci yarısında ilk sonuçlarının yayınlanması beklenmektedir (17).

Sonuç

Metastatik prostat kanseri tanısı alan hastalarda başlangıç tedavisi olarak kemoterapi ve AYT kombinasyon tedavisinin uygulanması, özellikle "yüksek volümlü" hastalığa sahip olan hasta grubunda ümit verici gözükmektedir. Şu anda mevcut veriler "düşük volümlü" hastalıkta bu tedavi yaklaşımını desteklemese de, süre gelen çalışmaların uzun dönem sonuçları ve özellikle tedavinin değişik komponentlerinin zamanlamasına dönük olarak planlanacak yeni çalışmalar bu hasta grubundaki olası kullanımı açısından yol gösterici olacaktır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: İlker Tinay, Levent Türkeri, Dizayn: İlker Tinay, Levent Türkeri, Veri Toplama veya İşleme: İlker Tinay, Analiz veya Yorumlama: Levent Türkeri, Literatür Arama: İlker Tinay, Levent Türkeri, Yazan: İlker Tinay, Levent Türkeri.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:467-479.
2. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:149-158.
3. Bernard B, Sweeney CJ. Management of metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2015;16:14.
4. Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24:3984-3990.
5. Sweeney CJ, Chamberlain D. Insights into E3805: the CHARTED trial. *Future Oncol* 2015;11:897-899.
6. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-1512.
7. Wang J, Halford S, Rigg A, et al. Adjuvant mitoxantrone chemotherapy in advanced prostate cancer. *BJU Int* 2000;86:675-680.
8. Mackler NJ, Pienta KJ, Dunn RL, et al. Phase II evaluation of oral estramustine, oral etoposide, and intravenous paclitaxel in patients with hormone-sensitive prostate adenocarcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2007;5:318-322.
9. Millikan RE, Wen S, Pagliaro LC, et al. Phase III trial of androgen ablation with or without three cycles of systemic chemotherapy for advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5936-5942.
10. Sweeney C, Chen YH, Carducci MA, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2014.
11. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer version 1.2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
12. Eigel BJ, Eggen SE, Baybik J, et al. Timing is everything: preclinical evidence supporting simultaneous rather than sequential chemohormonal therapy for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:4905-4911.
13. Liaw BC, Shevach J, Oh WK. Systemic therapy for the treatment of hormone-sensitive metastatic prostate cancer: from intermittent androgen deprivation therapy to chemotherapy. *Curr Urol Rep* 2015;16:13.
14. Kyprianou N. The fringe benefits of cloning cancer. *Sci Transl Med* 2014;17:254fs36.
15. Xu B, Tang G, Xiao C, et al. Androgen deprivation therapy induces androgen receptor-dependent upregulation of Egr1 in prostate cancers. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:2883-2893.
16. MacConaill LE, Garcia E, Shivdasani P, et al. Prospective enterprise-level molecular genotyping of a cohort of cancer patients. *J Mol Diagn* 2014;16:660-672.
17. Attard G, Sydes MR, Mason MD, et al. Combining enzalutamide with abiraterone, prednisone, and androgen deprivation therapy in the STAMPEDE trial. *Eur Urol* 2014;66:799-802.



Prostat Kanseri Lenfadenektomisinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Sentinel Lymph Node Biopsy in Lymphadenectomy for Prostate Cancer

Dr. Cenk Acar¹, Dr. Henk van der Poel²

¹Özel Eryaman Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Netherlands Kanser Enstitüsü, Antoni van Leeuwenhoek Hastanesi, Üroloji Kliniği, Amsterdam, Hollanda

Öz

Prostat kanseri evrelemesinde uygulanan sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi, pelvik lenf nodu diseksiyonuna göre daha az komplikasyon ile daha kesin evrelendirmenin sağlanmasını amaçlamaktadır. SLN'ler genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu sırasında çıkartılan alanın (template) dışında da bulunabilirler. Tc-99m bazlı bir izleyici (tracer) enjekte ettikten sonra uygulanan lenfosintigrafi ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi gibi bir preoperatif görüntülemenin ardından, konvansiyonel SLN haritalaması yapılmaktadır. Bu yöntem sayesinde, prostat kanseri konusunda orta ve yüksek riskli hastaların %3,6-%36'sında, genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu sırasında çıkartılan alanın dışında kalan SLN'lerin tespiti mümkün olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, bu yöntemin yalnızca negatiflik oranının %0-24,4 arasında olduğu bildirilmiştir. İntraoperatif olarak daha güvenilir sonuçlar elde edebilmek için, floresans görüntüleme gibi yeni görüntüleme teknikleri uygulanmaya başlanmıştır. SLN'lerin çıkartılmasına yönelik nodal diseksiyon işleminden daha fazla yarar elde edilebilmesine yönelik randomize karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır. SLN biyopsisi için uygulanacak enjeksiyon prosedürü, preoperatif görüntüleme, intraoperatif tespit ve diseksiyon gibi konularda bir konsensusa ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Biyopsi, indosiyenin yeşili, nükleer görüntüleme, prostat kanseri, sentinel lenf nodu

Summary

Performing the sentinel lymph node (SLN) biopsy during prostate cancer staging aims to provide more accurate nodal staging with low complications than pelvic lymph node dissection. SLN might be found outside the extended pelvic lymph node dissection template. Conventional SLN mapping is carried out after the injection of a 99mTc-based tracer and subsequent preoperative imaging; for example, lymphoscintigraphy and single photon emission computed tomography/computed tomography. This approach allowed the detection of SLNs outside the extended lymph node dissection template in 3.6–36% of men with intermediate- and high-risk prostate cancer. Hereby, an overall false negative rate of sentinel SLNs was reported between 0% and 24.4% in the studies. To further refine the intraoperative sampling procedure, novel imaging methods such as fluorescence imaging have been introduced. Prospective randomized comparison studies are required to confirm the added benefit of sentinel template directed nodal dissection. There is a need to find a consensus about the topics such as Injection procedure, preoperative imaging, intraoperative sampling and dissection for performing SLN biopsy.

Keywords: Biopsy, indocyanine green, nuclear imaging, prostate cancer, sentinel lymph node

Giriş

Prostat kanserinde (PK) lenf nodu (LN) invazyonunun değerlendirilmesi için uygulanan en güvenilir yöntem, pelvik LN diseksiyonudur (PLND). LN metastazlarının tespit edilmesi, uygulanacak definitif ve adjuvan tedavilerin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. LN metastazlarının önceden belirlenmesi için nomogramlar geliştirilmişse de, öngörü kabiliyetlerindeki eksiklikler nedeniyle metastaz riskinin gerçekte olduklarından daha az algılanmalarına yolaçabilmekte ve bu açıdan ciddi risk yaratabilmektedirler (1).

Weingartner ve ark. (2), doğru nodal evrelendirmenin yapılabilmesi için en az 20 LN'nin çıkartılması gerektiğini

savunmuşlardır. Tümör-pozitif LN'lerinin %19-35 kadarının obturator fossa dışında bulunması nedeni ile (3), sınırlı PLND evreleme için yeterli değildir. Bu nedenle, genişletilmiş PLND uygulaması önerilmektedir (4,5). Ancak ne yazık ki, genişletilmiş PLND'nin (gPLND) getirdiği riskler de mevcuttur. Operasyon süresinin uzaması, intraoperatif komplikasyonlar (obturator sinir hasarları, üretra ve vasküler yaralanmalar gibi), postoperatif komplikasyonlar (lenfösel ve derin venöz tromboz gibi) ve işlevsel bozukluklar (erektil işlev bozukluğu ve inkontinans gibi) görülebilmektedir. Bu riskler, diseksiyon işlemi basitleştirip komplikasyon oranını azaltan ve doğru tanı için kabul edilebilir yeni LN örnekleme yöntemlerinin araştırılmasını gerektirmiştir.

Sentinel LN (SLN) biyopsisi yöntemi üroloji alanında ilk kez Cabanas (6) tarafından penis kanseri için uygulanmıştır (1977). Bu yöntem, tümörün drene olduğu ilk LN'lerinin (SLN) tespit edilmesi prensibine dayanmaktadır. Tümör hücrelerinin lenf sistemi içerisinde düzenli bir şekilde dağılmış olduğu varsayılarak, tümörü drene eden SLN'lerin tespit edilmesi ile, lenfatik evrelendirme işleminin sistematik bir şekilde yapılabilmesi mümkün olacaktır. PK'de SLN biyopsisi, ilk defa 1999 yılında Wawroschek ve ark. (7) tarafından tanımlanmıştır. Bu derlemede, PK'de uygulanan SLN biyopsisinin gelişimi, klinik uygulamaları ve son yıllarda bu alanda kaydedilen ilerlemeleri özetlemeye çalıştık.

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Sentinel Lenf Nodunun Tanımı

Wawroschek ve ark.'nın (7) ilk olarak uyguladığı SLN biyopsisi yöntemine göre, prostatın iki lobuna radyoaktif Tc-99m nanokolloid enjeksiyonunu takiben LN'lerine akümüle olan radyoaktivite gama probalar yardımıyla tespit edilmektedir. Operasyon öncesinde ve sırasında tespit edilen tüm "sıcak" (radyoaktiviteye sahip) LN'lerin SLN olarak tanımlanacağını belirtmişlerdir. Preoperatif radyokolloid uygulamasının hemen sonrasında lenfosintigrafinin ve/veya tek foton emisyon bilgisayarlı tomografinin (TFE-BT) kullanılması lenfatik drenaj yollarının dinamik özelliklerine bakılarak SLN ile daha üst seviyedeki LN'lerinin (echelon) birbirlerinden ayırılmasına yardımcı olmaktadır (8). Ayrıca, indosiyanın yeşili (İSY) kullanılarak intraoperatif olarak tüm floresan özellik gösteren nodlar SLN olarak tanımlanmışlardır (9). Ancak, SLN için en doğru tanım şöyledir: Bir SLN, enjeksiyon bölgesinden (tümörün bulunduğu bölgeden) doğrudan drenaj alan bir LN'dir. Bir radyokolloid maddenin enjekte edilmesinin ardından preoperatif görüntüler incelendiğinde, SLN, her bir drenaj alanında ilk olarak beliren LN'dir. SLN'ler, erken lenfosintigrafi görüntülerindeki (15. dakika) drenaj alanlarında görülebildikleri gibi, geç lenfosintigrafi görüntülerinde (ve/veya TFE-BT görüntülemesinde) ortaya çıkan ve ilk alınan görüntülerde henüz farkedilemeyen yeni drenaj alanlarında da görülebilirler (10). Genellikle, çok sayıda drenaj alanlarında birden fazla sayıda sentinel nod (SN) görülür.

Prostat Kanseri Tanısında Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi nasıl Uygulanır?

Sentinel Lenf Nodunun Biyopsisinde Kullanılan İzleyiciler

Radyoaktif izleyiciler: Çeşitli Tc-99m etiketli kolloidler (albumin, sülfür ya da fitat) kullanılmaktadır. Bunların arasındaki en önemli farklılık, içerdikleri kolloid partiküllerin büyüklükleridir (2-1500 nm arasında değişen büyüklükler) (11). Partikül büyüklüklerindeki bu farklılıklar, SLN'lerin hem drenaj hızlarını, hem de tutulumlarını etkilemektedir. Vermeeren ve ark. (12), Tc-99m nanokolloid (800 nm) kullanımında, partikül konsantrasyonunun artması sonucunda SLN'lerin görülebilirlik oranının artarak %84'ten %100'e çıktığını ortaya koymuşlardır (12).

Ancak bu konuda karşılaştırmalı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Oysaki, SN tespitinde bir standardizasyonun sağlanabilmesi için izleyiciler arasında karşılaştırma yapılması büyük önem taşımaktadır. Optimal radyokolloid seçildiğinde, partikül yoğunluğu (konsantrasyon), enjekte edilen hacim ve

enjeksiyonun yapıldığı bölge gibi faktörlerde de optimizasyon sağlanabilecektir (13).

Son yıllarda, PK'de nodal metastazların tespitinde ultra küçük süper paramanyetik nanopartikül manyetik rezonans görüntüleme yöntemi tanımlanmıştır (14,15). PK olan 20 erkekte, intraprostatik olarak enjekte edilen süperparamanyetik demir oksitin tespiti için elde taşınır (handheld) bir manyetometre kullanılmaktadır. Bu analiz sırasında metastazlara yalnızca manyetometre kullanımı ile tespit edilebilen LN'lerinde rastlanmış ve bu LN'leri, SLN olarak nitelendirilmiştir (16). Lenfatik drenaj şekillerinin intraoperatif tespitinde, bu yeni geliştirilen izleyicinin rolü konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmakla birlikte, sözkonusu izleyici oldukça umut verici görünmektedir.

Optik izleyiciler ve kameralar: Meme kanserinde, melanomda ve penis kanserinde SLN'lerin tespit edilmesi için intraoperatif olarak uygulanan lenfanjiografi sırasında mavi boya sıklıkla kullanılmaktadır (17). Ancak prostatektomi sırasında kullanılan mavi boya genellikle, cerrahi işlem yapılan alanda bulanık bir görünüme yol açmaktadır (18).

1999 yılında Motomura ve ark. (19), lenfanjiografi uygulamalarında (meme kanseri alanında yapılmış olan ilk çalışmalarda) alternatif optik ajan olarak İSY kullanmışlardır. İSY'nin absorpsiyon ve floresans emisyon spektrumu, ışık spektrumunda yakın kızıl-ötesi (YKÖ) bölgesine denk gelmektedir. Bunun bir sonucu olarak, sözkonusu boya insan gözü ile görülememekte, yalnızca bu iş için özel olarak kullanılan YKÖ floresans kamerası ile görülebilmektedir. Açık cerrahi uygulamalarında kullanılan çeşitli YKÖ görüntüleme sistemleri de mevcuttur [PDE (Hamamatsu Photonics, Hamamatsu Japan), (mini) FLARE (Frangioni Foundation, Beth Israel Deaconess Medical Center, Brookline, US), Fluobeam (Fluoptics, Grenoble, France), Spy (Novadaq, Bonita Springs, US) and laparoscopic (Image HUB 1 HD (Karl Storz GmbH & Co KG, Tuttlingen, Germany), SPIES (Karl Storz GmbH & Co KG, Tuttlingen, Germany)]. Son yıllarda, da Vinci SI cerrahi robot sistemine de bir YKÖ kamerası eklenmiş bulunmaktadır (Firefly; Intuitive Surgical Inc, Sunnyvale, ABD).

İSY moleküllerinin küçük olması, lenf sistemi içerisinde bir yerden diğer yere süratli bir şekilde gidebilmelerine olanak vermekte ve bu şekilde de, lenf kanallarının ve nodlarının kolaylıkla görüntülenebilmesi mümkün olmaktadır. Her ne kadar YKÖ ışınlar, daha düşük dalga boylarındaki ışınlar göre dokulara daha kolaylıkla nüfuz edebilseler de, YKÖ floresan sinyallerinin dokulara nüfuzu yine de birkaç milimetre ile sınırlı kalmaktadır.

Hibrid izleyici: 2011 yılında van der Poel ve ark. (8), robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi sırasında uyguladıkları SLN biyopsisinde İSY-Tc-99m nanokolloid izleyicisini hibrid izleyici olarak kullanmışlardır. Bu izleyici, YKÖ optik ajanı olan İSY'ye non-kovalent şekilde kendiliğinden bağlanan (non-covalent self-assembly) "konvansiyonel" Tc-99m nanokolloidten oluşmaktadır. Bu bağlanma şeklinde, ana bileşik olan Tc-99m nanokolloid maddesinin drenaj paterni korunmaktadır (8). Hibrid izleyici, tek başına İSY partiküllerinin büyüklüğüne oranla daha fazla partikül büyüklüğüne sahip olup, bu partiküller nodlarda yeralan immün sistem hücreleri (makrofajlar) tarafından fagositoza uğrarlar ve SLN'ler tarafından tutulurlar. Böylece, serbest haldeki İSY'ye oranla SLN'lerin daha

spesifik şekilde farkedilebilmelerini sağlarlar (20). van der Poel ve ark. (8) tarafından yapılan gözlemler şunları ortaya koymuştur:

- 1) Hibrid izleyicinin vereceği radyoaktif sinyaller, preoperatif SLN haritalandırılmasında kullanılabilirler,
- 2) İSY ile sağlanan floresans görüntüleme, intraoperatif floresans temelli SLN görüntülemesine olanak verir ve böylece bu nodların cerrahi olarak çıkartılabilmesinde kolaylık sağlar.

Hibrid izleyiciler konusunda yukarıda anlatılan yaklaşımın yanısıra, Jeschke ve ark. (21) tarafından önerilen yöntem ise, ardarda uygulanan çift-izleme (sequential dual-tracing) metoduna dayanmaktadır. Bu yöntemde, bir radyokolloid enjekte edilmekte (cerrahi müdahaleden 18 saat öncesinde) ve ondan ayrı olarak serbest İSY uygulanmaktadır. Bu sayede, nanokolloide bağlı İSY kullanmaya gerek kalmaksızın hem preoperatif hem de intraoperatif görüntüleme mümkün olmaktadır (21). Jeschke ve ark. (21) yaptıkları çalışmada, radyoaktif ya da floresan olan, veya her iki özelliğe de sahip bulunan tüm nodları SLN olarak tanımlamışlardır. Oysa van der Poel ve ark. (8), SLN'leri yalnızca preoperatif görüntülemeye dayalı olarak tanımlamışlardır. Jeschke ve ark. (21) tarafından kullanılan yöntemde, hibrid izleyici kullanılan yöntemle orana daha fazla sayıda SLN'nin tanımlanabilmesi mümkün olmaktadır. Hibrid izleyici kullanmanın avantajı ise, preoperatif görüntülemeye tanımlanmış olan SN'lerin cerrahi müdahale esnasında doğru bir şekilde tespit edilerek çıkartılabilmeleridir. Böylece, daha üst tabakalarda yer alan nodların (echelon) tespiti minimum düzeye indirilmiş olmaktadır. Sözü edilen iki uygulamanın (M13PSN, NL46580.031.13) kıyaslanmasına yönelik bir randomize faz II çalışması halen devam etmektedir.

İzleyicilerin Uygulanması

Wawroschek ve ark.'nın (22) ilk 350 olguya ilişkin raporunun yayınlanmasından itibaren izleyici uygulamaları önemli bir tartışma konusu haline gelmiştir. Bu tartışmalar sonucunda, uygulanan radyofarmasötik türünde, enjeksiyon bölgesinde ve enjeksiyon hacminde yapılacak değişikliklerin daha doğru tanımlara varılmasında katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Radyo izleyiciler ve İSY, prostatın içerisine ultrason eşliğinde transrektal ya da transperineal yoldan uygulanmaktadır (8,21). İzleyiciler her bir loba ya da her bir kadrana uygulanmakta ve prostatın periferal zonuna (8) ya da prostatın tamamına (21) yönlendirilebilmektedir. Her bir loba uygulanan enjeksiyon sayısı 1 ile 3 arasında değişebilmektedir (toplam 2-6 enjeksiyon). Enjeksiyon hacimlerinin ise 0,2-3,0 mL arasında olduğu bildirilmektedir. Bu arada, uygulanan izleyici miktarının, kullanılan izleyicinin formülüne bağlı olarak büyük değişiklik gösterdiğini de belirtmek gerekir. Örneğin, lenfanjiyografi sırasında enjekte edilen İSY'nin miktarı, İSY-Tc-99m nanokolloid hibrid izleyicinin miktarının dört katı (sırası ile, 1,6-5 mL'ye karşılık 2,0 mL) kadardır. Radyo kolloid konusunda ise, kullanılan hacim 1 ile 3 mL arasında değişebilmektedir.

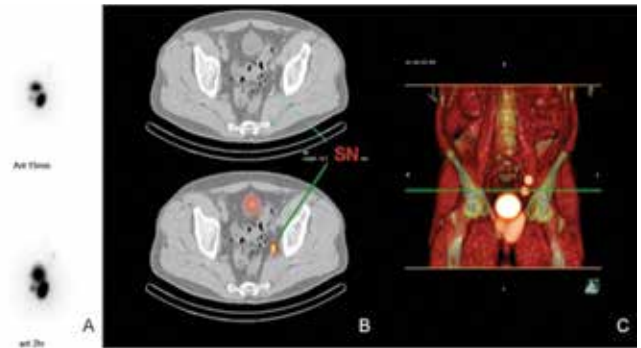
Buckle ve ark. (13), enjeksiyonun prostatın periferal zonunu hedef alacak şekilde yapılmasına rağmen, prostatektomi işlemi sırasında alınan örneklerin İSY izleyici kullanılarak yapılan görüntülenmesi esnasında, prostat içerisinde farklı alanlardaki izleyici birikimlerinde değişiklikler gözlemlendiğini belirtmişlerdir (13). Yakın dönemlerde, Manny ve ark. (9) farklı izleyici uygulama yöntemlerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışma sonucunda, robot desteği ile gerçekleştirilen intraoperatif suprapubik İSY enjeksiyonunun,

sistoskop ya da transrektal uygulama yöntemlerinden daha üstün olduğunu bildirmişlerdir (9).

Bugüne dek yayınlanan çalışmaların hiçbirisinde, enjekte edilen hacim, enjekte edilen izleyici miktarı ve gözlenen drenaj düzeyi arasında net bir ilişkiden söz edilmemiştir. Wawroschek ve ark. (22), hayvanlar üzerinde yaptıkları bir çalışma sonucunda, periferal zona gerçekleştirilen enjeksiyonun ardından SLN'lerin bazılarında daha fazla tutulum meydana geldiğini, buna karşılık santral zona yapılan enjeksiyon sonucunda da başka SLN'lerde tutulum gözlediklerini belirtmişlerdir. Bunun sonucunda, prostattaki her iki lenf akım yolunda da yeterli lenf drenajı elde edebilmek için hem periferal hem de santral zonlara enjeksiyon uygulamanın (düşük hacimde madde kullanılsa dahi) önerilebileceğini belirtmişlerdir (22). Buna karşılık Buckle ve ark. (13) ise yaptıkları son çalışmada, parafine yatırılmış prostat numuneleri üzerinde ex vivo floresans görüntüleme yöntemi uygulayarak izleyici dağılımını değerlendirmişlerdir. Bu değerlendirmeleri sonucunda, periferal zondaki izleyici birikimlerinin, santral zondaki birikimlere kıyasla, daha fazla sayıda SLN'nin görüntülenebildiğini gösterdiği kanaatine varmışlardır. Bu noktada, cevap aranan sorular şunlardır: En iyi enjeksiyon tekniği hangisidir (peritümoral, intratümoral, periferal, ya da santral zon)? ve enjeksiyon için en uygun zaman ne zamandır (preoperatif ya da intraoperatif)? Bu soruları cevaplandırmak için, SLN tespitinde hibrid izleyicinin intraprostatik ve intratümoral enjeksiyonları arasında kıyaslama yapmaya yönelik bir randomize faz II çalışmasını sürdürülmektedir (N12IGP, NL41285.031.12).

Preoperatif Sentinel Nod Haritalanması

Lenfosintigrafi: Bir radyo izleyicinin enjekte edilmesinin ardından, SLN'lerin preoperatif olarak tespit edilmesinde en yaygın olarak kullanılan yöntem lenfosintigrafidir (23,24,25,26,27,28,29,30,31) (Şekil 1a). Bu tekniğin en önemli avantajı, kolay ve hızlı şekilde görüntü elde edilmesine olanak vermesidir. Sözkonusu tekniğin dezavantajı ise, enjeksiyon bölgesine yakın konumda bulunan SLN'lerin, enjeksiyon



Şekil 1. (a) Hem internal iliak hem de obtrator fossadaki sentinel lenf nod drenajlarını gösteren 15. dakika ve 2. saat planar görüntüler (siyah ok), (b) Tek foton emisyon-bilgisayarlı tomografi'de, internal iliak bölgede yerleşen sentinel lenf nodu olarak değerlendirilen "sıcak" bölgeler (yeşil oklar), (c) Tek foton emisyon-bilgisayarlı tomografi görüntülerinin 3 boyutlu rekonstrüksiyonu ile sentinel lenf nodlarının anatomik yerleşimlerine genel bakış

SN: Sentinel nod

bölgesinden gelen radyoaktif sinyallerden dolayı net olarak algılanamamasıdır (32).

Tek foton emisyon-bilgisayarlı tomografi görüntülemesi: TFE-BT, lenfosintigrafiye oranla daha hassas sonuç veren bir tekniktir. Bunun nedeni de dokulara nüfuzu sırasında bir zayıflamaya ve dağılmaya maruz kalmamasıdır. Bu sayede LN'lerin durumu konusunda %95,6-100 düzeyinde bir doğruluk payı ile bilgi verebilmektedir (4,10,33,34). Beden kitle endeksi yüksek olan hastalarda üstünlüğü daha da belirgindir (12).

TFE-BT, radyoaktif "sıcak" LN (34) konumu ile ilgili olarak ilave üç boyutlu anatomik bilgiler sağlayarak tam bir preoperatif görüntüleme olanağı sunar (Şekil 1b, 1c). PK'de yapılacak cerrahi müdahalenin planlanmasında TFE-BT'nin bu özelliği büyük değer taşımaktadır (32).

Intraoperatif Sentinel Lenf Nodunun Belirlenmesi

Gama-ışını probu: Tc-99m etiketli kolloidler gibi düşük enerjili sahip gama fotonları yayan radyoaktif çekirdekli maddelerin tespit edilmesinde, elde taşınır gama-ışını tespit problemleri kullanılmaktadır (35). Sözkonusu problemler, tespit edilen gama fotonlarını bir akustik sinyale ve sürekli görünen dijital rakamlara dönüştürmektedir. 0°, 45° ya da 90° lateral (36) konumda değişik enerji ekranlarına sahip muhtelif türde açık cerrahi veya laparoskopik gama-ışını tespit problemleri kullanılabilir. Warncke ve ark. (34), enjeksiyon bölgesini kaplayacak kurşun bir levhanın kullanımını önermişlerdir. Bunu yapmalarının nedeni, inceleme sırasında enjeksiyon bölgesinden sızan veya prostattan gelen sinyallerin yakın çevrede bulunan LN'lerinin tespit edilmesini engelleyebilmesidir.

Gama-ışını kamerası: Taşınabilir gama kameraları, gama-ışını tespit problemlerine oranla daha gelişmiş cihazlar olarak kabul edilmektedirler; zira bu kameralar, intraoperatif koşullarda radyo izleyicinin yayılımını iki boyutlu olarak görüntüleyebilmektedirler (37,38). Yapılan bir çalışmada, anatomik olarak zor erişilebilen bölgelerde SLN'leri bulunan ve yüksek beden kitle indeksine sahip olan 55 hastanın %27'sinde SLN'lerin yerlerinin tespit edilebilmesi mümkün olmuştur (39).

Navigasyon: Yeni geliştirilen navigasyon sistemleri ürologlara, ilgi duyulan "sıcak" nodların yerleri konusunda ihtiyaç duydukları bilgileri sağlayabilmektedir. Özellikle de, bu sistemlerin derinlik konusunda sağladıkları bilgiler, intraoperatif SLN tespitinde önemli gelişme potansiyeli doğurmaktadır (40). Buna alternatif olarak, amaca uygun şekilde geliştirilmiş freehand TFE-BT

teknolojisi de (SurgicEye, Münih, Almanya), cerrahi operasyon ortamında 3D TFE-BT görüntüleri eşliğinde "sıcak" nodlara "sanal gerçeklik" tekniği ile ulaşmayı sağlayacak navigasyon bilgilerini sağlayabilmektedir (41,42) (Şekil 2).

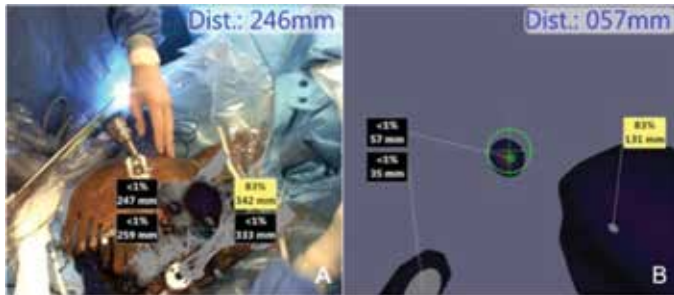
Floresans kamerası: 2011 yılında Inoue ve ark. (43) ilk kez, PK'li hastalarda açık radikal prostatektomi sırasında İSY ile lenfanjiografi tekniğini kullanmışlardır. van der Poel ve ark. (8) ise, bir floresans laparoskop (Karl Storz GmbH & Co. KG, Tuttlingen Almanya) ile, aynı uygulamayı laparoskopik ortamda gerçekleştirmişlerdir. Yapılan ilk çalışmalarda, floresans görüntülemenin de, preoperatif SLN haritalamanın ardından SLN'lerin intraoperatif tespitinde faydalı olduğu gösterilmiştir. Kleinjan ve ark. (42), floresans kamerasının optimizasyonu sayesinde SLN'lerin intraoperatif tespit oranının %63,7'den %93,5'e çıktığını ortaya koymuştur.

Jeschke ve ark. (36), laparoskopik floresans temelli lenfanjiografi uyguladıklarında, SLN'lerini %70,8 oranında tespit edebildiklerini ve ortalama olarak 22 tane SLN'yi diseke ettiklerini bildirmişlerdir. 2014 yılında ise Manny ve ark. (9), floresans temelli lenfanjiografi çalışmasını, da Vinci SI cerrahi robot sistemi (Intuitive Surgical Inc.) kullanarak tekrarlamışlardır.

Prostat Kanserinde Uygulanan Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinin Klinik Açısından Değerlendirilmesi

PK tanısında SLN biyopsisi fikrinin ilk kez Wawroschek ve ark. (29) tarafından ortaya atılmasının ardından, bu konuda önemli sayıda klinik araştırma gerçekleştirilmiş ve sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmaların çoğunda, SLN biyopsisi uygulaması, sınırlı ve/veya genişletilmiş PLND ile kıyaslanmıştır. Bu alandaki güncel literatürü incelediğimizde, her hastadan rezeksiyon yolu ile alınan SLN'lerin medyan değeri 6 (2-26) olarak saptanmıştır. SLN'lerin tespitine yönelik olarak uygulanan yöntemler sonucunda SLN'lerin tespit edilebilme oranı ise %76 ile %100 arasında bulunmaktadır (5,8,9,12,23,25,29,31,33,36,43,44,45,46,47,48). Hastaların %13 ile %75'inde sınırlı LN bölgesinin (obtrator fossa) dışında kalan bir ya da daha fazla sayıda SLN'nin mevcut olduğu görülmüştür. Ayrıca, LN pozitif hastaların da %51,8-76,9'unda, standart lenfadenektomi sınırları (obtrator fossa ve eksternal iliak bölge) dışında kalan bölgede de SLN'ler tespit edilmiştir. Hastaların %4,1-%25'inde gPLND sırasında çıkartılan bölgenin dışında da SN'ler tespit edilirken, LN pozitif hastaların %3,5-%17'sinde ise, gPLND ile çıkartılan bölgenin dışında SN metastazları görülmüştür (5,7,8,23,24,25,27,28,31,33,37,43,44,45,47,49,50,51,52,53,54). Bu çalışmalarda, pozitif LN'lerin medyan yüzdesi %20,4 (4,7-50) olarak belirlenmiştir. Yalancı negatiflik oranı ise %1 (0-20) olarak saptanmıştır.

Wawroschek ve ark.'nın (29) ilk yayınlarının ardından Almanya/Augsburg'dan yayınladıkları bir çalışmada, açık SLN biyopsisi uygulanan 117 hastanın %23,9'unda LN metastazı saptanmıştır (28). Bu 24 hastanın 16'sında (%66,6), LN metastazlarına yalnızca SLN biyopsilerinde rastlanılmıştır. Aynı çalışma grubu, 2 yıllık süre içerisinde 350 hastadan elde edilen verileri güncellemişlerdir. SLN uygulaması sonucunda elde edilen yalancı negatiflik oranını %0,5 olduğunu saptamışlar (29) ve uygulamadan daha doğru sonuçlar elde edebilmek için kullanılan izleyicinin türünde, enjeksiyon bölgesinde ve enjeksiyon hacminde değişiklikler yapmaları gerektiği kanaatine varmışlardır. 2009 yılında Holl ve ark. (25), Augsburg'da sayıları 2000'i aşan hasta üzerinde yaptıkları çalışmaların sonuçlarını



Şekil 2. (a) Üç boyutlu tek foton emisyon-bilgisayarlı tomografi görüntülerinin hastada gerçek zamanlı görüntülerin içine yerleştirilerek "sıcak" nodlara navigasyon ile ulaşılması, (b) Hastaya yerleştirilen izleme aygıtı ile preoperatif görüntüler kılavuzluğunda 3 boyutlu sanal gerçeklik ortamında navigasyonun kullanılması

yayınlanmışlardır. Bu araştırmacılar, çalışmaları sonucunda %98 gibi yüksek bir intraoperatif tespit oranı elde ettiklerini, yalancı negatiflik oranının ise %5,8 olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, yalancı negatiflik oranının, yüksek risk grubuna giren hastalarda yüksek olduğunu da (%14) belirtmişlerdir. Bu yüksek yalancı negatiflik oranının, lenf kanallarının tümör ile tıkanmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu tıkanıklığın radyo izleyicinin yönünü değiştirebileceği ve SLN'lerin tespitini engelleyebileceği hipotezini öne sürmüşlerdir. 2005 yılında Jeschke ve ark. (36), intraoperatif laparoskopik gama-ışını probu kullanarak gerçekleştirdikleri ilk laparoskopik SLN uygulamalarının sonuçlarını yayınlamışlardır. Bu uygulamada SLN tespit oranının %97,2 olduğunu ve hastaların %12,7'sinde sadece SLN metastazı gözlemlendiğini belirtmişlerdir.

Weckermann ve ark. (48), metastazı olan hastaların %63'ünde, standart PLND sırasında çıkartılan alanın dışında da SLN'leri olduğunu tespit etmişlerdir. Bu nedenle de, standart PLND yerine SLN biyopsisi ve/veya genişletilmiş PLND uygulanması gerektiğini ifade etmişlerdir. Yakın dönemde gerçekleştirilen bir çalışmada da Joniau ve ark. (4), orta ve yüksek risk grubundaki PK hastalarında uyguladıkları SLN biyopsisi sonucunda, pozitif LN'lerin %13'ünün, gPLND uygulaması sonucunda çıkartılan bölgenin dışında yer aldıklarını göstermişlerdir. Bu araştırmacılar, daha doğru bir evrelendirme yapılabilmesi için, presakral bölgedeki LN'lerinde gPLND'ye dahil edilmesi gerektiğini, bir diğer deyişle "süper gPLND" uygulanmasına gerek olduğunu belirtmişlerdir. Winter ve ark. (31) ise, SN biyopsisi sonucunda elde edilen LN metastaz oranlarının, Avrupa Üroloji Derneği nomogramlarında belirtilen oranların üzerinde olduğunu ifade etmişlerdir (31). Sözkonusu araştırmacılar, gPLND uygulanmaksızın SLN biyopsisinden elde edilecek sonuçların belirlenmesine yönelik olarak bir SLN biyopsi nomogramı kullanılmasını önermişlerdir. Ancak bu nomogramın eksternal validasyon çalışması yapılmamıştır.

Rousseau ve ark. (5), orta ve yüksek risk grubunda yer alan ve kendilerine laparoskopik radikal prostatektomi veya radyoterapi uygulanmış olan 203 hastada, SLN biyopsisi ile eş zamanlı süper gPLND (Iliyaka Kommünis bölgesini de kapsayan) prosedürlerini değerlendirmişlerdir. Bu değerlendirme sonucunda, SN'lerin tespit edilme oranının %96 ve yalancı negatiflik oranının %8,5 olduğunu belirlemişlerdir. Tespit oranlarını her bir hemi-pelvik taraf için ayrı ayrı yeniden değerlendirdiklerinde ise, tespit oranlarının sağ pelvik tarafta %86,7, sol pelvik tarafta ise %74,4 olduğunu görmüşlerdir. Bu yeniden yapılan hesaplama sonucunda, yalancı negatiflik oranlarında ise her iki tarafta da %2,8 oranında bir düşüş kaydedilmiştir. Bu sonuçlar karşısında sözkonusu araştırmacılar, SLN prosedürünün doğruluk düzeyinin her bir hemi-pelvik taraf için ayrı ayrı yorumlanması gerektiği kanaatine varmışlardır. SN biyopsisi genişletilmiş PLND olmadan yalnızca evrelendirme amaçlı olarak uygulandığında, SLN'lerin tek tarafta tespit edilmesi halinde, kontralateral tarafa lenfanektomi uygulanmasını önermişlerdir. Weckerman ve ark. (30), tek taraflı olduğu kabul edilen PK olgularında SN biyopsisi uygulamalarının güvenilirliğini araştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda, ipsilateral pelvik LN'lerinde SLN biyopsisinin yüksek duyarlılığa sahip olduğunu görmüşlerdir. Her ne kadar tek tarafta oluşan PK'ler aynı tarafta metastaz yapma eğilimi gösterebilir de, PLND'nin çift taraflı uygulanmasını önermişlerdir (30).

Yapılan bazı çalışmalarda, laparoskopik SLN biyopsisi, radyoterapi öncesinde uygulanan bir evrelendirme prosedürü olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmalarda, SLN biyopsisinin evrelendirme konusunda yüksek doğruluk derecesine sahip güvenilir bir araç olduğu ve gPLND uygulamasına kıyasla minimal düzeyde komplikasyon riski taşıdığı ortaya konulmuştur (44,46,50,55). Meinhardt ve ark. (37), radyoterapinin ardından lokal nüks gösteren hastalardan %31'inde, gPLND uygulaması ile çıkartılmış olan bölgenin dışında da SLN'ler mevcut olduğunu saptamışlardır. Bununla birlikte, sözkonusu bölgelerde metastaz olasılığı düşük olarak belirtilmektedir (37). Vermeeren ve ark. (56), prostatın lokal tedavisinin ardından lenfatik drenajda bir değişiklik meydana gelip gelmeyeceği konusunda değerlendirmede bulunmuşlardır. Her ne kadar bu araştırmacılar, cerrahi olmayan yöntemlerle tedavi gören hastalarda SLN biyopsisinin uygulanabilir bir yöntem olduğunu belirtmişlerse de, SLN'lerin çoğunlukla atipik (aberrant) yerlerde görüldüğünü de ifade etmişlerdir. Öte yandan, Hacker ve ark. (45) ise, orta ve yüksek risk grubundaki hastalar üzerinde uygulanan fluorokolin 18 (18F) pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT ile laparoskopik SLN biyopsisi yöntemlerini karşılaştırmışlardır. Bu karşılaştırma sonucunda, 18F PET-BT yönteminin, okült metastazların tespiti konusunda avantaj sağlamadığını, buna karşılık bu tür hastalarda laparoskopik SLN prosedürünün gPLND ile kıyaslanabilir olduğunu ifade etmişlerdir.

SLN biyopsisinin sağkalıma etkisini değerlendiren çok az sayıda çalışma mevcuttur. Muck ve ark.'nın (57) 819 lokalize PK'li hastada uyguladıkları SLN biyopsisi sonuçlarına göre 140 (%17,1) hastada LN metastazı saptanmıştır. Bu hastalardan 53'ünde (%37,9) sadece SLN diseksiyonu ile mikrometastaz tespit edilmiştir. Ortalama 5,3 yıl takipte gPLND ile makrometastaz saptanan hastaların 5 yıllık kanser spesifik ve genel sağkalım oranları %89 ve %82 iken SLN ile mikrometastaz saptananlarda bu oranlar sırasıyla %100 ve %92 olarak hesaplanmıştır. Ancak, çalışmada yer alan hastaların heterojen bir grup olmaları ve neo-adjuvan hormonoterapi alan hastaların da yer alması sağkalım avantajını gösterilmesi konusunda kesin bir kaniya varmayı engellemektedir.

Komplikasyonlar

SLN'lerin tespiti konusunda yapılan çalışmaların çoğunda araştırmacılar, uygulanan prosedüre ilişkin komplikasyonları dile getirmekten kaçınmakta ve bildirdikleri komplikasyonlar genellikle uygulanan PLND yöntemleri ile ilgili olmaktadır. Joniau ve ark. (4), 8 hastada (%11) lenfösel, 8 hastada (%11) sınırlı alt ekstremité ödemi, 2 hastada (%3) pubis enfeksiyonu, 1 hastada (%1) derin venöz tromboz ve 1 hastada da (%1) obturator sinirinde geçici işlev bozukluğu bildirmişlerdir (4). Bildirilen bu komplikasyonlar, açık radikal prostatektomi uygulaması sırasında genişletilmiş PLND ile sınırlı PLND arasında bir kıyaslama yapan Briganti ve ark. (58) tarafından bildirilen komplikasyonlarla benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada, gPLND sırasında karşılaşılan toplam komplikasyon oranı %19,8 olarak bildirilmiştir. En fazla karşılaşılan komplikasyonlar ise: Lenfösel (%10,8), yüksek ateş (%2,1), derin venöz tromboz (%0,8) ve pelvik hematoma'dur (%0,7). Jeschke ve ark. (50), laparoskopik SLN biyopsi çalışmasında SLN bağlantılı komplikasyonların prostatitis (%8,4), eksternal iliak arter hasarı ve pulmoner emboli olarak bildirmiştir. Literatürde, laparoskopik SLN biyopsisi çalışmaları sırasında en sık karşılaşılan komplikasyonlar, lenfösel (%0-

15), nöropraksi (%0-5), derin venöz tromboz (%0-5) ve bacaklarda hafif ödem (%0-5,7)'dir (46,50,59). Laparoskopik SLN uygulamalarında karşılaşılan komplikasyon oranlarının açık SLN uygulamalarında karşılaşılanlara oranla biraz daha fazla olması, muhtemelen yapılan ilk açık SLN uygulamalarındaki komplikasyonların daha az oranda bildirilmiş olmasına bağlıdır.

Sonuç

PK'de SLN biyopsisi konusunda kanıt düzeyi yüksek ve karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır. Prostat PK lenfatik evrelemede gPLND hala altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, orta ve yüksek riskli hastalıkta SLN biyopsisi tamamlayıcı gPLND ile birlikte yapılmalıdır. Düşük riskli hastalıkta ise SLN biyopsisinin rolü belirsizdir. Ayrıca, SLN biyopsisinin uzun dönem onkolojik sonuçlarını değerlendiren yeterli sayıda çalışma yoktur. Bundan sonra yapılacak çalışmalara ışık tutması açısından öncelikle SLN biyopsisi için uygulanacak enjeksiyon prosedürü, preoperatif görüntüleme, intraoperatif tespit ve diseksiyon gibi konularda bir konsensusa ihtiyaç vardır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Cenk Acar, Henk van der Poel, Dizayn: Cenk Acar, Henk van der Poel, Veri Toplama veya İşleme: Cenk Acar, Analiz veya Yorumlama: Cenk Acar, Henk van der Poel, Literatür Arama: Cenk Acar, Yazan: Cenk Acar.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Briganti A, Blute ML, Eastham JH, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55:1251-1265.
2. Weingartner K, Ramaswamy A, Bittinger A, et al. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol* 1996;156:1969-1971.
3. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167:1681-1686.
4. Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol* 2013;63:450-458.
5. Rousseau C, Rousseau T, Champion L, et al. Laparoscopic sentinel lymph node versus hyperextensive pelvic dissection for staging clinically localized prostate carcinoma: a prospective study of 200 patients. *J Nucl Med* 2014;55:753-758.
6. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466.
7. Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, et al. The sentinel lymph node concept in prostate cancer - first results of gamma probe-guided sentinel lymph node identification. *Eur Urol* 1999;36:595-600.
8. van der Poel HG, Buckle T, Brouwer OR, et al. Intraoperative laparoscopic fluorescence guidance to the sentinel lymph node in prostate cancer patients: clinical proof of concept of an integrated functional imaging approach using a multimodal tracer. *Eur Urol* 2011;60:826-833.
9. Manny TB, Patel M, Hemal AK. Fluorescence-enhanced robotic radical prostatectomy using real-time lymphangiography and tissue marking with percutaneous injection of unconjugated indocyanine green: the initial clinical experience in 50 patients. *Eur Urol* 2014;65:1162-1168.

10. Kizu H, Takayama T, Fukuda M, et al. Fusion of SPECT and multidetector CT images for accurate localization of pelvic sentinel lymph nodes in prostate cancer patients. *J Nucl Med Technol* 2005;33:78-82.
11. Van Den Berg NS, Buckle T, Kleinjan GI, et al. Hybrid tracers for sentinel node biopsy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014;58:193-206.
12. Vermeeren L, Muller SH, Meinhardt W, Valdes Olmos RA. Optimizing the colloid particle concentration for improved preoperative and intraoperative image-guided detection of sentinel nodes in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1328-1334.
13. Buckle T, Brouwer OR, Valdes Olmos RA, et al. Relationship between intraprostatic tracer deposits and sentinel lymph node mapping in prostate cancer patients. *J Nucl Med* 2012;53:1026-1033.
14. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2491-2499.
15. Turkbey B, Hoyt RF Jr, Agarwal HK, et al. Magnetic resonance sentinel lymph node imaging of the prostate with gadofosveset trisodium-albumin: preliminary results in a canine model. *Acad Radiol* 2015;22:646-652.
16. Winter A, Woenkhaus J, Wawroschek F. A novel method for intraoperative sentinel lymph node detection in prostate cancer patients using superparamagnetic iron oxide nanoparticles and a handheld magnetometer: the initial clinical experience. *Ann Surg Oncol* 2014;21:4390-4396.
17. Horenblas S. Lymphadenectomy in penile cancer. *Urol Clin North Am* 2011;38:459-469.
18. Egawa M, Fukuda M, Takashima H, et al. The sentinel node concept in prostate cancer: Present reality and future prospects. *Indian J Urol* 2008;24:451-456.
19. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, et al. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29:604-607.
20. van Leeuwen FW, Hruby S. Fluorescence guidance during radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014;65:1169-1170.
21. Jeschke S, Lusuardi L, Myatt A, et al. Visualisation of the lymph node pathway in real time by laparoscopic radioisotope and fluorescence-guided sentinel lymph node dissection in prostate cancer staging. *Urology* 2012;80:1080-1086.
22. Wawroschek F, Wengenmair H, Senekowitsch-Schmidtke R, et al. Prostate lymphoscintigraphy for sentinel lymph node identification in canines: reproducibility, uptake, and biokinetics depending on different injection strategies. *Urol Res* 2003;31:152-158.
23. Brenot-Rossi I, Bastide C, Garcia S, et al. Limited pelvic lymphadenectomy using the sentinel lymph node procedure in patients with localised prostate carcinoma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:635-640.
24. Brenot-Rossi I, Rossi D, Esterni B, et al. Radioguided sentinel lymph node dissection in patients with localised prostate carcinoma: influence of the dose of radiolabelled colloid to avoid failure of the procedure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:32-38.
25. Holl G, Dorn R, Wengenmair H, et al. Validation of sentinel lymph node dissection in prostate cancer: experience in more than 2,000 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1377-1382.
26. Silva N Jr, Anselmi CE, Anselmi OE, et al. Use of the gamma probe in sentinel lymph node biopsy in patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2005;26:1081-1086.
27. Takashima H, Egawa M, Imao T, et al. Validity of sentinel lymph node concept for patients with prostate cancer. *J Urol* 2004;171:2268-2271.
28. Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, et al. Radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *J Urol* 2001;166:1715-1719.
29. Wawroschek F, Vogt H, Wengenmair H, et al. Prostate lymphoscintigraphy and radio-guided surgery for sentinel lymph node identification in prostate cancer. Technique and results of the first 350 cases. *Urol Int* 2003;70:303-310.

30. Weckermann D, Holl G, Dorn R, et al. Reliability of preoperative diagnostics and location of lymph node metastases in presumed unilateral prostate cancer. *BJU Int* 2007;99:1036-1040.
31. Winter A, Kneib T, Henke RP, Wawroschek F. Sentinel lymph node dissection in more than 1200 prostate cancer cases: rate and prediction of lymph node involvement depending on preoperative tumor characteristics. *Int J Urol* 2014;21:58-63.
32. Vermeeren L, Valdes Olmos RA, Meinhardt W, et al. Value of SPECT/CT for detection and anatomic localization of sentinel lymph nodes before laparoscopic sentinel node lymphadenectomy in prostate carcinoma. *J Nucl Med* 2009;50:865-870.
33. Fukuda M, Egawa M, Imao T, et al. Detection of sentinel node micrometastasis by step section and immunohistochemistry in patients with prostate cancer. *J Urol* 2007;177:1313-1317.
34. Warncke SH, Mattei A, Fuechsel FG, et al. Detection rate and operating time required for gamma probe-guided sentinel lymph node resection after injection of technetium-99 m nanocolloid into the prostate with and without preoperative imaging. *Eur Urol* 2007;52:126-132.
35. Pivoski SP, Neff RL, Mojzisic CM, et al. A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology. *World J Surg Oncol* 2009;7:11.
36. Jeschke S, Nambirajan T, Leeb K, et al. Detection of early lymph node metastases in prostate cancer by laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. *J Urol* 2005;173:1943-1946.
37. Meinhardt W, van der Poel HG, Valdes Olmos RA, et al. Laparoscopic sentinel lymph node biopsy for prostate cancer: the relevance of locations outside the extended dissection area. *Prostate Cancer* 2012;2012:751753.
38. Vermeeren L, Valdes Olmos RA, Meinhardt W, et al. Intraoperative radioguidance with a portable gamma camera: a novel technique for laparoscopic sentinel node localisation in urological malignancies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1029-1036.
39. Vermeeren L, Valdes Olmos RA, Meinhardt W, Horenblas S. Intraoperative imaging for sentinel node identification in prostate carcinoma: its use in combination with other techniques. *J Nucl Med* 2011;52:741-744.
40. van den Berg NS, Valdes-Olmos RA, van der Poel HG, van Leewen FW. Sentinel lymph node biopsy for prostate cancer: a hybrid approach. *J Nucl Med* 2013;54:493-496.
41. Brouwer OR, Buckle T, Bunschoten A, et al. Image navigation as a means to expand the boundaries of fluorescence-guided surgery. *Phys Med Biol* 2012;57:3123-3136.
42. Kleinjan GH, van den Berg NS, Brouwer OR, et al. Optimisation of fluorescence guidance during robot-assisted laparoscopic sentinel node biopsy for prostate cancer. *Eur Urol* 2014;66:991-998.
43. Inoue S, Shiina H, Arichi N, et al. Identification of lymphatic pathway involved in the spreading of prostate cancer by fluorescence navigation approach with intraoperatively injected indocyanine green. *Can Urol Assoc J* 2011;5:254-259.
44. Corvin S, Schilling D, Eichhorn K, et al. Laparoscopic sentinel lymph node dissection-a novel technique for the staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2006;49:280-285.
45. Hacker A, Jeschke S, Leeb K, et al. Detection of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostate cancer: comparison of [18F] fluorocholine positron emission tomography-computerized tomography and laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. *J Urol* 2006;176:2014-2018.
46. Meinhardt W, Valdes Olmos RA, van der Poel HG, et al. Laparoscopic sentinel node dissection for prostate carcinoma: technical and anatomical observations. *BJU Int* 2008;102:714-717.
47. Rousseau C, Rousseau T, Bridji B, et al. Laparoscopic sentinel lymph node (SLN) versus extensive pelvic dissection for clinically localized prostate carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:291-299.
48. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, et al. Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *J Urol* 2007;177:916-920.
49. de Bonilla-Damia A, Roberto Brouwer O, Meinhardt W, Valdes-Olmos RA. Lymphatic drainage in prostate carcinoma assessed by lymphoscintigraphy and SPECT/CT: its importance for the sentinel node procedure. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2012;31:66-70.
50. Jeschke S, Beri A, Grüll M, et al. Laparoscopic radioisotope-guided sentinel lymph node dissection in staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:126-132.
51. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-339.
52. Ponzholzer A, Lamche M, Klitsch M, et al. Sentinel lymphadenectomy compared to extended lymphadenectomy in men with prostate cancer undergoing prostatectomy. *Anticancer Res* 2012;32:1033-1036.
53. Stanik M, Capak I, Macik D, et al. Sentinel lymph node dissection combined with meticulous histology increases the detection rate of nodal metastases in prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 2014;46:1543-1549.
54. van der Poel HG, de Blok W, Tillier C, van Muilekom E. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy: nodal dissection results during the first 440 cases by two surgeons. *J Endourol* 2012;26:1618-1624.
55. Krengli M, Ballare A, Cannillo B, et al. Potential advantage of studying the lymphatic drainage by sentinel node technique and SPECT-CT image fusion for pelvic irradiation of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1100-1104.
56. Vermeeren L, Meinhardt W, van der Poel HG, et al. Lymphatic drainage from the treated versus untreated prostate: feasibility of sentinel node biopsy in recurrent cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:2021-2026.
57. Muck A, Langesberg C, Mugler M, et al. Clinical outcome of patients with lymph node-positive prostate cancer following radical prostatectomy and extended sentinel lymph node dissection. *Urol Int* 2015;94:296-306.
58. Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006;50:1006-1059.
59. Schilling D, Boekeler U, Gakis G, et al. Modified concept for radioisotope-guided sentinel lymph node dissection in prostate cancer. *World J Urol* 2010;28:715-720.



Manyetik Rezonans - Transrektal Ultrason Füzyon Kılavuzluğunda Prostat Biyopsisi

Magnetic Resonance - Transrectal Ultrasound Fusion Guided Prostate Biopsy

Dr. Ömer Burak Argun¹, Dr. Can Öbek², Dr. Ali Rıza Kural¹

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

²Acıbadem Taksim Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Prostat uzun yıllar boyunca içerisindeki lezyondan biyopsi yapılmayan tek solid organ olma özelliğini taşımıştır. Son yıllarda prostat kanseri görüntülemesinde çığır açan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri ortaya çıkmış ve prostat kanseri tanısında önemli bir tanı yöntemi haline gelmiştir. Standart biyopsi yönteminin doğruluk oranını artırma çabaları, MRG kılavuzluğunda hedefe yönelik biyopsi yöntemlerinin doğmasını sağlamıştır. Günümüzde hedefe yönelik prostat biyopsi yöntemlerinden MRG-transrektal ultrason (TRUS) füzyon kılavuzluğunda biyopsi, özellikle daha önce biyopsisinde kanser saptanmayan, ancak prostat spesifik antijen değeri yükselmesi devam eden hastalarda ve aktif izlem hastalarının takip biyopsilerinde giderek artan oranda kullanılmaya başlanmıştır. Kılavuzlarda henüz önerilmemekle beraber, kişisel düşünce ve pratiğimiz, MRG tetkikinde anlamlı lezyonu olup biyopsi planlanan her hastada, MRG-TRUS füzyon kılavuzluğunda biyopsinin en ideal biyopsi yöntemi olduğu yönündedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat biyopsisi, prostat kanseri, transrektal ultrason, manyetik rezonans kılavuzluğunda biyopsi

Summary

Prostate has remained as the single solid organ for which biopsy cannot be performed from a lesion for decades. Lately, the groundbreaking magnetic resonance imaging (MRI) techniques have emerged to scan prostate cancer and have become an important diagnostic tool in the diagnosis of prostate cancer. Efforts to improve the accuracy of the standard biopsy methods have led to the emergence of target-oriented biopsy methods. Today, MRI-transrectal ultrasound (TRUS) fusion guided biopsy methods are being used increasingly, especially for patients with an increasing prostate specific antigen level after a previous negative biopsy result and for patients under follow-up with active surveillance protocols. Even though it is not yet suggested in guidelines, our view and practice are in line with the fact that MRI-TRUS fusion guided biopsy is the most ideal biopsy method in any patient scheduled for a prostate biopsy with a significant lesion on MRI.

Keywords: Prostate biopsy, prostate cancer, transrectal ultrasound, magnetic resonance guided biopsy

Giriş

İçerisindeki lezyondan biyopsi yapılmayan ve kanser saptama amacıyla random biyopsi yapılan tek solid organ prostattır. Tanı için uygulanan standart sistematik random biyopsi tekniğinde biyopsi iğneleri sistematik ve randomize bir şema ile organ içerisine gönderilmekte ve hedefe yönelik bir örnekleme yapılmamaktadır. Transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde uygulanan prostat biyopsisi, prostat kanserinin tanısında atlama taşı olmuştur. Hodge ve ark.'nın (1) 1989'da tariflediği sistematik 6 parça (sektant) örnekleme takiben klinik kullanımı yaygınlaşmıştır. Altı parça biyopsi bir dönem standart prostat biyopsisi olmuş, ancak zamanla alınan kor sayısı artmıştır. Bu konuyu irdelleyen ve 68 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanaliz, 12 kor biyopsi yönteminin daha fazla prostat kanseri yakalama oranına sahip olduğunu göstermiştir (2). Uzun yıllar 10-12 kor sistematik örnekleme ile yapılan biyopsi altın standart olarak kabul edilmiştir ve halen de en sık uygulanan yöntemdir.

Standart biyopsi ile yüksek prostat spesifik antijen (PSA) değeri olan hastadaki prostat kanseri yakalama oranı yaklaşık %25-45 olarak bildirilmektedir (3,4). Buna ilaveten pubik kemikler arkasında ve pelvisin derinliklerine saklanan bu organın bazı bölgelerine ulaşmadaki zorluklardan dolayı, random biyopsi ile kanser tanısı koymak her zaman mümkün olamamaktadır. Özellikle büyük prostatlarda anterior zon ve apeks bölgesinin örnekleme problemler yaşanmaktadır. Rektumdaki dentat çizgiye olan yakınlığından dolayı, apikal örnekleme özellikle lokal anestezi altında yapılan prostat biyopsisi işlemleri sırasında daha fazla ağrıya neden olduğu için hasta konforunu da bozmaktadır. Bütün bu nedenlerden dolayı, daha doğru ve kesin bir biyopsi yöntemi araştırmaları süregelmiştir.

Zaman içinde biyopsi tanı oranını artırmak amacıyla ≥ 20 parça alınan satürasyon biyopsisi ve transperineal harita biyopsi yöntemleri geliştirilmiştir. Transperineal yaklaşımın genel anestezi gerektirmesi ve artmış morbidite (akut idrar retansiyonu) gibi dezavantajları bulunmaktadır (5,6). Tam da bu noktada, son

yıllarda prostat kanseri görüntülemesinde çığır açan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri ortaya çıkmış ve prostat kanseri tanısında önemli bir yöntem haline gelmiştir (7). Yüksek çözünürlükteki cihazların kullanıma girmesi ile birlikte multiparametrik (Mp) çalışmalar MRG kullanımının önemini arttırmıştır. Yakın geçmişte MRG kılavuzluğunda hedefe yönelik biyopsiler (MR-InBore, MR-TRUS füzyon) gündeme gelmiş ve hızla yaygınlaşmaya başlamıştır.

Multiparametrik Manyetik Rezonans

Mp-MRG T2 ağırlıklı yüksek çözünürlükteki, dinamik kontrastlı ve difüzyon ağırlıklı imajların alındığı bir çekimi tanımlar. T2 ağırlıklı imajlar ile prostatın zonal anatomisi değerlendirilirken, dinamik kontrastlanma aşamasında tümörün farmakokinetik özelliklerinden kaynaklanan kontrastlanma paterni araştırılmaktadır. Difüzyon ağırlıklı imajlar, görünür difüzyon katsayısı haritası olarak görüntülenmektedir. Bu imajlar gerçek bir görüntü değil, artmış hücre yoğunluğuna bağlı olarak azalan hücreler arası serbest sıvı hareketinin (Brownian hareket) ölçülmesiyle oluşturulan rekonstrüksiyon görüntüleridir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme prostat kanserli dokuya daha özgül bir sekans olup, T2 ağırlıklı imajlarla karşılaştırıldığında, kanserli doku tanısında daha duyarlıdır (Resim 1). Dinamik kontrastlı görüntüleme tümör vaskülaritesine odaklı bir sekans olup, intravenöz yoldan uygulanan kontrast madde sonrası alınan hızlı imajlar ile tümörlü alanların vaskülarite özellikleri ve artmış vasküler geçirgenliğinden dolayı erken kontrastlanma (wash-in) ve kontrast maddeden erken arınma (wash-out) eğrilerini sağlamaktadır.

Detaylı görüntülerin elde edilmesi amacıyla 'endorektal koil' veya 'yüzeysel koil' kullanılması tümör tanısını artırmakla beraber, uygulanması mutlak gerekli yöntemler değildir.

Mp-MRG görüntülerinin raporlanmasında Amerikan Radyoloji Derneği tarafından güncellenmiş PI-RADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System) adı altında bir raporlama sistemi oluşturulmuştur (8). Ayrıca California Üniversitesi tarafından geliştirilen ayrı bir skorlama sistemi (UCLA skorlama sistemi) de mevcuttur (9). Her sistem kendi içerisinde farklı değerlendirme kriterlerine sahip olsa da, ortak amaç kişiye bağlı oluşabilecek değerlendirme farklılıklarını ortadan kaldıracak ortak bir dil oluşturabilmektir.

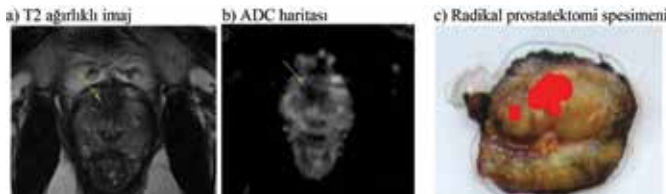
MRG'nin prostat biyopsisinde kullanımına ait farklı yöntemler vardır:

MR cihazı içerisinde uygulanan (In-Bore) hedefe yönelik biyopsi işlemi: MRG cihazının tüpünün içerisinde gerçekleştirilen bir işlemdir. Hasta genellikle prone pozisyonunda iken işlem

uygulanır ve lezyon içerisine yönlendirilen iğnelerle gerçekleştirilir. Biyopsi işlemi sırasında kullanılan bütün ekipmanın MR cihazı ile uyumlu olması gerekmektedir. Engelhard ve ark. (10) in-bore yöntem ile 37 hastalık bir grupta kanser saptama oranını %38 olarak saptamışlardır. Ayrıca 100 hastalık bir seride Roethke ve ark. (11) %52 kanser saptama oranına ulaşmışlar, bu kanserlerin de %81'inin klinik önemli kanser olduğunu tespit etmişlerdir (4).

Kognitif (Bilişsel) füzyon: TRUS eşliğinde biyopsi uygularken, MRG'de tespit edilen prostattaki şüpheli alana iğnenin yönlendirilmesi esasına dayanır. Bu yönlendirmeyi yapan bir yazılım sistemi yoktur; tamamen klinisyenin 3 boyutlu düşünebilme yetisini kullanarak, yani kognitif olarak, hedefe yönelmesi söz konusudur. Yazılım temelli hedefe yönelik bir biyopsi yöntemi kullanılamıyor ise, işlem başarısını arttırmak için başvurulabilir. Yazılım bazlı yöntemler ile benzer kanser saptama oranları bildiren yayınlar (12) ve standart biyopsi yöntemine göre klinik anlamlı kanser saptama açısından daha avantajlı olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Haffner ve ark. (13) hastalara Mp-MRG uygulayarak MRG ile şüpheli tespit edilen alanlara kognitif olarak ek biyopsiler gerçekleştirmişler, klinik anlamlı kanser tespitinin standart tekniğe kıyasla kognitif füzyon yöntemiyle daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

MR-TRUS füzyon: Günümüzde en sık kullanılan yazılım bazlı MR kılavuzluğunda gerçekleştirilen biyopsi yöntemidir. Özetle prostatın yüksek çözünürlükteki T2 sekanslı görüntüleri kullanılarak sanal ortamda 3 boyutlu prostat imajları oluşturulmakta ve bu imajlar üzerinde şüpheli alanlar belirlenmektedir. Daha sonra USG görüntüleri kullanılarak oluşturulan 3 boyutlu prostat imajlarının yazılım yardımıyla birleştirilmesi ve şüpheli alanlardan biyopsi alınması esasına dayanan yöntemdir. In-bore biyopsi yöntemi ile kıyaslandığında, MRG cihazı içerisinde uygulanmıyor olması ve sadece hedefe yönelik biyopsilerle sınırlı kalmayıp, standart biyopsilerin de alınabiliyor olması, yöntemin avantajları arasındadır. Son yıllarda bu alanda farklı yazılım ve alt yapıya sahip platformlar klinik kullanıma sunulmuştur. Bazı cihazlar transrektal



Resim 1. Prostat apekte anterior zon tümörü, a) T2 ağırlıklı prostat görüntüsü ve anterior zonda tümör düşündürülen alan, b) Difüzyon ağırlıklı görüntüde aynı alanda difüzyon kısıtlaması, c) Radikal prostatektomi sonrasındaki spesimenin görüntüsü ve kırmızı ile işaretli indeks tümör alanı (Gleason skor 8)



Resim 2. Uronav sistemi

biyopsi olanağı sunarken, bazıları sadece transperineal biyopsi alınmasına olanak sağlamaktadır (14). Bu iki yaklaşımı bir arada sunan sistemler de vardır. Amerikan Gıda ve İlaç Kodeksi (FDA) bugüne kadar 5 sistemi onaylamıştır. Bunlar sırasıyla Philips/Uronav, Eigen/Artemis, Koelis/Urostation, Hitachi/HI-RVS ve GeoScan/Biojet sistemleridir. Bu sistemlerin hepsi bir yazılım mantığı ile çalışmakta ve birbirlerine avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. İlk FDA onayını 2005 yılında alan sistem Uronav (Philips Electronics, Amsterdam, the Netherlands) iken (Resim 2), bunu 2008 yılında Artemis (Eigen, Grass Valley, California, USA) sistemi izlemiştir (Resim 3).

Bu sistemlerden üzerinde en çok çalışılan ve klinik kullanımda olan 2 tanesi [(Artemis, Eigen, Grass Valley, California) ve (The Philips Invivo/UroNav)] sistemleridir.

Artemis sisteminde elektromekanik bir robotik kol ultrasonografi (USG) probunu yönlendirmekte ve takip sistemi olarak kullanmakta; referans görüntü olarak MR görüntüleri kullanılmaktadır. İşlem sırasında semi-robotik kol klinisyeni yönlendirmekte, hareket ve açı algılayıcılar (encoders) kullanılarak biyopsi işlemi uygulanmaktadır (15).

Uronav sisteminde takip işlemi cihazın elektromanyetik sistemi kullanılarak yapılmakta, USG probu üzerindeki manyetik aparatın uzaydaki pozisyonu referans alınarak ve MRG kullanılarak biyopsi işlemi gerçekleştirilebilmektedir. Rastinehad ve ark. (16) bu yöntemle genel kanser saptama oranını %54 olarak bulurken, hedeften alınan lezyonların yüksek oranda klinik anlamlı tümörler olduğunu ve PIRADS skorlaması ile Gleason skorlaması arasında korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.

MR-TRUS füzyon kılavuzluğunda yapılan biyopsinin klinikte kullanım alanları ve hedef kitle daha önce negatif prostat biyopsisi olan hastalar: Daha önce prostat biyopsisi uygulanan ve kanser saptanmayan, ancak PSA değeri artmaya devam eden hastalar klinik uygulamalarda hedefe yönelik biyopsiden en fazla fayda gören grubu oluşturmaktadır.



Resim 3. Artemis sistemi

Moore ve ark. (17) biyopsi endikasyonu olan, fakat ilk biyopsileri negatif saptanmış hastaların (599 hasta) %62'sinde MRG ile anomali saptamış, bu hastalara MRG ile hedefe yönelik biyopsi uyguladıklarında, %66 oranında kanser tespit etmişlerdir. Ayrıca klinik anlamsız kanserlerin saptanmamasında %10 oranında azalma belirtilmiştir. van Hove ve ark.'nın (18) derleme yazısında ise MRG kılavuzluğundaki biyopsilerin ilk biyopsi için tanılabilir bir avantaj sağlamadığı, fakat tekrarlayan biyopsilerde tanı yüzdesini arttırdığı belirtilmiştir. National Institute of Health (NIH) grubu daha önce negatif biyopsisi olan 195 hastanın %37'sinde kanser saptarken, %11'inde Gleason 4+4=8 ve üstü tümör yakalandığını rapor ettiler. Bu yüksek dereceli tümörlerin %52'sinin standart biyopside yakalanamayıp, hedefe yönelik biyopsi ile tespit edildiğini bildirdiler. Yine NIH'den Siddiqui ve ark. (19) hedefe yönelik biyopsiler ile standart biyopsileri kıyasladıklarında, hedefe yönelik yaklaşımla %30 oranında daha fazla yüksek riskli hasta ve %17 oranında daha az düşük riskli hasta saptadıklarını bildirdiler. Hedef biyopsilere standart biyopsinin eklenmesiyle %22 oranında daha fazla tümör yakalandığını, ancak bunların sadece %5'inin yüksek riskli kanser olduğunu saptadılar. Sonuç olarak standart biyopsi ile 1 tane yüksek risk grubu hasta saptamak için, 200 hastaya biyopsi yapılması gerektiğini belirlediler. Rastinehad ve ark. (20) standart biyopsi ve hedefe yönelik biyopsi sonuçlarını radikal prostatektomi spesimeninin patolojik sonuçları ile karşılaştırdıklarında, Gleason skorunda yükselme (dolayısıyla biyopside yanılma) oranlarını sırasıyla %23,5 ve %3,8 oranında saptamışlardır; bu sonuçlardan hedefe yönelik biyopsinin Gleason skorunu çok daha doğru olarak belirleyebildiği aşikardır.

Mp-MRG ile elde edilen görüntülerin değerlendirilmesinde radyologlar arasında %100 uyum sağlanamaması, yöntemin bir dezavantajı olarak sayılabilir. Avrupa Üroloji Derneği 2016 kılavuzunda, ilk biyopside kanser saptanmayan, fakat kanser şüphesinin devam ettiği hastalarda, biyopsinin mümkünse MR ile hedeflenmiş olarak yapılması önerilmektedir (21).

Aktif izlemede protokolündeki düşük riskli prostat kanserli hastalar: Hedefe yönelik biyopsi yönteminin diğer önemli bir kullanım alanı da aktif izlem protokolünü seçen düşük riskli prostat kanserli hastalardır. Özellikle standart biyopsi yöntemleri ile klinik anlamlı prostat kanseri olan hastaların saptanmasındaki yetersizlikler ve agresif tümörlerin ayrımının yapılma zorunluluğu, hedefe yönelik biyopsiyi aktif izlemi benimseyen hastalarda çok önemli bir noktaya taşımaktadır. Aktif izlemin en önemli aşamalarından biri, çok iyi yapılmış bir ilk biyopsi ve sonrasında yapılacak olan bir teyit (konfirmasyon) biyopsisidir. İlk standart biyopsinin Gleason skorunu gerçeğin altında gösterme oranı %30 civarındadır. Vargas ve ark. (22) Mp-MRG'nin aktif izlemedeki hastanın tekrar biyopsilerinde Gleason skor artışı ve dolayısıyla yeniden sınıflandırılma olasılığını %98 oranında öngörebildiği bildirmiştir. Yakın zamanda yayınlanan bir derleme yazısında Schoots ve ark. (23) standart biyopsiyi takip eden hedefe yönelik biyopsi ile %33 oranında yeniden evreleme bildirdiler. Ancak teyit biyopsisi yapmadan, sadece MRG bulgularına güvenerek progresyonun öngörülebilmesi için henüz yeterince bilimsel verinin elimizde olmadığı da aynı yayında belirtilmektedir. Artemis sisteminin daha önceki biyopsi traktlarını hafızaya alması ve kontrol biyopsilerinde bu verileri kullanmaya olanak tanınması, aktif izlem hastalarının takibinde hedefe yönelik biyopsi sisteminin ayrı bir avantajı olarak karşımıza çıkmaktadır.

Prostat kanseri tedavisinde her geçen gün farklı tedavi alternatifleri gündeme gelmektedir. Fokal terapinin de ivme kazanmaya başladığı günümüzde, MRG-TRUS füzyon tanı için geliştirilmiş bir yöntem olmakla beraber, ilerleyen yıllarda yaygınlaşması muhtemel olan fokal terapi teknikleri için de önemli temel basamağı oluşturmaktadır.

Sonuç

Kanımızca MR-TRUS platformu kullanılarak gerçekleştirilen hedefe yönelik biyopsi, hem standart, hem de kognitif yönetime göre üstündür ve bu konudaki deneyimli merkezlerin verileri ışığında, günümüzdeki en gelişmiş biyopsi tekniği olduğunu söylemek mümkündür. Giderek artan bilimsel veriler, MR-TRUS füzyon biyopsisi ile klinik anlamlı kanser tanısının arttığını, bunun yanı sıra klinik anlamsız kanser tanısının da azaldığını göstermektedir (13,16). Bu da uygulanan prostat biyopsisinin hedefine ulaşması olarak kabul edilebilir. Ancak bazı serilerde %5 ile %15 klinik önemli kanserin hedefe yönelik biyopside de atlanabilmesi nedeniyle, hedeften alınan kora ilaveten standart biyopsi (özellikle daha önce biyopsisi olmayan hastalarda) uygulanmaya devam edilmelidir (24). Kılavuzlar MR-TRUS kılavuzluğunda biyopsiyi tekrar yapılan biyopsiler ve aktif izlem hastalarının biyopsilerinde önermektedir. Kılavuzlarda henüz önerilmemekle beraber, kişisel düşünce ve pratiğimiz, MR tetkikinde anlamlı lezyonu olup biyopsi planlanan her hastada, MR-TRUS füzyon kılavuzluğunda biyopsinin en ideal biyopsi yöntemi olduğu yönündedir. Son olarak MR görüntülerinin bu kadar önemli olduğunu düşündüğümüz bir dönemde, ürologların da en az radyologlar kadar MRG değerlendirme konusunda kendilerini yetiştirmeleri ve geliştirmeleri kanımızca önemli bir gereklilik olarak ortaya çıkmaktadır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ömer Burak Argun, Can Öbek, Konsept: Ömer Burak Argun, Can Öbek, Ali Rıza Kural, Dizayn: Ömer Burak Argun, Can Öbek, Ali Rıza Kural, Veri Toplama veya İşleme: Ömer Burak Argun, Can Öbek, Analiz veya Yorumlama: Can Öbek, Ali Rıza Kural, Literatür Arama: Ömer Burak Argun Yazan: Ömer Burak Argun.

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. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. J Urol 1989;142:66-70.
2. Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol 2006;175:1605-1612.
3. Jones JS. Saturation biopsy for detecting and characterizing prostate cancer. BJU Int 2007;99:1340-1344.
4. Lane BR, Zippe CD, Abouassaly R, et al. Saturation technique does not decrease cancer detection during followup after initial prostate biopsy. J Urol 2008;179:1746-1750.
5. Merrick GS, Taubenslag W, Andreini H, et al. The morbidity of transperineal template-guided prostate mapping biopsy. BJU Int 2008;101:1524-1529.

6. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, et al. Performance of transperineal template-guided mapping biopsy in detecting prostate cancer in the initial and repeat biopsy setting. Prostate Cancer Prostatic Dis 2010;13:71-77.
7. Hricak H, Williams RD, Spring DB, et al. Anatomy and pathology of the male pelvis by magnetic resonance imaging. AJR Am J Roentgenol 1983;141:1101-1110.
8. Prostate Imaging Reporting and Data System <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/PIRADS>.
9. Litwin MS, Hays RD, Fink A, et al. The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. Med Care 1998;36:1002-1012.
10. Engelhard K, Hollenbach HP, Kiefer B, et al. Prostate biopsy in the supine position in a standard 1.5-T scanner under real time MR-imaging control using a MR-compatible endorectal biopsy device. Eur Radiol 2006;16:1237-1243.
11. Roethke M, Anastasiadis AG, Lichy M, et al. MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy. World J Urol 2012;30:213-218.
12. Puech P, Rouviere 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.
13. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. BJU Int 2011;108:171-178.
14. Le JD, Huang J, Marks LS. Targeted prostate biopsy: value of multiparametric magnetic resonance imaging in detection of localized cancer. Asian J Androl 2014;16:522-529.
15. Sonn GA, Natarajan S, Margolis DJ, et al. Targeted biopsy in the detection of prostate cancer using an Office based magnetic resonance ultrasound fusion device. J Urol 2013;189:86-91.
16. Rastinehad AR, Baccala AA Jr, Chung PH, et al. D'Amico risk stratification correlates with degree of suspicion of prostate cancer on multiparametric magnetic resonance imaging. J Urol 2011;185:815-820.
17. Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. Eur Urol 2013;63:125-140.
18. Van Hove A, Savoie PH, Maurin C, Brunelle S, Gravis G, Salem N, Walz J. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. World J Urol 2014;32:847-58.
19. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. JAMA 2015;313:390-397.
20. Rastinehad AR, Turkbey B, Salami SS, et al. Improving detection of clinically significant prostate cancer: magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion guided prostate biopsy. J Urol 2014;191:1749-1754.
21. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. Eur Urol 2011;59:61-71.
22. Vargas HA, Akin O, Afaq A, et al. Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. J Urol 2012;188:1732-1738.
23. Schoots IG, Petrides N, Giganti F, et al. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. Eur Urol 2015;67:627-636.
24. Radtke JP, Teber D, Hohenfellner M, Hadaschik BA. The current and future role of magnetic resonance imaging in prostate cancer detection and management. Transl Androl Urol 2015;4:326-341.



Kadın Üretra Değişici Epitel Hücreli Karsinomunda Parsiyel Üretrektomi

Partial Urethrectomy for Female Urethral Transitional Epithelial Cell Carcinoma

Dr. Oktay Üçer, Dr. Caner Buğra Akdeniz, Dr. Mehmet Bilgehan Yüksel, Dr. Gökhan Temeltaş, Dr. Talha Müezzinoğlu

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Öz

Kadın hastada distal üretradan kaynaklanan değişici epitel hücreli karsinom için uyguladığımız parsiyel üretrektomi ve sonrasında planlanan adjuvan tedaviyi literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık. Altmış dört yaşında kadın hasta bir aydır olan dizürü, intermitant hematüri ve üretrada ele gelen kitle şikayetleriyle başvurdu. Yapılan vajinal muayenesinde üretra ağzında papiller tümöral yapılar görüldü. Sistoskopisinde üretra orta kısımdan başlayan ve distale kadar uzanan tümöral lezyondan punch biyopsi alındı. Patoloji sonucunun değişici epitel karsinomu gelmesi üzerine hastaya parsiyel üretrektomi ve üretroplasti uygulandı. Patoloji sonucu yüksek dereceli değişici epitel karsinomu ve squamöz diferensiyasyon geldi. Hastaya 3 kür gemcitabin ve sisplatin kemoterapisi uygulandı. Dördüncü ay kontrolünde nüks kitle saptanması üzerine radyoterapi sonrasında gerekirse cerrahi rezeksiyon yapılması planlandı. Distal üretra tümörlü kadın hastalarda intraoperatif cerrahi sınır negatif ise üretra koruyucu cerrahiler primer üretrektomiye alternatiftir. Agresif seyreden bu hastalar için sıklıkla cerrahi sonrası adjuvan kemoradyoterapi ihtiyacı olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kadın, üretra, değişici epitel hücreli karsinoma

Summary

To present a female case of partial urethrectomy and the following adjuvant chemo-radio-therapy for urethral transitional epithelial cell carcinoma originating from distal urethra in the light of literature. The patient was a 64-year-old female presented with dysuria, intermittent hematuria and a palpable urethral mass that she first experienced a few months ago. On physical examination of the vagina, papillary tumor was observed at the urethral meatus. During cystoscopy procedure, punch biopsy was performed from the tumoral lesion which lines from the middle urethra to distal. After the pathologic examination result of transitional epithelial cell carcinoma of urethra partial urethrectomy with urethroplasty was performed. On pathologic examination, high grade transitional epithelial cell carcinoma of urethra with squamous differentiation was detected. Three courses of gemcitabine and cisplatin were administered. After detecting a local recurrent mass four months after the surgery we planned radiotherapy and then surgical resection of the mass if needed. In women with distal urethral tumors, urethra-sparing surgery is alternative to primary urethrectomy if negative surgical margins can be achieved intra-operatively. Patients with tumor progression usually need to receive chemo-radio-therapy after the surgery.

Keywords: Female, urethra, transitional epithelial cell carcinoma

Giriş

Primer üretral karsinomlar üriner sistem malignitelerinin %1'den az bir kısmını oluşturmaktadır (1). Üretranın primer karsinomları nadir olmakla beraber erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir (kadın/erkek oranı 1/2, 9) (2). Kadınlarda yıllık insidansı her bir milyon kişide 1,5'tir. Bu üretral karsinomların yaklaşık %45'i değişici epitel hücreli karsinom (DEHK), %29'u adenokarsinom ve %19'u da skuamöz hücreli karsinomdur (3). Sunulan makalede kadın hastada distal üretradan kaynaklanan DEHK olgusuna uyguladığımız parsiyel üretrektomi ve sonrasında planlanan adjuvan tedaviyi literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

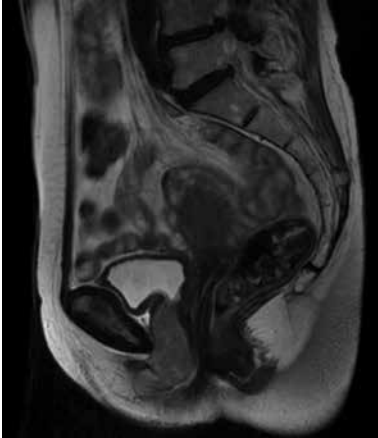
Olgu Sunumu

Altmış dört yaşında kadın hasta dış merkez üroloji kliniğine dizürü, intermitant hematüri ve üretrada ele gelen kitle şikayetleriyle başvurmuş, yapılan sistoskopide üretrada tümör gözlenmiş. Kliniğimize yönlendirilen hastanın tarafımızca yapılan fizik muayenesinde eksternal meada papiller tümöral oluşum saptandı (Resim 1). Sistoskopik muayenesinde tümörün orta üretradan başlayıp distale doğru devam ettiği ve mesane boynunda tümöre ait bir bulgu olmadığı görüldü. Ayrıca mesane içinde de tümöre ait olabilecek bir lezyon saptanmadı. Sistoskopi sırasında üretral tümörden alınan biyopsinin patoloji sonucu; invaziv yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom olarak geldi ve subepitelyal konnektif dokuya yaygın invazyon gözlemlendiği rapor edildi.

Yapılan abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesinde sol böbrek atrofik, mesane değerlendirmesi normal, L2 vertebra ve pelvik kuşak kemiklerinde sklerotik odaklar gözlemlendi. Pelvik manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG); orta üretradan başlayıp distale doğru üretra boyunca uzanan 3x2 cm kitlesel lezyon gözlemlendi (Resim 2). Kitle üretrayı çevrelemekte, orta hattın soluna doğru genişleme göstermekte ve önde symphysis



Resim 1. Eksternal meadan papiller üretra tümörünün görünümü



Resim 2. Üretral tümörünün manyetik rezonans görüntülemesi



Resim 3. Parsiyel üretrektomi ve üretroplasti sonrasındaki üretranın görünümü

pubise dayanmaktaydı. Hastaya parsiyel üretrektomi yapıldı. Peroperatif proksimal üretradan gönderilen ilk frozen bakısında tümörün devam etmesi üzerine 1 cm'lik üretral eksizyon yapılarak yeniden donuk gönderildi ve sonucunun neoplazi açısından temiz gelmesi üzerine üretroplastisi yapılarak işlem sonlandırıldı (Resim 3). Patoloji sonucu; invaziv yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom olarak geldi. Subepitelyal yaygın invazyon, çevre kas dokuda invazyon odakları, lenfovasküler invazyon ve skuamöz differansiyasyon gözlemlendi. Metastaz açısından Toraks BT ve kemik sintigrafisi yapıldı ancak metastaza ait bir bulguya rastlanmadı. Ayrıca sol lateralde cerrahi sınırlarda tümör pozitifliği mevcuttu. Postoperatif 20. günde sondası çekilen hastanın günlük 1 ped ıslatacak şekilde stres tipte idrar kaçırması olduğu gözlemlendi. Hastaya kemoradyoterapi planlandı. Üç kür gemzar ve cisplatin kemoterapisi uygulandı. Takiplerin 4. ayında yapılan MRG'de mesane içinin olağan olduğu ancak lokal nüksün olduğu saptandı. Nüks kitle nedeniyle radyoterapi alması sonrasında rezidü kitle için gerekirse cerrahi eksizyon yapılması planlanarak radyasyon onkolojisi polikliniğine yönlendirildi.

Tartışma

Diğer üriner sistem tümörlerine nazaran üretral karsinomların prognozu daha kötüdür ve hastalar sıklıkla metastatik hastalıkla başvururlar. En önemli prognostik faktörler tümörün lokalizasyonu ve patolojik evresidir. Distal üretral tümörler proksimal üretral tümörlere göre daha iyi prognoza sahiptirler (4). Primer üretra DEHK'si genellikle mesane bileşkesinden kaynaklanmaktadır ve etiyolojisi bilinmemekle birlikte erkekte kondiloma aküminata ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Bu durum patogeneizde human papilloma virüsünün etkisinin olma ihtimalini kuvvetlendirmektedir. Kronik irritasyon, üretral adenom, üretral karüncül ilişkisi de bazı olgularda bildirilmiştir. Bizim sunduğumuz olgunun bu tür etiyolojik nedenlerle ilişkili bir özgeçmiş anamnezi bulunmamaktadır. Başvuru şikayetleri pollaküri, üretral kanama, hematüri, üretral akıntı şeklinde olmaktadır.

Tanı sürecinde sistoüretroskopi, biyopsi, anestezi eşliğinde muayene ve pelvis tomografisi, toraks ve kemik görüntülemesi yapılmalıdır. Bu tümörlerde lokal invazyon perüretral dokuya, vajina, vulvaya ve mesane boyuna olmaktadır. Distal üretra inguinal lenf nodlarına, proksimal üretra obturator ve internal iliak lenf nodlarına drene olduğu için lenf nodu tutulumları bu bölgelerde beklenir. Klinik olarak palpabl lenf nodları %30 hastada görülürken bunların %90'dan fazlası metastatik olarak görülmektedir. Üretral tümörlerin her iki cinsinde de %30'luk kısmında reyonel lenf nodu metastazı, %0-6'luk kısmında uzak metastaz görülmektedir. %40 hastada ise rekürrens görülmektedir. Beş ve 10 yıllık tüm sağkalım oranları ise sırasıyla %46 ve %29'dur (5).

Primer üretra tümörlerinde standart bir tedavi yöntemi olmamakla birlikte, küçük yüzeyel distal üretra tümörlerinde lokal eksizyon yeterli olmaktadır. Proksimal ve invaziv tümörlerde sistoüretrektomi ve vajinal duvarın eksizyonu gibi agresif yaklaşımlar gerekmektedir (6). Avrupa Üroloji Klavuzu özellikle kadınlarda üretra koruyucu cerrahinin üretrektomiye bir alternatif olarak düşünülmesi, ancak mutlaka intraoperatif donuk çalışılarak karar verilmesi gerektiği önerilmektedir (7). Tedavide sadece cerrahi uygulanan hastalarda 5 yıllık sağkalım

%20-30 civarındadır. Radyoterapi (brakiterapi, intrakaviter irradyasyon, eksternal radyoterapi) küçük yüzeysel distal üretra tümörlerinde önerilmektedir. Lokal rekürrens oranları yüksek olduğu için preop irradyasyon, sistoüretrektomi sonrası adjuvan kemoterapi önerilmektedir (7). Sunulan hastada tümör distal üretrada olduğu için üretra koruyucu cerrahi uygulandı ve kontrollerde mesane de kitleye ait bir bulgu saptanmadı. Lokal nüks için ise literatürün önerdiği kemoradyoterapi uygulandı. Yakın zamanda yapılan retrospektif bir çalışmada lokal ileri evre hastalığı olan hastalarda cerrahi öncesi verilecek sisplatin bazlı kombine kemoterapilerin etkili olduğu, lenf nodu pozitif olan hastalarda dahi sağkalımı uzattığı bildirilmektedir (8).

Sonuç olarak üretral tümörler üroloji pratiğinde nadir görülen tümörler olduğundan tedavi ve sonuçları konusunda literatürde yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu hastalarda önerilen kitlenin yerine göre parsiyel ürektomi veya sistoüretrektomidir. Kitlenin patoloji sonucuna göre ya da nüks sonrası kemoradyoterapi göz önünde bulundurulmalıdır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Oktay Üçer, Gökhan Temeltaş, Talha Müezzinoğlu, Konsept: Oktay Üçer, Dizayn: Mehmet Bilgehan Yüksel, Veri Toplama veya İşleme: Caner Buğra Akdeniz, Gökhan Temeltaş, Analiz veya Yorumlama: Talha Müezzinoğlu, Literatür Arama: Gökhan Temeltaş, Yazan: Oktay Üçer, Mehmet Bilgehan Yüksel.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Dayyani F, Hoffman K, Eifel P, et al. Management of advanced primary urethral carcinomas. *BJU Int* 2014;114:25-31
2. Visser O, Adolfsson J, Rossi S, et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur J Cancer* 2012;48:456-464.
3. Derksen JW, Visser O, de la Rivière GB, et al. Primary urethral carcinoma in females: an epidemiologic study on demographical factors, histological types, tumour stage and survival. *World J Urol* 2013;31:147-153.
4. Mehra R, Vats P, Kalyana-Sundaram S, et al. Primary urethral clear-cell adenocarcinoma: comprehensive analysis by surgical pathology, cytopathology, and next-generation sequencing. *Am J Pathol* 2014;184:584-591.
5. Swartz MA, Porter PM, Lin DW, Weiss NS. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. *Urology* 2006;68:1164-1168.
6. Mahendra V, Memon SH, Durrant DC, et al. Primary urethral transitional cell carcinoma in a female. *BJU Int* 2001;87:710-711.
7. Gakis G, Witjes JA, Compérat E, et al. EAU guidelines on primary urethral carcinoma. *Eur Urol* 2013;64:823-830.
8. Gakis G, Morgan TM, Daneshmand S, et al. Impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with advanced primary urethral cancer: Results of the international collaboration on primary urethral carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;(Suppl)4587.



Erişkin Erkek Hastada Kistik Nefroma Cystic Nephroma in Elderly Male Patient

Dr. Mustafa Murat Aydos¹, Dr. Abdullah Erdoğan¹, Dr. Murat Şambel¹, Dr. Noyan Can Akdur², Dr. Sedat Öner¹, Dr. Metin Kılıç¹

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

²Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

Öz

Kistik nefroma (KN), bimodal yaş dağılımı gösteren ve benign klinik davranış sergileyen nadir görülen bir böbrek lezyonudur. Sıklıkla çocuklarda görülmekle birlikte nadiren erişkinlerde görülür ve erkeklerde kadınlara nazaran daha az oranda görünür. KN genellikle rastlantısal olarak saptanır. Olgu sunumumuzda hematüri sonrası saptanan sağ renal kitle nedeniyle opere edilen 55 yaşında erkek hastayı patoloji ve radyoloji görüntüleri ile sunmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Kistik nefroma, böbreğin kistik hastalıkları, erişkin hasta, erkek hasta

Summary

Cystic nephroma (CN), is a rare renal lesion that shows bimodal age distribution and exhibits benign clinical features. It is observed primarily infants but rarely may occur in adults and it is more common in women than in men. CN is usually detected incidentally. In our case report, we presented a 55 year old male patient with pathological and radiological images with cystic nephroma who was operated for right renal mass found after hematuria.

Keywords: Cystic nephroma, cystic renal disease, elderly patient, male patient

Giriş

Kistik nefroma (KN), nadir görülen, genellikle insidental olarak saptanan böbreğin benign lezyonudur. Multikistik nefroma (MN) olarak bilinir. Yavaş büyüyen bir tümördür. Epitelial ve stromal elemanlardan oluşur. İlk kez 1892 yılında Edmunds (1) tarafından tanımlanmıştır. Çocukluk çağında 2-3 yaş arası erkek çocuklarda daha fazla görülürken 4. ve 5. dekatlarda kadınlarda 8 kat daha fazla görülür (2). Çocuklar genellikle abdominal kitle şikayeti ile başvururken, yetişkinler karın şişkinliği, lomber ağrı, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu veya hematüri ile semptomatik hale gelebilir (3). KN'nin böbrekte kitle ile karşımıza çıkabilecek benign ve malign diğer lezyonlardan ayırt edilmesi önemli olmakla birlikte KN'yi yetişkinlerde kistik renal hücreli karsinomdan (KRHK) veya çocuklardaki Wilms tümöründen radyolojik olarak ayırt etmek mümkün değildir (4). Erişkin erkeklerde daha nadir görülmesi ve ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması amacıyla kliniğimize hematüri ile başvuran, radikal nefrektomi sonrası patolojik olarak KN tanısı konulan 55 yaşındaki erkek hasta literatür eşliğinde sunuldu.

Olgu Sunumu

Yeni başlayan makroskopik hematüri şikayetiyle kliniğimize başvuran 55 yaşında erkek hastanın yapılan ultrasonografisinde (USG) sağ böbrekte 9*8 santimetrelilik KRHK'li düşündürür lezyon tespit edildi. Bunun üzerine yapılan tüm batın manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde sağ böbrekte kolonu anteriora

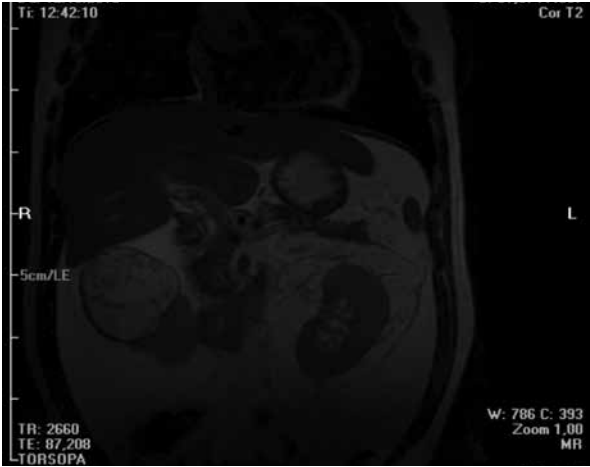
doğru deplase eden 9*7*7,8 cm boyutlarında T1 sekansında hipointens, T2 sekansında hiperintens içerisinde çok sayıda en kalın yerinde 6 mm'ye ulaşan septalar bulunduran ve kontrast madde sonrası septa ve duvarlarından boyanan bosniak tip 3 kist mevcut olup KRHK'den ayırt edilemeyen kitle saptandı (Resim 1a, 1b).

Hastaya sağ laparoskopik radikal nefrektomi uygulandı. Patoloji spesmeni makroskopik olarak böbrek orta kesiminde subkapsüler ve kısmen medullar alanı kaplayan, iyi sınırlı, kesit yüzeyi multikistik yapıda 8*8*7,5 cm boyutlarında tümöral kitle olarak raporlandı (Resim 2).

Mikroskopik olarak stroma çoğu alanda hipersellüler, yer yer hiposellüler hyalinize görünümde ve tübül ile kistler basıklaşmış tek sıra epitel veya hobnail epitelle döşeliydi (Resim 3a, 3b). Epitelial komponent; vimentin ve alfa metilglial koasmasmaraz (AMACR) ile pozitif boyandı. sitokeratin 7 (CK7), kümelenmiş antikor 10 (CD10), estrogen reseptör (ER), progesteron reseptör (PR) ile boyanma olmadı. Stromal komponent; ER, PR ve vimentin ile pozitif boyandı (Resim 3c). AMACR, CD10 ve CK7 ile boyanma olmadı. Böylece KN tanısına ulaşıldı.

Tartışma

KN benign karakterli genellikle büyük, iyi sınırlı kapsülü olan, invazyon yapmayan ve birbiriyle bağlantısı olmayan içi sıvı dolu loküllerden oluşan bir böbrek tümörüdür. Edmunds (1) ilk olarak 1892'de kistik adenom olgusunu rapor etmiştir. MN'nin tanısal histolojik kriterleri ilk kez 1951 yılında Powell ve ark. (5) tarafından tanımlanmıştır. Boggs ve Kimmelstiel tarafından



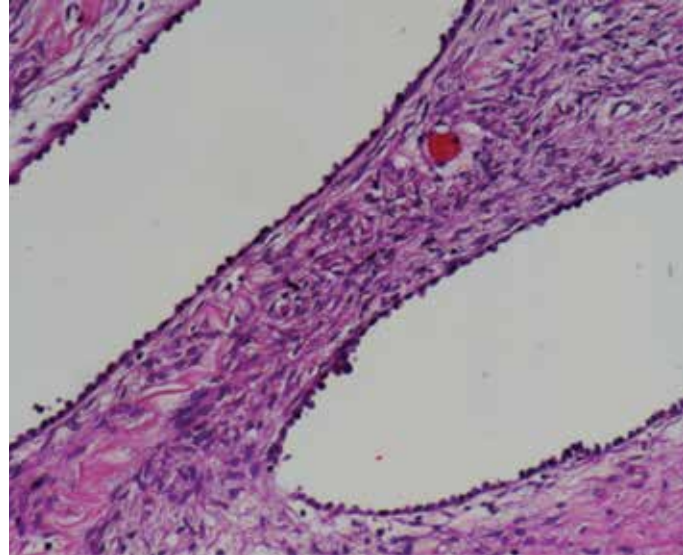
Resim 1a. Sağ böbrekte kolonu anteriora doğru deplase eden 9*7*7,8 cm boyutlarında kistik kitle - manyetik rezonans görüntüleme



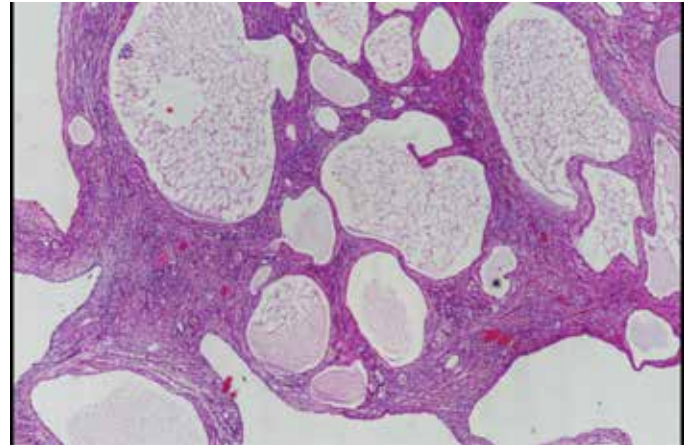
Resim 1b. En kalın yerinde 6 mm'ye ulaşan septalar bulunduran bosniak tip 3 kist - manyetik rezonans görüntüleme



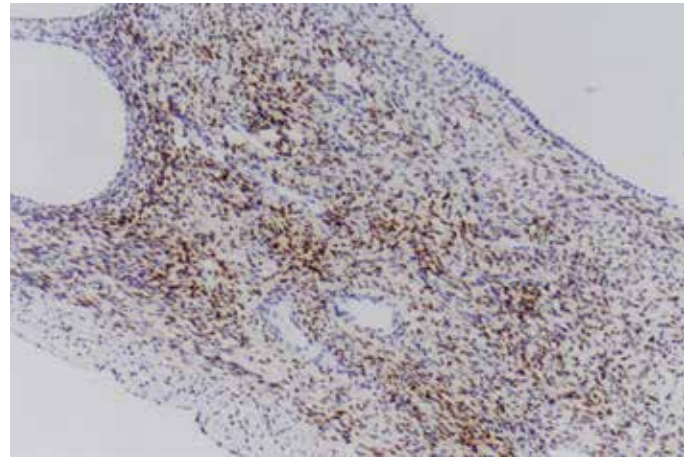
Resim 2. Böbrek kapsülüne bitişik, iyi sınırlı multiloküle kistik kitle



Resim 3a. Kistleri döşeyen hobnail epitel görülüyor (hematoksilen eosin, 20x10)



Resim 3b. Kist ve tübüllerden meydana gelen epitelyal komponent ve ara alanları dolduran hipersellüler stromal komponent görülüyor (hematoksilen eosin 4x10)



Resim 3c. İğsi stromal hücrelerde immünohistokimyasal olarak progesteron reseptörü ekspresyonu

modifiye edilen histolojik kriterler 1989 yılında Joshi ve Beckwith (6) tarafından yeniden gözden geçirildi. Buna göre MN'nin tanısal histolojik kriterleri şu şekilde düzenlendi:

- MN çok sayıda kist ve bunların septalarından oluşur,
- Lezyon ayrı, iyi sınırlı bir kitledir,
- Solid komponent içermez, yalnız septalarda kitlenin solid kısmı olabilir,
- Kist epiteli basıklaşmış, küboidaldir ve "hobnail" hücreler içerir,
- Septalar içerisinde iyi diferansiye matür tübüller bulunabilir.

Az diferansiye dokular ve blastemal elemanlar bulunmaz, eğer varsa kistik parsiyel diferansiye nefroblastoma olarak adlandırılmalıdır.

Erişkin MN olgularının böbreğin diğer kitlelerinden özellikle malign kitlelerinden ayrımı yapılmalıdır. MN sıklıkla multiloküler KRHK ile karışır (7). Sunduğumuz olguda da yapılan USG ve MR yorumu KRHK lehinedir. Ayrıca hastanın hematürisinin de olması malign oluşumları ön planda düşünmemizi gerektirmiştir. Erişkin olgularda MN'nin böbreğe sınırlı bir lezyon olması ve cerrahi sonrası kür sağlanması nedeniyle bu durumu tanımanın prognostik önemi vardır. Ancak literatürde radikal cerrahi yapılmayan hastaların takiplerinde nüks gelişen olgular bildirilmiştir (8).

Radyolojik olarak pre-operatif ayırım yapabilmek mümkün olmadığı için histopatolojik tanı gerekmektedir. Histolojik olarak KN'ler kalın fibroz psödo- kapsülle iyi kapsüle edilmiştir ve yassı kuboidal ve hobnail epitelle döşenmiş kistleri kapsar. Stromal içerik yoğun paucisellüler kollojenden over stromasına çok benzeyen işsi hücrelerin belirgin sellüler demetlerine kadar değişir (9). İmmüno-histokimyasal çalışmalarla stromal içeriğin sıklıkla CD10, kalretinin, inhibin, östrojen ve progesteron reseptörleri ile pozitif boyandığı epitelyal komponentin ise sitokeratine afinitesi ortaya çıkarılmıştır (10).

Hastalığın patolojik inceleme olmadan kesin tanısının konulmasının mümkün olmadığı göz önüne alındığında kitlenin veya kitleyle birlikte böbreğin alınması hem tanı koymayı hem de küratif tedaviyi sağladığı için total eksizyon önceliklidir. Nadir de olsa nüks gelişme olasılığını barındırdığı için (11) eksizyon sonrası hastaların rutin takibinin yapılması uygundur.

Hastamız operasyon sonrası takibe alındı ve 5 aydır sorunsuz bir şekilde takip edilmektedir.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Mustafa Murat Aydos, Abdullah Erdoğan, Murat Şambel, Konsept: Mustafa Murat Aydos, Abdullah Erdoğan, Dizayn: Mustafa Murat Aydos, Abdullah Erdoğan, Veri Toplama veya İşleme: Noyan Can Akdur, Analiz veya Yorumlama: Murat Şambel, Metin Kılıç, Literatür Arama: Sedat Öner, Metin Kılıç, Yazan: Abdullah Erdoğan.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir

Kaynaklar

1. Edmunds W. Cystic adenoma of kidney. Trans Pathol Soc 1892;43:89-90.
2. Madewell JE, Goldman SM, Davis CJ, et al. Multilocular cystic nephroma: a radiographic-pathologic correlation of 58 patients. Radiology 1983;146:309-321.
3. Bisceglia M, Galliani CA, Senger C, et al. Renal cystic diseases: a review. Adv Anat Pathol 2006;13:26-56.
4. Vujanic GM, Jenney ME, Adams H, Meyrick SM. Juxtaposed cystic nephroma and Wilms' tumor. Pediatr Dev Pathol 2000;3:91-94.
5. Powell T, Shackman R, Johnson HD. Multilocular cysts of the kidney. Br J Urol 1951;23:142-152.
6. Joshi VV, Beckwith JB. Multilocular cyst of the kidney (cystic nephroma) and cystic, partially differentiated nephroblastoma. Terminology and criteria for diagnosis. Cancer 1989;64:466-479.
7. Duda-Szymanska J, Kaczmarek J, Papierz W. Cystic nephroma in adults. A report of two cases and review of the literature. Pol J Pathol 2005;56:93-96.
8. Ferrer FA, McKenna PH. Partial nephrectomy in a metachronous multilocular cyst of the kidney (cystic nephroma). J Urol 1994;151:1358-1360.
9. Tamboli P, Ro JY, Amin MB, et al. Benign tumors and tumor-like lesions of the adult kidney. Part II: Benign mesenchymal and mixed neoplasms, and tumor-like lesions. Adv Anat Pathol 2000;7:47-66.
10. Turbina J, Amin MB, Humphrey PA, et al. Cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of kidney: a detailed clinicopathologic analysis of 34 cases and proposal for renal epithelial and stromal tumor (REST) as a unifying term. Am J Surg Pathol 2007;31:489-450
11. Michael LR, Robert CS. Pediatrik Ürolojik Onkoloji. İçinde: Louis RK, Andrew CN, Alan WP, Craig AP, editörler. Campbell-Walsh Üroloji. Güneş tıp kitapevi; 2014. p. 3696-3730.