

ÜRÖNKOLOJİ

bülteni

BULLETIN OF UROONCOLOGY

galenos
yayınevi

ÜRÖNKOLOJİ
DERNEĞİ - 1999



Aralık / December

2016

Cilt/Volume

15(4)

Yayın Kurulu / Editorial Board

**Sahibi / Owner Üroonkoloji Derneği adına /
Behalf of Society Urooncology**

Dr. Sümer Baltacı

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

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Dr. Murat Koşan

Başkent Üniversitesi Hastanesi, Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi, Üroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Editör / Editor

Dr. Murat Koşan

Başkent Üniversitesi Hastanesi, Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi, Üroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
E-posta: muratkosan@yahoo.com

Editör Yardımcıları / Associate Editor

Dr. Ender Özden

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
E-posta: ozdenme@yahoo.com

Dr. Barış Kuzgunbay

Başkent Üniversitesi Hastanesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana, Türkiye
E-posta: kuzgunbay33@yahoo.com

Yayın Kurulu

Dr. Süleyman Ataus

Forté Üroloji Merkezi, İstanbul, Türkiye

Dr. Per-Anders Abrahamsson

Malmö Üniversite Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, Malmö, İsveç

Dr. Turgut Alkibay

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

Dr. Muammer Altok

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Dr. Haluk Akpınar

Florence Nightingale Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Dr. Gerald L. Andriole

Washington Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ürolojik Cerrahi Anabilim Dalı, Washington, ABD

Dr. Güven Aslan

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

Dr. Süleyman Ataus

Forté Üroloji Merkezi, İstanbul, Türkiye

Dr. Sümer Baltacı

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

Dr. Yıldırım Bayazıt

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

Dr. Dilek Ertoy Baydar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dr. Yaşar Bedük

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

Dr. Cenk Yücel Bilenf

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

Dr. Kamil Çam

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

Dr. Emin Darendeliler

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Dr. Sinan Ekici

Hisar Intercontinental Hastanesi, Onkolojik Bilimler Merkezi, İstanbul, Türkiye

Dr. Saadettin Eskiçorapçı

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

Dr. Aziz Karaoğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Dr. Eric Klein

Cleveland Kliniği, Üroonkoloji Bölümü, Ohio, ABD

Dr. Ömer Küçük

Atlanta Emory Üniversitesi, Winship Kanser Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Atlanta, Gürcistan

E-posta: omer.kucuk@emory.edu

Dr. Viraj Master

Atlanta Emory Üniversitesi, Winship Kanser Enstitüsü, Üroloji Bölümü, Atlanta, Gürcistan

Dr. Nil Molinas Mandel

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Dr. Uğur Mungan

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

Dr. Necmettin Aydın Mungan

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

E-posta: anmungan@yahoo.com

Dr. Talha Müezzinoğlu

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

Dr. Can Öbek

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Taksim Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: canobek@yahoo.com

Dr. Haluk Özen

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

Dr. Hakan Özkardaş

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

Dr. Tefik Sinan Sözen

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

Dr. Feridun Şengör

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Dr. Yılören Tanıdır

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Dr. Zühtü Tansuğ

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

Dr. Ali Tekin

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

Dr. Mahmut Gökhan Toktaş

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Dr. Levent Türkeri

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

Dr. Robert Uzzo

Fox Chase Kanser Merkezi, Cerrahi Onkoloji Bölümü, Philadelphia, ABD

Dr. Cemil Uygun

Gebze Anadolu Sağlık Merkezi, Üroloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye

Dr. Deniz Yalman

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Dr. Özgür Yayıcıoğlu

Başkent Üniversitesi Hastanesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana, Türkiye

Dr. Kutsal Yörükoğlu

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

Dr. Ferruh Zorlu

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

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

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

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

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

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

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

Yayınevi / Publishing House

Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 621 99 25 Faks: +90 212 621 99 27 E-posta: info@galenos.com.tr
Baskı: Özgün Ofset Ticaret Ltd. Şti.
Yeşilce Mah. Aytekin Sk. No: 21 34418 4. Levent / İSTANBUL
Baskı Tarihi: Ekim 2016 Yayın Türü: Yerel Süreli Yayın ISSN 2147-2270



Bülten Hakkında

Üroonkoloji Bülteni, Üroonkoloji Derneği'nin süreli yayın organıdır., üç ayda bir (Mart, Haziran, Eylül ve Aralık) yayınlanan bağımsız, uluslararası hakemli bir dergidir.

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.

Dergi yazarların emekleri ile ortaya çıkan eserlere daha yoğun erişimi sağlamak amacıyla önde gelen indekslere kısa sürede girmeyi planlamaktadır.

Üroonkoloji Bülteni yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

Yazıların bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir.

Üroonkoloji Bülteni Emerging Sources Citation Index (ESCI), EBSCO, CINAHL Complete Database, Research Bib-Academic Resource Index, ProQuest, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini'nde indekslenmektedir.

Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık erişim, (hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün), internet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabılır, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olmasıdır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

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 adresinden ulaşılabilir.

Üroonkoloji Bülteni Editörlüğü

Adres: 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 Baltacı

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

Bu eser Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

About us Bulletin

Bulletin of Urooncology is the periodical publishing organ of Urooncology Association. The journal is an independent, peer-reviewed, international, published quarterly in March, June, September and December.

The journal 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.

In order to increase the access to the manuscripts, it is planned to be in the leading indices in a short time.

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

The scientific responsibility of the manuscripts belongs to the authors.

Bulletin of Urooncology is indexed in Emerging Sources Citation Index (ESCI), EBSCO, CINAHL Complete Database, Research Bib-Academic Resource Index, ProQuest, Turk Medline and Turkiye Citation Index.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>. By "open access" to [peer-reviewed research literature], we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

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 Bulletin of Urooncology. 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.

Editorial Office of Bulletin of Urooncology

Address: 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 Baltacı 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

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

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 orijinal araştırma makaleleri, derlemeler, editör görüşleri ve olgu sunumları yazılarının yayınlandığı "çift-kör" danışmanlık (peer-review) ilkelerine dayanan uluslararası bir dergidir.

Üroonkoloji Bülteni'nde makale başvuru ücreti veya makale işlem ücreti uygulamamaktadır. Yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık da ödenmez.

Dergiye gönderilen yazıların başka bir Türkçe veya 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.

Üroonkoloji Bülteni'nin uluslararası indekslerde ve veritabanında, İngilizce adı "Bulletin of Urooncology"dir ve kaynaklarda belirtilirken "Bull Urooncol" kısaltması ile belirtilmelidir.

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 Katkıları, 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.

Üroonkoloji Bülteni'nde yayınlanmak amacıyla gönderilen ve Etik Kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve 2013'de gözden geçirilmiş Helsinki Bildirisi'ne uygun Etik Kurul Onay Raporu gereklidir (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/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 mutlaka (etik onay numarası ile birlikte) belirtilmelidir. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

Olgu sunumlarında hastanın kimliği saklı kalacak şekilde hastalardan "Bilgilendirilmiş onam" (informed consent) alınmalıdır.

Değerlendirme sürecinde gerek görülürse editör tarafından Etik Kurul onayının bir örneği yazarlardan istenebilir.

Yazılar değerlendirme sürecinde aşırma, yanılma ve kopya yayın açısından denetlenerek ve etik dışı durumların tespit edilmesi halinde Committee on Publication Ethics (COPE) kuralları çerçevesinde yaptırımlar uygulanacaktır. Makaleler yayınlanmadan önce intihal programı olan iThenticate ile taranmaktadır.

2. Makele Başvurusu

Yazarlar makale gönderimlerini derginin online makale kabul sistemi üzerinden yaparlar (<http://www.uroonkolojibulteni.com>). Bütün başvurularda Yazarlık Katkıları, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu doldurularak gönderilmelidir. 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 firmalarının yapıldığı dipnot olarak bildirilmelidir. Yayına kabul edilmeyen yazılar, sanatsal resimler hariç yazarlara geriye yollanmaz.

3. Hakem Değerlendirmesi

Üroonkoloji Bülteni bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yayın organıdır. Editör yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör ve editör yardımcılar 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 yurtiçinden veya yurtdışından bağımsız hakemler de belirlenebilir. Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile editör, editör yardımcılarını, düzeltme yapmalarını kabul etmiş sayılırlar.

4. 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:

- (1) Makaledeki çalışmanın, planlama, fikir, yöntem aşamalarında veya çalışmanın yürütülmesinde görev almalı.
- (2) Makalenin yazım aşamasında herhangi bir düzeyde katkısı olmalıdır.
- (3) Makalenin son halini kabul etmelidir.

Yayın, direkt ya da indirekt ticari bağlantı içeriyorsa veya çalışmaya materyal desteği veren bir kuruluş varsa, yazarlar kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vs. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ya da var ise nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında belirtmek zorundadır.

Yazarlara Bilgi

İncelemeye sunulan araştırmada olası bir bilimsel hata, etik ihlal şüphesi veya iddiasıyla karşılaşırsa, bu dergi verilen yazıyı destek kuruluşların veya diğer yetkililerin soruşturmasına sunma hakkını saklı tutar. Bu dergi sorunun düzgün biçimde takip edilmesi sorumluluğunu kabul eder ancak gerçek soruşturmayı veya hatalar hakkında karar verme yetkisini üstlenmez.

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 İnvaziv 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; Systéme 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).

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.

5. 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 yayınlar.

Makale, 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) Öz ve Anahtar Kelimeler (Türkçe ve İngilizce)
- 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 belirtilmelidir.

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. Özet bölümü, "Öz" başlığı ile yazılmalıdır),
- Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler,
- Giriş,
- Gereç ve Yöntem/Hastalar ve Yöntem,
- Bulgular,
- Tartışma,
- Çalışmanın Kısıtlılıkları,
- Sonuç
- 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.

Araştırma makalelerinin hazırlığı, sistematik derleme, meta-analizleri ve sunumu ise uluslararası kılavuzlara uygun olmalıdır:

Araştırma makalelerinin hazırlığında sistematik derlemeler ve meta analizler için aşağıdaki tasarım kılavuzları: Randomize çalışmalar için; CONSORT (Moher D, Schultz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. JAMA 2001; 285:1987-91) (<http://www.consort-statement.org/>).

Sistematik derleme ve meta-analizlerin raporlamaları için; PRISMA (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097) (<http://www.prisma-statement.org/>).

Tanısal değerli çalışmalar için; STARD (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al, for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Ann Intern Med 2003;138:40-4) (<http://www.stard-statement.org/>).

Gözlemsel çalışmalar için; STROBE (<http://www.strobe-statement.org/>).

Meta-analizleri ve gözlemsel çalışmaların sistematik derlemeleri için; MOOSE (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting "Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology" (MOOSE) group. JAMA 2000;283:2008-12).

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.

Yazarlara Bilgi

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.

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

Derleme metni: Metin başlıklar ve konularla ilgili paragraflar içerir. Her bir başlık en az bir hükme 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 şeklinde 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. Editöryal 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) tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

6. 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 (keywords) 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 elde edilen değerler olumlu ve olumsuz yönleriyle tartışılmalı, literatür ile karşılaştırılmalıdır. Çalışmanın

Yazarlara Bilgi

kısıtlılıkları bölümünde çalışma sürecinde yapılamayanlar ile sınırları ifade edilmeli ve gelecek çalışmalara ilişkin öneriler sunulmalıdır. Sonuç bölümünde çalışmadan elde edilen sonuç, bir ya da iki paragraf halinde 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. Dört ya da daha az sayıda yazar adı varsa tüm yazarların isimleri belirtilmelidir. Dört yazardan fazla ise ilk üç yazar adı ve sonrasında "et al" eklenerek sıralanabilir. 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.

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: Editör A, Editör B, Editör C, eds. Kitabın adı. Kaçınca baskı olduğu. Yayımlanma yeri: Yayınevi; 2011. s. sayfa(lar).

Kaynak yazımı için örnekler:

Dergi Yazıları

Dergi: 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, McDougle 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. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and

Management içinde. 2nd Ed. New York: Raven Press; 1995. p. 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. Özelliği olan bir yazıda dörtten daha fazla şekil/tablo olması gerekiyorsa 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 yayınevi 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 (piksel 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.

7. 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.

YAZIŞMA

Üroonkoloji Bülteni,

Baş Editör, Prof. Dr. Murat Koşan

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

Telefon: +90 216 594 52 85 Faks: +90 216 594 57 99

E-posta: muratkosan@yahoo.com

Instructions to Author

1. General Information

Bulletin of Urooncology 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. Bulletin of Urooncology is indexed by several international databases and the journal commits to rigorous peer review. Bulletin of Urooncology does not charge any article submission or processing charges. Also manuscript writers are not paid by any means for their manuscripts.

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.

In the international index and databases, the name of the journal has been registered as Bulletin of Urooncology and it should be abbreviated as "Bull Urooncol" when referenced.

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. 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 2013 (<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" (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>) with the approval (including approval number) 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 regarding Committee on Publication Ethics (COPE) rules. We use iThenticate to screen all submissions for plagiarism before publication.

2. Manuscript Submission

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. If you are unable to successfully upload the files please contact the editorial office by e-mail or through online submission system. The names of the institutions, organizations or pharmaceutical companies that funded or provided material support for the research work even in form of partial support, should be declared and acknowledged in the footnote of the article. Rejected manuscripts are not sent back to the authors except for art work

3. Peer-Review Process

Bulletin of Urooncology is an independent international journal based on double-blind peer-review principles. 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.

4. Editorial Policies

Scientific Responsibility

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

Instructions to Author

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.

If the article includes any direct or indirect commercial links or if any institution provided material support to the study, authors must state in the cover letter that they have no relationship with the commercial product, drug, pharmaceutical company, etc. concerned; or specify the type of relationship (consultant, other agreements), if any.

In case of any suspicion or claim regarding scientific shortcomings or ethical infringement, the Journal reserves the right to submit the manuscript to the supporting institutions or other authorities for investigation. The Journal accepts the responsibility of initiating action but does not undertake any responsibility for an actual investigation or any power of decision.

Abbreviations

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 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.

5. Categories of Articles

Bulletin of Urooncology 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:

- 1) Title,
- 2) Abstract and key words (Turkish and English),
- 3) Main text,
- 4) Acknowledgements (optional),
- 5) References,
- 6) 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)

- Keywords [List 3-5 key words using Medical Subjects Headings (MeSH)]

Introduction

- Materials and Methods/Patients and Methods

- Results

- Discussion

- Study Limitations

- Conclusion

- Acknowledgements

- References

- Tables/Figures

Preparation of research articles, systematic reviews and meta-analyses must comply with study design guidelines:

CONSORT statement for randomized controlled trials (Moher D, Schultz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. JAMA 2001; 285: 1987-91) (<http://www.consort-statement.org/>);

PRISMA statement of preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group.

Intructions to Author

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097. (<http://www.prisma-statement.org/>);

STARD checklist for the reporting of studies of diagnostic accuracy (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al., for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Ann Intern Med 2003;138:40-4.) (<http://www.stard-statement.org/>);

STROBE statement, a checklist of items that should be included in reports of observational studies (<http://www.strobe-statement.org/>);

MOOSE guidelines for meta-analysis and systemic reviews of observational studies (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA 2000; 283: 2008-12).

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)

- Keywords [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 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;

- Keywords [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. Editoial board and Turkish Society of Urooncology executive committe 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 that 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.

6. 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.

A. 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.

Intructions to Author

B. Abstract and Keywords

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 keywords. English keywords should be provided from Medical Subject Headings (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

C. 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.

Study Limitations: Limitations of the study should be discussed. In addition, an evaluation of the implications of the obtained findings/results for future research should be outlined.

Conclusion: The conclusion of the study should be highlighted.

D. 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.

E. References

The author is responsible for the accuracy of references. Cite references in the text with numbers in parentheses. All authors should be listed if four or fewer, otherwise list the first three authors and add the et al. 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).

Examples for writing references;

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

Example:

Journal: 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, Eds. Book title. Edition, City: Publisher; Year. p. 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. p. 295-330.

F. 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).

7. 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.

CORRESPONDENCE

Bulletin of Urooncology

Editor-in-Chief, PhD, MD, Murat Koşan

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

Phone: +90 216 594 52 85 Fax: +90 216 594 57 99

E-mail: muratkosan@yahoo.com

İçindekiler/Contents

Orijinal Makaleler / Original Articles

- 129 Adrenalektomi Yapılan Hastaların Klinik, Onkolojik, Fonksiyonel ve Cerrahi Sonuçları**
The Clinical, Oncological, Functional and Surgical Outcomes of Patients Who Underwent Adrenalectomy
Dr. Ünsal Eroğlu, Dr. Murat Yavuz Koparal, Dr. İyimser Üre, Dr. Serhat Çetin, Dr. Ender Cem Bulut, Dr. Cenk Acar, Dr. Tefvik Sinan Sözen
- 136 Parsiyel Nefrektomi Yapılan Renal Kanser Olgularında Yalancı Kapsül Varlığı ve Kalınlığı**
The Presence and Thickness of Pseudocapsule after Partial Nephrectomy in Renal Cell Carcinoma
Dr. Fehmi Narter, Dr. Fatih Tarhan, Dr. Emre Çamur, Dr. Şükran Sarıkaya, Dr. Kayhan Başak, Dr. Murat Tuncer, Dr. İstem Köse, Dr. Aydın Özgül
- 140 Açık Parsiyel Nefrektomide Politetrafloroetilen Teflon Felt Kullanımı**
Use of a Polytetrafluoroethylene Teflon Felt During Partial Nephrectomy
Dr. Güven Aslan, Dr. Ahmet Cihan, Dr. Önder Çınar, Dr. Ömer Demir, Dr. Aykut Kefi, Dr. İlhan Çelebi
- 144 Immunohistochemical Study of Cyclooxygenase-2 Expression in Prostate Carcinoma: It's Relation with Apoptosis and Angiogenesis**
İmmünohistokimyasal Çalışma ile Prostat Karsinomunda Siklooksijenaz-2 Ekspresyonunun: Apoptozis ve Anjiyogenezis ile İlişkisi
Emine Kılıç Bağır MD, Arbil Açıkalın MD, Volkan İzol MD, Gülşah Şeydaoğlu MD, Şeyda Erdoğan MD
- 148 D'Amico Düşük-Risk ve Orta-Risk Grubundaki Hastalarda Evre ve Derece Yükselmesi ile İlişkili Preoperatif Faktörler**
Preoperative Factors Related to Stage and Grade Increase in D'Amico Low-Risk and Intermediate-Risk Group Patients
Dr. Serdar Çelik, Dr. Ozan Bozkurt, Dr. Ömer Demir, Dr. Burçin Tuna, Dr. Kutsal Yörükoğlu, Dr. Güven Aslan

Derlemeler / Review

- 154 Ürotelyal Kanserler için Risk Faktörleri**
Risk Factors for Urothelial Cancers
Dr. Ümit Gül, Dr. Barış Kuzgunbay
- 159 Prostat Kanserinde Ürolog için Bilgiler: Ga-68-Prostat Spesifik Membran Antijen Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi Sintigrafisi**
Information about Prostate Cancer for Urologist: Ga-68 Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scintigraphy
Dr. Levent Kabasakal
- 163 Prostat Kanserinde Aktif İzlem: Endikasyonlar Genişleyebilir mi?**
Active Surveillance in Prostate Cancer: Can We Expand the Indications?
Dr. Hacı Murat Akgül, Dr. Asgar Garayev, Dr. İlker Tinay

Olgu Sunumları / Case Reports

- 167 Erkeklerde Mesane Leiomyomu: İki Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi**
Bladder Leiomyoma in Men: Report of Two Cases and Review of the Literature
Dr. Özgür Çakmak, Uzm. Hem. Sevgi Vermişli, Dr. Okan Nabi Yalbuzağ, Dr. Dudu Solakoğlu Kahraman, Dr. Samir Abdullazade
- 170 Bellini Kanal Karsinomu: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi**
Bellini Duct Carcinoma: Case Report and Review of the Literature
Dr. Gökçe Dünder, Dr. Esat Korđalı

Index

- 2016 Referee Index / 2016 Hakem Dizini
2016 Subject Index / 2016 Konu Dizini
2016 Author Index / 2016 Yazar Dizini



Adrenalektomi Yapılan Hastaların Klinik, Onkolojik, Fonksiyonel ve Cerrahi Sonuçları

The Clinical, Oncological, Functional and Surgical Outcomes of Patients Who Underwent Adrenalectomy

Dr. Ünsal Eroğlu¹, Dr. Murat Yavuz Koparal¹, Dr. İyimser Üre², Dr. Serhat Çetin¹, Dr. Ender Cem Bulut¹, Dr. Cenk Acar³, Dr. Tevfik Sinan Sözen¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

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

³Özel Eryaman Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Adrenal kitleler sıklıkla benign, nadir olarak malign olmaktadır. Hormonal olarak fonksiyonel ve non-fonksiyonel olabilirler. Bu kitlelerin tedavisi açık ve laparoskopik adrenalektomi ile küratif olarak yapılabilir. Çalışmamızın amacı kliniğimizde adrenalektomi yapılmış hastaların klinik, onkolojik, fonksiyonel ve cerrahi sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2005 – Haziran 2015 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Üroloji Kliniği'nde adrenalektomi yapılmış 88 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, radyolojik tanı yöntemleri, başvuru semptomları, idrar ve serum laboratuvar bulguları değerlendirildi. Hastaların kitle boyutları, operasyon tipleri, eksize edilen kitlelerin histopatolojik tanıları, vücut kitle indeksleri (VKI), American Society of Anesthesiologists (ASA) (Amerikan Anesteziyologlar Derneği) fiziksel durum sınıflandırma skorları, kanama miktarları, operasyon ve hospitalizasyon süreleri ile perioperatif komplikasyon ve kan transfüzyon verileri kaydedildi. Bu parametreler ile benign - malign kitleleri olan hasta grubu ve non-fonksiyonel – fonksiyonel kitleleri olan hasta grubu arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Endokrinolojik değerlendirmesi yapılan 88 hasta içerisinde, 59 (%67) hastanın fonksiyonel ve 29 (%33) hastanın non-fonksiyonel kitle olduğu saptandı. Yirmi (%22,7) hastada açık transabdominal adrenalektomi ve 68 (%77,3) hastada laparoskopik adrenalektomi tercih edildi. Histopatolojik değerlendirme sonucunda 79 (%89,7) hastada benign ve dokuz (%10,3) hastada malign kitle olduğu saptandı. Kanama miktarı ve kitle boyutu, malign kitleli olan hasta grubunda ve fonksiyonel kitleli olan hasta grubunda anlamlı olarak fazla bulundu (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,002$; $p=0,007$ ve $p=0,004$). Malign kitleli olan hasta grubunda operasyon ve ameliyat süresinin anlamlı olarak daha uzun; perioperatif komplikasyonların ve kan transfüzyon ihtiyacının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,003$; $p=0,027$ ve $p=0,001$). ASA skoru ve VKI'nin, adrenal kitle patolojisi ve fonksiyonel durumu ile anlamlı ilişkisi saptanmadı.

Sonuç: Adrenal kitle saptanan hastalarda mutlaka hormonal değerlendirme yapılmalıdır. Cerrahi yöntemle kitlenin boyutu, malignite varlığı ve hastanın eşlik eden komorbiditelerine göre karar verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Adrenal kitle, adrenalektomi, laparoskopi

Summary

Objective: Adrenal masses are often benign and rarely malignant. They may be also hormonally functional or non-functional. It is possible to treat these masses curatively with open and laparoscopic adrenalectomy. The aim of this study is to analyse the clinical, functional, oncological and surgical outcomes of patients who underwent adrenalectomy in our clinic.

Materials and Methods: A total of 88 files of patients patient, who underwent open and laparoscopic adrenalectomy between January 2005 and June 2015 in Urology Clinic of Gazi University, were evaluated retrospectively. Patients were evaluated in terms of their age, gender, radiological diagnostic techniques, initial symptoms and laboratory findings of serum and urine. The data of mass sizes, operation types, histopathological results of excised masses, body-mass index (BMI), American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status classification score, bleeding amounts, the duration of operation and hospitalization, perioperative complications and blood transfusion rates of patients were recorded. The relationship between these parameters both in patients with functional and non-functional masses and in patients with benign and malignant masses were statistically evaluated.

Results: A total of 88 patients with adrenal masses were endocrinologically evaluated. Fifty nine (67%) patients had functional masses and 29 (33%) patients had non-functional masses. Open transabdominal adrenalectomy and laparoscopic adrenalectomy were performed in 20 (22.7%) and 68 (77.3%) patients, respectively. According to the results of histopathological evaluation, benign and malignant masses were determined in 79 (89.7%) and nine (10.3%) patients, respectively. Bleeding amount and mass size were significantly higher in patients with malignant masses and in patients with functional masses ($p=0.003$ and $p=0.002$; $p=0.007$ and $p=0.004$, respectively). The duration of operation and hospitalization were significantly longer, and peri-operative complication and blood transfusion rates were significantly higher in patients with malignant masses ($p=0.006$ and $p=0.003$; $p=0.027$ and $p=0.001$, respectively). Neither functionality nor pathology of adrenal masses had a statistically significant relationship with ASA score and BMI.

Conclusion: Hormonal assessment is certainly required in patients with adrenal masses. The decision of surgical method should be based on tumor size of the patient, and as well as the presence of malignancy and concomitant comorbidities.

Keywords: Adrenal mass, adrenalectomy, laparoscopy

Giriş

Ürolojik pratikte adrenal patolojiler genellikle yeni tanı almış adrenal kitlesi olanların danışılması veya insidental olarak adrenal kitlenin saptanması şeklindedir. Adrenal kitleler malignite riski taşıyan patolojiler olup, çok farklı klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerle karşımıza çıkabilmektedir. Günümüzde yüksek teknolojiye sahip radyolojik tanı yöntemlerinin kullanıma sunulması ve tanısız testlerin gelişmesi ile adrenal kitlelerinin saptanmasında önemli oranda artış görülmektedir (1,2).

Adrenal kitleler hormon salgılayan fonksiyonel kitleler olabilirler ve klinik bulgu verdikleri için araştırma esnasında ortaya çıkabilirler. Adrenal kitlelerde cerrahi yaklaşım belirlenirken mevcut patolojinin (kanser, kanama, salgılayıcı nodül) oluşturduğu anatomik değişiklikler, nodüllerin yol açtığı salgısal değişimler ve kitlenin yerleşimi önemli yer tutar.

Cerrahi tedavi fonksiyonel ya da malign olduğu düşünülen lezyonlara açık veya laparoskopik olarak uygulanabilmektedir. Günümüzde abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri ile saptanan non-fonksiyonel 4 cm ve üzerindeki lezyonlarda da adrenalektomi yapılması önerilmektedir (3).

Bu çalışmada, 2005-2015 yılları arasında kliniğimizde böbrek üstü bezinde kitle tespit edilen ve ameliyat edilen 88 hastanın demografik verileri, kitlelerin fonksiyonel durumları, kitlelerin histopatolojik tanıları ve cerrahi tedavilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2005 - Haziran 2015 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı ve Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından değerlendirilen ve adrenal kitle saptanarak cerrahi girişim uygulanan 88 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi.

Çalışmamızda etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına dair Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından verilmiş 09.09.2015 tarih, B.10.4.İSM.4.06.68.49 sayılı, 927 no'lu etik kurul onayı bulunmaktadır.

Çalışma grubumuzdaki tüm hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet) ve başvuru semptomları dosya kayıtlarından bulundu. Başvuru semptomlarından kan basıncı yüksekliği, kilo alma, çarpıntı, baş ağrısı, halsizlik, güçsüzlük, kıllanma artışı, kan şekeri yüksekliği gibi şikayetlerin varlığı araştırıldı. Ayrıca herhangi bir sebeple (karın ağrısı, solunum yolu hastalıkları vb.) başka bir tetkik yapılırken tesadüfen adrenalde kitle saptanan hastalar belirlendi.

Hastalara tanı anında uygulanan radyolojik tanı yöntemi belirlenerek sağ, sol veya bilateral adrenal kitle varlığı saptandı. Adrenalde kitle tespit edilen her hastaya, kitlelerin fonksiyonel olup olmadığını araştırmak için kan ve idrarda hormon tetkikleri yapıldı. Feokromasitoma ayırıcı tanısı için 3 günlük vanilmandelik asitten (VMA) fakir diyet sonrası 24 saatlik asitli idrarda metanefrin, normetanefrin, 5-hidroksi indol asetik asit ve VMA bakıldı. Tüm hastalara bazal (saat 08:00) serum kortizol ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeyi bakıldı. Takibinde 1 mg deksametazon süpresyon testi uygulandı. Serum ACTH ve kortizol düzeyi baskılanan hastalara Cushing sendromu dışlandığında diğer testler yapılmadı. Baskılanma olmayanlara yüksek doz deksametazon süpresyon testi yapıldı. Yine tüm

hastalarda plazma renin aktivitesi ve aldosteron-renin oranına bakıldı. Bu test sonuçlarına göre hastalar non-fonksiyonel adrenal kitlesi olanlar ve fonksiyonel adrenal kitlesi olanlar olarak iki gruba ayrıldı.

Fonksiyonel adrenal kitle saptanan hastalara preoperatif medikasyon verildi. Feokromasitoma tanılı hastalara preoperatif olarak sistolik arteriyel kan basıncı 130 mmHg altında ve kalp hızı <80/dakika olacak şekilde alfa-blokör (doksazosin) ve beta-blokör (metoprolol) başlandı. Ayrıca postoperatif kollapsı önlemek amacı ile hastalara preoperatif 2000 cc intravenöz sıvı verildi ve intraoperatif kan basıncı değişikliklerine karşı hazırlıklı olundu.

Hiperaldosteronizm saptanan hastalara preoperatif antihipertansif (mineralokortikoid antagonisti) başlandı. Ayrıca hastalar normokalemik olana kadar potasyum replasmanı yapıldı.

Cushing sendromu tanılı hastalara gelişebilecek akut adrenal yetmezliği önlemek amacıyla anestezi indüksiyonu ile birlikte başlamak üzere akut adrenal yetmezlik için replasman tedavisi (Addison protokolü) başlandı. Tüm hastalar aydınlatılmış onamları alındıktan sonra opere edildi.

Adrenal kitleler hormonal aktif olduğunda veya çapı >4 cm olduğunda cerrahi girişim uygulandı. Cerrahi girişim transperitoneal yolla, açık (subkostal kesi ile) ve laparoskopik olarak uygulandı.

Ameliyat ile çıkarılan adrenal kitlelerin tümünün histopatolojik tanıları tespit edildi. Hastalar kitlelerin hormonal aktivitelerine göre non-fonksiyonel - fonksiyonel kitlesi olanlar ve patolojilerine göre benign-malign kitlesi olanlar olarak gruplara ayrıldı. Gruplar

Tablo 1. Hasta ve kitle karakteristikleri

| | | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|--|-----------------------|----------|-----------|
| Cinsiyet | Erkek | 29 | 33 |
| | Kadın | 59 | 67 |
| Radyolojik görüntüleme | USG | 41 | 46,6 |
| | BT | 26 | 29,5 |
| | MRG | 21 | 23,9 |
| Taraf | Sağ | 42 | 47,7 |
| | Sol | 43 | 48,8 |
| | Bilateral | 3 | 3,4 |
| Semptom | Karın ağrısı | 21 | 23,9 |
| | Hipertansiyon | 19 | 21,6 |
| | Kilo Artışı | 13 | 14,8 |
| | Çarpıntı | 6 | 6,8 |
| | Baş ağrısı | 2 | 2,3 |
| | Halsizlik, güçsüzlük | 5 | 5,7 |
| | Kıllanma artışı | 1 | 1,1 |
| | Kan şekeri yüksekliği | 3 | 3,4 |
| Diğer belirtiler (guatr, SVO, KOAH vs.)* | 18 | 20,5 | |

*SVO: Serebrovasküler olay, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, USG: Ultrasonografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BT: Bilgisayarlı tomografi

içerisinde demografik veriler [cinsiyet, yaş, taraf, vücut kitle indeksi (VKI), ASA skoru], operasyon tipi, tümör boyutu, kanama miktarı, operasyon ve hastanede kalış süresi ile perioperatif komplikasyon ve kan transfüzyon verileri karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler bilgisayarlı istatistik programı kullanılarak elde edildi. Analizlerin elde edilmesinde ki-kare, Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis ve Student t-testi kullanıldı. İstatistiksel fark $p < 0,05$ iken anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Ameliyat edilen 88 hastanın 29'u erkek (%33), 59'u kadındı (%67). Yaş ortalaması 47,91 (Std±12,144) idi. Hastaların 41'inde ultrasonografi (USG) (%46,6), 26'sında BT

ile (%29,5) ve 21'inde MRG ile (%23,9) kitle tespit edildiği saptandı. Semptomatik ve insidental kitlelerde tanı anında ilk tercih görüntüleme yönteminin USG olduğu görüldü.

Radyolojik görüntüleme ile tespit edilen adrenal kitlelerin 42 hastada sağ tarafta (%47,7), 43 hastada sol tarafta (%48,9) ve üç hastada bilateral (%3,4) olduğu saptandı.

Kliniğimize ve endokrinoloji kliniğine başvuran hastaların başvuru şikayetleri dosya kayıtlarından araştırıldı. Buna göre en sık başvuru şikayeti olarak 21 hastada karın ağrısı (%23,9), 19 hastada hipertansiyon (%21,6) ve 13 hastada kilo alma (%14,8) olduğu görüldü (Tablo 1). Diğer nedenler ve non-spesifik karın ağrısı nedeni ile tetkik edilen hastalar, insidental saptanan adrenal kitle olarak kabul edildi ve insidentalomali hasta sayısı 40 (%45,5) idi.

Tablo 2. Fonksiyonel ve non-fonksiyonel kliniği olan hastaların cerrahi endikasyonları

| | Endikasyon | Erkek (n) | | Kadın (n) | | Toplam (n) | |
|-------------------------------------|------------------|-----------|------|-----------|------|------------|------|
| | | | % | | % | | % |
| Fonksiyonel hasta n=59 (%67) | Conn sendromu | 2 | 6,9 | 11 | 18,6 | 13 | 14,8 |
| | Cushing sendromu | 6 | 20,7 | 19 | 32,2 | 25 | 28,4 |
| | Feokromasitoma | 12 | 41,3 | 9 | 15,3 | 21 | 23,8 |
| Non-fonksiyonel hasta n=29 (%33) | >4 cm kitle | 5 | 17,2 | 19 | 32,2 | 24 | 27,3 |
| | Metastaz | 4 | 13,8 | 0 | 0 | 4 | 4,5 |
| | MEN sendromu | 0 | 0 | 1 | 1,7 | 1 | 1,1 |

MEN: Multipl endokrin neoplazi

Tablo 3. Eksize edilen kitlelerin histopatolojik dağılımı

| Patoloji | | Cerrahi Endikasyon | | | | | |
|---------------|----------------------------------|---|-----------------------|----------------------|---|--------------------|------------------|
| | | Klinik fonksiyonel eksize edilen kitle (n=61) | | | Klinik non-fonksiyonel eksize edilen kitle (n=30) | | |
| | | Cushing sendromu (n=27)* | Feokromasitoma (n=21) | Conn sendromu (n=13) | >4 cm kitle (n=25)* | MEN sendromu (n=1) | Metastaz ? (n=4) |
| Malign (n=10) | Malign feokromasitoma | | 2 | | | | |
| | Ganglionöroblastom | | | | 1 | | |
| | Renal hücreli karsinom metastazı | | | | | | 1 |
| | Adrenokortikal karsinom | | | 1 | 2 | 1 | |
| | Sarkomatoid karsinom | | | | 2 | | |
| Benign (n=81) | Adenom | 21 | 2 | 12 | 8 | | 2 |
| | Feokromasitoma | | 11 | | | | |
| | Kortikal hiperplazi | 4 | 2 | | | | 1 |
| | Kavernöz hemanjiom | | | | 2 | | |
| | AVM | | | | 2 | | |
| | Benign kist | | | | 1 | | |
| | Psödokist | | | | 2 | | |
| | Paraganglioma | | 1 | | | | |
| | Ganglionöroma | | 1 | | 1 | | |
| | Miyelolipoma | | 1 | | 3 | | |
| | Schwannom | | | | 1 | | |
| | Adrenokortikal neoplazi | 2 | | | | | |
| | Ektopik tiroit | | 1 | | | | |

AVM: Arteriyovenöz malformasyon, MEN: Multipl endokrin neoplazi, *İki hastaya bilateral adrenalektomi uygulandı, **Bir hastaya bilateral adrenalektomi uygulandı

Endokrinolojik değerlendirmeler sonucunda 59 (%67) hastanın fonksiyonel, 29 (%33) hastanın non-fonksiyonel kitlesi olduğu saptandı. Fonksiyonel gruptaki hastaların 25'inin (%42,4) Cushing sendromu, 21'inin (%35,6) feokromasitoma ve 13'ünün (%22) Conn sendromu nedeniyle; non-fonksiyonel gruptaki hastaların 24'ünün (%82,8) 4 cm'den b'uy'uk kitle, d'ord'ünün (%13,8) metastaz Ő'uphesi ve birinin (%3,4) multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromu nedeni ile opere edildiği saptandı (Tablo 2).

Hastaların 20'sinde (%22,7) açık transabdominal adrenalektomi ve 68'inde (%77,3) laparoskopik adrenalektomi tercih edildi. Fonksiyonel grupta 47 hastada laparoskopik y'ontem, 12 hastada açık y'ontem tercih edilirken; non-fonksiyonel grupta 21 hastada laparoskopik y'ontem ve sekiz hastada açık y'ontem tercih edilmiştir. Açık adrenalektomi uygulanan 'u hastada bilateral adrenalektomi yapılış olup toplamda 91 adrenal kitle eksize edilmiştir.

Operasyon ile çıkartılan t'um kitleler histopatolojik olarak değerlendirildi. Seksen sekiz hastadan çıkarılan toplam 91 kitleden; 81'i (%89) benign, 10'u (%11) malign saptandı. En sık benign kitle olarak 45 (%57) kortikal adenom ve 11 (%13,9) feokromasitoma saptandı. En sık malign kitle olarak ise 4 (%44,4) adrenokortikal karsinom ve 2 (%22,2) malign feokromasitoma saptandı (Tablo 3).

Fonksiyonel kitlesi olan hastalardan klinik feokromasitoma 'on tanısı ile opere edilen 21 hastadan 13'ünde histopatolojik olarak feokromasitoma tespit edildi. Bu 13 hastadan ikisi malign feokromasitoma idi. Cushing sendromu nedeni ile opere edilen 25 hastanın ikisine bilateral adrenalektomi uygulandı ve bu hastaların patolojilerinde 21 adenom, 2 adrenokortikal neoplazi ve 4 kortikal hiperplazi saptandı. Conn sendromu nedeni ile opere edilen 13 hastanın, 12'sinde adenom ve birinde adrenokortikal karsinom tespit edildi (Tablo 3).

Non-fonksiyonel kitlesi olan hastalardan, 4 cm'den b'uy'uk kitle nedeni ile opere edilen 24 hastada en sık olarak 8 adenom ve 7 miyelolipom saptandı. Bu hastalardan 1 tanesine bilateral adrenalektomi uygulandı ve her iki adrenal patolojisi de sarkomatoid karsinom olarak raporlandı.

Metastaz 'on tanısı ile opere edilen d'ort hastanın histopatolojik tanılarında sadece 1 tane renal h'ucrelili karsinom metastazı saptandı. Diğer kitlelerin 2'sinin adenom ve 1'inin kortikal hiperplazi olduğu g'or'ld'ud'ud'.

MEN sendromu ile takipli ve adrenalinde 2,5 cm kitle tespit edilen bir hastanın postoperatif patolojisinde histopatolojik olarak adrenokortikal karsinom tespit edildi (Tablo 3).

Seksen sekiz hastadan 79'unda (%89,7) benign ve dokuzunda (%10,3) malign kitle olduğu saptanmıştır. Hastaların 40'ında (%45,5) kitleler insidental olarak saptanmış olup, 48 hastada (%54,5) adrenal patoloji d'us'und'urecek belli bir semptom varlığında kitleler tespit edilmiştir. Insidental saptanmış ve belli bir endikasyon ile opere edilmiş 40 hastadan eksize edilen 42 adrenalektomi materyalinde, 16 (%38) adenom, 6 (%14,3) feokromasitoma, 4 (%9,5) kortikal hiperplazi, 3 (%7,1) miyelolipom, 2 (%4,8) adrenokortikal karsinom, 2 (%4,8) sarkomatoid karsinom, 2 (%4,8) ps'dokist, 1 (%2,4) ganglion'oblastom, 1 (%2,4) ganglion'om, 1 (%2,4) ektopik tiroid, 1 (%2,4) schwannom, 1 arteriyoven'oz malformasyon (%2,4) ve 1 (%2,4) kavern'oz hemanjiyom tespit edildi. Insidental olarak tespit edilmiş adrenal kitlelerin 22'si (%53,8) fonksiyonel olup 20'si (%46,2) non-fonksiyonel kitledir.

Fonksiyonel grup ile non-fonksiyonel grup karşılaştırıldığında fonksiyonel grupta ortalama kitle boyutu 3,84 cm, non-fonksiyonel hasta grubunda ortalama kitle boyutu 5,09 cm olduğu g'or'ld'ud'ud' ve her iki grup arasında ortalama kitle boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (p=0,004). Ortalama kanama miktarı fonksiyonel hasta grubunda 112,2 mL, non-fonksiyonel grupta 256 mL tespit edildi ve her iki grup arasında ortalama kanama miktarı açısından istatistiksel anlamlı fark olduğu saptandı (p=0,007). Her iki grup arasında ASA skoru, VKI ortalaması, ameliyat s'uresi ve hospitalizasyon s'uresi bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4). Benign ve malign kitleleri olan hasta grupları karşılaştırıldığında malign kitlesi olan hasta grubunda kitle boyutu (6,5 cm-3,5 cm) ve kanama miktarının (450 mL-97,2 mL) daha fazla; operasyon (150 dk-101,5 dk) ve hospitalizasyon (5,5 g'un-4,5 g'un) s'urelerinin daha uzun olduğu g'or'ld'ud'ud' ve her iki grup arasında bu parametreler açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı (sırasıyla p=0,002 ve p=0,003; p=0,006 ve p=0,003). Her iki grup arasında ASA skoru ve VKI açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

Adrenalektomi sırasında iki hastada kan transf'uzyonu ihtiyaı oldu. Bu hastalardan birine bilateral 11 cm kitle nedeni ile açık adrenalektomi ve eş zamanlı distal pankreatektomi ve splenektomi uygulandı. Diğer intraoperatif kan transf'uzyonu yapılan hasta ise 11 cm kitlesi olan ve feokromasitoma nedeni

Tablo 4. Fonksiyonel ve non-fonksiyonel kitlelere sahip hastaların karşılaştırılması

| | Fonksiyonel kitleler | | | Non-fonksiyonel kitleler | | | p değeri |
|--------------------------------|----------------------|---------|------------------|--------------------------|---------|------------------|----------|
| | Ortalama | Ortanca | Minimum maksimum | Ortalama | Ortanca | Minimum maksimum | |
| ASA skor | 2,02 | 2,0 | 1-4 | 2,04 | 2 | 1-3 | 0,802 |
| VKI | 27,07 | 27 | 21-35 | 27,06 | 27 | 21-32 | 0,697 |
| Kitle boyut (cm) | 3,83 | 3,5 | 0,7-11,5 | 5,09 | 5 | 2-9,6 | 0,004 |
| Operasyon s'uresi (dk) | 101,3 | 75 | 40-244 | 130,96 | 115 | 45-400 | 0,176 |
| Kanama miktarı (mL) | 112,2 | 50 | 25-800 | 256,9 | 100 | 30-3000 | 0,007 |
| Hospitalizasyon s'uresi (g'un) | 4,4 | 3 | 2-21 | 4,8 | 4 | 2-11 | 0,323 |

ASA: American Society of Anesthesiologists (Amerikan Anestezistler Derneği), VKI: V'ucut kitle indeksi

ile açık adrenalektomi yapılan bir hastaydı ve bu hastada vena kava inferior (VCI) yaralanması meydana geldi. Postoperatif 11 hastada kan transfüzyonu gerekli oldu. Dokuzu açık adrenalektomi sonrası 2'si laparoskopik adrenalektomi sonrası gerekli görüldü. Bu hastalar postoperatif hemoglobin <10 mg/dL olması nedeni ile transfüze edildi.

Perioperatif kan transfüzyonu açısından hastalar kitle patolojilerine ve fonksiyonel durumlarına göre karşılaştırıldığında malign kitlesi olan hasta grubunda kan transfüzyon oranı anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,001). Fonksiyonel durum ve perioperatif kan transfüzyon ihtiyacı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,479) (Tablo 6).

İki hastada cerrahiye bağlı organ yaralanması gerçekleşti. Bir hastada kolon seroza yaralanması ve bir hastada VCI yaralanması gözlemlendi. Kolon yaralanması laparoskopik adrenalektomi sırasında, VCI yaralanması ise açık adrenalektomi sırasında meydana geldi. Bir olguda laparoskopik başlanmasına karşın açık adrenalektomiye geçildi. Conn sendromu nedeniyle opere edilen bir hastada postoperatif kardiyak arrest gelişti.

Perioperatif komplikasyonlar açısından hastalar kitle patolojilerine ve fonksiyonel durumlarına göre karşılaştırıldığında malign kitlesi olan hasta grubunda komplikasyon oranı anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,027). Kitlenin fonksiyonel durumu ve perioperatif komplikasyonlar arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,743) (Tablo 6).

Postoperatif iki hasta bilateral adrenalektomi sonrası hayatını kaybetti. Hastalardan biri postoperatif 11. günde, diğer hasta postoperatif 6. ayda eks oldu. Diğer hastaların postoperatif 1. gün itibarı ile endokrinoloji konsültasyonları yapıldı ve önerilerle taburcu edildi.

Tartışma

Adrenal kitlelerin değerlendirilmesinde öncelikli olarak 3 soruya yanıt aranmalıdır; kitle hormonal aktif mi? Malign mi, benign mi? Hastanın bilinen başka malignite öyküsü var mı?

Adrenal kitleler benign veya malign ya da fonksiyonel veya non-fonksiyonel olabilir. Adrenal kitlelerin %94'ü benign, %90'ı non-fonksiyonel ve %80 kadarının çapı 2 cm'den küçüktür. Malign adrenal tümörlerin görülme oranı %2,7 olarak rapor edilmiştir, çapları ise genellikle 5 cm'in üzerindedir (1). Benign ve malign adrenokortikal kitlelerinin ayrımı güç olabilir (4).

Adrenal bezlerle ilişkisi olmayan, çeşitli nedenlerle yapılan radyolojik incelemeler sırasında veya laparotomide tesadüfen bulunan; anamnezinde, fizik muayenesinde adrenal kitle saptanmayan veya adrenal fonksiyon bozukluğu göstermeyen asemptomatik adrenal kitlelere insidentaloma adı verilmektedir. Görülme insidansları %1,4 ile %8,7 arasında değişmektedir (5,6). Günümüzde USG, BT, MRG gibi radyolojik tetkiklerin daha fazla kullanılması ile bu oranların artması muhtemeldir. İnsidental adrenal kitlelerin insidansı yaşla birlikte belirgin artmakta olup 30 yaşında bu oran %1 iken 70 yaşında bu oran %7-10'dur ve 5-6. dekatta pik yapmaktadır. Görüntüleme serilerinde kadın-erkek oranı 1,3-1,5 iken otopsi serilerinde eşit saptanmıştır ve %50-60 arasında sağ tarafta kitle saptanmıştır. İnsidental olarak saptanan bu kitlelerin çoğu benign lezyonlar (kist, adenom) olup genellikle salgılayıcı özelliği olmayan kortikal adenomlardır ancak insidentalomalılar önemsiz kitleler değildir. Young (7) 2000 yılında yaptığı ve 2000 insidentalomalı hastanın incelendiği seride lezyonların %20'sinin potansiyel cerrahi gerektirdiği gösterilmiştir (7). Bizim 88 olgu serimizde 40 (%45,5) insidental ve 48 (%54,5) semptomatik hasta

Tablo 5. Benign ve malign kitlelere sahip hastaların karşılaştırılması

| | Benign kitlesi olan hastalar | | | Malign kitlesi olan hastalar | | | p değeri |
|------------------------------|------------------------------|---------|------------------|------------------------------|---------|------------------|----------|
| | Ortalama | Ortanca | Minimum maksimum | Ortalama | Ortanca | Minimum maksimum | |
| ASA skor | 2 | 2 | 1-4 | 2 | 2 | 1-3 | 0,941 |
| VKI | 27,1 | 27 | 21-35 | 26 | 26,4 | 21-30 | 0,376 |
| Kitle boyut (cm) | 3,9 | 3,7 | 0,7-10 | 6,9 | 6,5 | 2,5-11,5 | 0,002 |
| Operasyon süresi (dk) | 101,5 | 75 | 40-300 | 184,4 | 150 | 55-400 | 0,006 |
| Kanama miktarı (ml) | 97,2 | 50 | 25-800 | 660 | 450 | 40-3000 | 0,003 |
| Hospitalizasyon süresi (gün) | 4,3 | 3 | 2-21 | 6,3 | 5,5 | 4-11 | 0,003 |

ASA: American Society of Anesthesiologists (Amerikan Anestezistler Derneği), VKI: Vücut kitle indeksi

Tablo 6. Perioperatif komplikasyon ve kan transfüzyon oranlarının karşılaştırılması

| Var | | Perioperatif komplikasyon n (%) | | p değeri | Perioperatif kan transfüzyon ihtiyacı n (%) | | p değeri |
|-------------------|-----------------|---------------------------------|-----------|----------|---|-----------|----------|
| | | Yok | | | Var | Yok | |
| Kitle patolojisi | Benign | 1 (1,3) | 77 (98,7) | 0,027 | 6 (7,6) | 73 (92,4) | 0,001 |
| | Malign | 2 (22,2) | 7 (77,8) | | 5 (55,6) | 4 (44,4) | |
| Fonksiyonel durum | Fonksiyonel | 2 (3,4) | 56 (96,6) | 0,743 | 8 (14,5) | 47 (85,5) | 0,479 |
| | Non-fonksiyonel | 1 (3,4) | 28 (96,6) | | 3 (11,1) | 24 (88,9) | |

opere edilmiştir. İnsidentaloma nedeni ile opere edilen 40 hastanın 20'sinde (%50) kitle sağ tarafta yerleşmiş olup, kadın-erkek oranı yaklaşık 2 olarak saptanmıştır. Bizim serimizdeki 40 insidentalomalı hastanın 32'sinin 4 ve 6. dekatlar arasında görülmesi literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Hormonal olarak aktif salgılayıcı kitleler, araştırma esnasında ortaya çıkmakla beraber günlük uygulamamızda karşımıza daha az oranda çıkmakta ve hiperandrojenizm, Conn sendromu, Cushing sendromu ve feokromositomaya neden olmaktadırlar (2). Çok merkezli çalışmalarda insidentalomalı hastalarda feokromasitoma sıklığının %5-20 (8), subklinik Cushing sendromu sıklığının %5-48 ve subklinik hiperaldosteronizm sıklığının %32'lere kadar çıkabileceği gösterilmiştir (9,10,11,12). Öte yandan yapılan hormonal tetkiklerde yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu durumlara genellikle kullanılan trisiklik antidepresan, kalsiyum kanal blokörü, dekonjestanların neden olabileceği ve yine diyetten, numunelerin saklanma koşullarından etkilenebileceği literatürde belirtilmiştir. Bu nedenle biyokimyasal testlerin optimum koşullarda yapılmış olmasından ve numunelerin uygun şartlarda toplanmış olduğundan emin olunması gerekir (13).

Adrenal kitlelerin histopatolojik değerlendirilmesinde benign durumlar daha sık görülmektedir. Parnaby ve ark. (14) yapmış oldukları 101 olguluk adrenalektomi serisinde 70 hastada benign adrenal kitle, 30 hastada malign adrenal kitle ve 1 hastada mikst adrenal adenom saptamışlardır. Çalışmamızdaki 88 olgunun histopatolojik sonuçlarına bakıldığında 79 hastada (%89,8) benign kitle ve dokuz hastada (%10,2) malign kitle saptanmıştır. Adrenokortikal adenomların nispeten sık ve kkk, karsinomların ise adenomlara oranla nadir ve bykk olmaya eğilimli olduğu bilinmektedir. Barzon ve ark.'nın (15) 1,300 olguluk insidentaloma serisinde kitle büyüklüğü ve malignite riski arasındaki ilişki özetlenmiştir. 4 cm'den kkk kitlelerde malignite riskinin düşük olduğu bilinmektedir (adrenal karsinomların yaklaşık %2'si) ve non-fonksiyonel ise daha güvenli bir şekilde malign olmadığına karar verilir. Kitleler 6 cm'den bykk ise benign olduğu ispatlanıncaya kadar malign olduğu kabul edilir ve genellikle definitif rezeksiyon yapılır.

İnsidentalomanın büyüklüğü 4 ile 6 cm arasında ise bunlara yaklaşımlar tartışmalıdır. Bu aradaki kitlelerin malignite riski yalnızca %6'dır (16). Kabul edilebilir perioperatif risk profili olan sağlıklı kişilerde çoğu zaman rezeksiyon sınırının kestirim değeri 4 cm olarak bildirilmiştir (7,17).

Hatta Linos (18), cerrahi tekniğin ilerlemesi ile birlikte adrenal cerrahisinin morbidite ve mortalitesinin çok azaldığını; çok kkk kitlelerde dahi malignite riski olduğunu, non-fonksiyonel kitlelerin zamanla fonksiyon kazanabileceğini ve bunların takibinde kullanılacak tetkiklerin adrenalektomi maliyetini geçeceğinden, her kitleye adrenalektomi yapılması gerektiğini bildirmişlerdir. Günümüzde ise American Association of Clinical Endocrinologists (Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği) ve American Association of Endocrine Surgeons (AAES) (Amerikan Endokrinolojik Cerrahlar Derneği) rehberlerinde 4 cm'den bykk kitlelerin rezeke edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Metastatik adrenal kitleler kanserli hastalar arasında sıklıkla görülmektedir. Literatürde farklı oranlar olmakla birlikte adrenal beze metastaz oranlarının %32 ile %70 arasında değiştiği ve en sık akciğer kanserlerinde görüldüğü ifade edilmiştir. Metastatik hastalık için pozitif adrenal biyopsi ihtimali akciğer (>%90) ve

renal hücreli kanserde (%80) yüksek değerlere sahiptir (19). Bizim serimizde dört hasta primer kanseri nedeni ile tetkik edilirken adrenal bezde kitle saptandı. Hormonal incelemede non-fonksiyonel olarak tespit edildiler ve metastaz düşünülerek kitleler rezeke edildi. Kitlelerin histopatolojik incelemesinde 4 kitleden 1'i renal hücreli kanser metastazı ile uyumlu bulundu. Diğer 3 kitleden 2'si adrenokortikal adenom ve 1'i kortikal hiperplazi olarak tespit edildi. Ayrıca preoperatif hiçbir kitleye biyopsi yapılmadı. Biyopsi yapılması düşünülen her hastada feokromasitoma mutlaka ekarte edilmesi gereken bir klinik durumdur.

Adrenal bez hastalıklarının cerrahi tedavisi son 50 yılda bykk gelişme kaydetmiştir. 1992 yılında ilk defa Gagner ve ark. (20) tarafından tarif edilen laparoskopik girişim ile hastalarda daha az mortalite, daha az hastanede kalış süresi, erken yara iyileşmesi ve daha erken sosyal aktivitelere dönüş mümkün olmuş (21,22) ve laparoskopik adrenalektomi adrenal kitlelerde altın standart tedavi haline gelmiştir (23,24). Günümüzde açık cerrahinin mutlak endike (evre dokuya invazyon, adrenal vende trombüs gibi) olduğu durumlar sınırlı fakat önemlidir. Tümör boyutu laparoskopik için göreceli kontrendikasyondur. Prager ve ark. (1) zellikle malignite olasılığı yüksek ve 6 cm'den bykk kitlelerde açık adrenalektomi yapılmasını önermişlerdir.

Yapılan çalışmalarda laparoskopik adrenalektomi olgularında açık operasyona dönme oranları yaklaşık %2 (%0-13) olarak saptanmıştır. Bizim alışmamızda laparoskopik başlanan 69 olgunun sadece bir (%1,4) tanesinde açık adrenalektomiye geçilmiştir. Bizim serimizde açığa geçiş oranı literatür ile paralel saptanmıştır. Komplikasyon görülme oranlarımızın literatür ile paralellik göstermesi laparoskopik cerrahideki deneyimimize bağlanmıştır.

Adrenal kitleli hastaların yönetiminde multidisipliner yaklaşım önemlidir. Adrenal kitlelerin tanısında, tedavi şeklinin belirlenmesinde ve cerrahiye hazırlık safhasında uygun medikal tedavinin uygulanmasında, endokrinoloji ve metabolizma klinikleri ile işbirliği içinde olmanın cerrahinin başarısını arttıracadığını ve oluşabilecek istenmeyen komplikasyonların en az seviyede tutulmasına katkı sağlayacağı kanısındayız. Cerrahi yöntemin seçimine (açık veya laparoskopik) invaziv adrenokortikal kanserin varlığı, teknik konular ve cerrahi ekibin tecrübesi değerlendirilerek karar verilmelidir. Altın standart cerrahi günümüzde laparoskopidir. Buna rağmen cerrah açık yaklaşıma tamamen hakim olmalı ve olası invazyon ve komplikasyon varlığında açık prosedürü eksiksiz uygulayabilmelidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif alışmadır, Hasta Onayı: Retrospektif alışma olduğundan hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Tefvik Sinan Sözen, Cenk Acar, Dizayn: Tefvik Sinan Sözen, Cenk Acar, Veri Toplama veya İşleme: İyimser re, Serhat etin, Ender Cem Bulut, Analiz veya Yorumlama: nsal Eroğlu, Murat Yavuz Koparal, İyimser re, Literatür Arama: nsal Eroğlu, Murat Yavuz Koparal, Serhat etin, Ender Cem Bulut, Yazan: nsal Eroğlu, Murat Yavuz Koparal.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Prager G, Heinz-Peer G, Passler C, et al. Surgical strategy in adrenal masses. *Eur J Radiol* 2002;41:70-77.
2. Vaughan ED Jr, Blumenfeld JD, Del Pizzo J. The adrenals. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughn ED Jr, Wein AJ, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 8th Ed 2002. p. 3507-3569.
3. Cerfolio RJ, Vaughan ED Jr, Brennan TG Jr, Hirvela ER. Accuracy of computed tomography in predicting adrenal tumor size. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:307-309.
4. Minowada S, Fujimura T, Takahashi N, et al. Computed tomography-guided percutaneous acetic acid injection therapy for functioning adrenocortical adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5814-5817.
5. Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B, Kudlow JE. Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance, and management. *Am J Surg* 1985;149:783-788.
6. Moreira SG Jr, Pow-Sang JM. Evaluation and management of adrenal masses. *Cancer Control* 2002;9:326-334.
7. Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:159-185.
8. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665-675.
9. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:637-644.
10. Chiodini I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1223-1236.
11. Medeau V, Moreau F, Trinquart L, et al. Clinical and biochemical characteristics of normotensive patients with primary aldosteronism: a comparison with hypertensive cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:20-28.
12. Stewart PM. Is subclinical Cushing's syndrome an entity or a statistical fallout from diagnostic testing? Consensus surrounding the diagnosis is required before optimal treatment can be defined. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2618-2620.
13. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract* 2009;15(Suppl 1):1-20.
14. Parnaby CN, Chong PS, Chisholm L, et al. The role of laparoscopic adrenalectomy for adrenal tumours of 6 cm or greater. *Surg Endosc* 2008;22:617-621.
15. Barzon L, Sonino N, Fallo F, et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003;149:273-285.
16. Cicala MV, Sartorato P, Mantero F. Incidentally discovered masses in hypertensive patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:451-466.
17. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007;356:601-610.
18. Linos DA. Management approaches to adrenal incidentalomas (adrenalomas). A view from Athens, Greece. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:141-157.
19. Mazzaglia PJ, Monchik JM. Limited value of adrenal biopsy in the evaluation of adrenal neoplasm: a decade of experience. *Arch Surg* 2009;144:465-470.
20. Gagner M, Lacroix A, Bolte E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1992;327:1033.
21. Schell SR, Talamini MA, Udelsman R. Laparoscopic adrenalectomy for nonmalignant disease: improved safety, morbidity, and cost-effectiveness. *Surg Endosc* 1999;13:30-34.
22. Horgan S, Sinanan M, Helton WS, Pellegrini CA. Use of laparoscopic techniques improves outcome from adrenalectomy. *Am J Surg* 1997;173:371-374.
23. Jacobs JK, Goldstein RE, Geer RJ. Laparoscopic adrenalectomy. A new standard of care. *Ann Surg* 1997;225:495-501.
24. Smith CD, Weber CJ, Amerson JR. Laparoscopic adrenalectomy: new gold standard. *World J Surg* 1999;23:389-396.



Parsiyel Nefrektomi Yapılan Renal Kanser Olgularında Yalancı Kapsül Varlığı ve Kalınlığı

The Presence and Thickness of Pseudocapsule after Partial Nephrectomy in Renal Cell Carcinoma

Dr. Fehmi Narter¹, Dr. Fatih Tarhan¹, Dr. Emre Çamur¹, Dr. Şükran Sarıkaya¹, Dr. Kayhan Başak¹, Dr. Murat Tuncer¹, Dr. İstem Köse², Dr. Aydın Özgül¹

¹Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada parsiyel nefrektomi yapılan renal hücreli kanser (RHK) tanısı alan olgularda psödokapsül varlığını ve kalınlığının değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimize başvurup RHK tanısı alan 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Parsiyel nefrektomi yapılan bu hastaların patoloji piyesleri retrospektif olarak tekrar değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmadaki olguların 87'sinde patolojik piyeste psödokapsül saptandı (%87, ortalama kalınlığı 0,708 mm). Fuhrman çekirdek derecelendirilmesinde 0, 1, 2 ve 3/4 olan gruplarda ise bu kalınlık ortalama sırasıyla 0,483, 0,691, 0,737, 0,954 mm olarak bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada RHK'de çekirdek derecelendirmesi ile psödokapsülün kalınlığı arasındaki istatistiksel anlamlı ilişkiyi saptadık. Gelecekte bunun RHK'lerde önemli bir prognostik faktör olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Parsiyel nefrektomi, böbrek kanseri, histopatoloji, psödokapsül

Summary

Objective: In this study, we aimed to evaluate the presence and thickness of pseudocapsule after partial nephrectomy in renal cell carcinoma (RCC) cases.

Materials and Methods: A total of 100 patients who were admitted to our clinic and diagnosed with RCC were included in the study. Histopathological specimens of the patients who underwent partial nephrectomy were re-evaluated retrospectively.

Results: The histopathological results revealed pseudocapsule in 87 cases (87%, median thickness: 0.708 mm). Pseudocapsule median thickness was noted respectively 0.483, 0.691, 0.737, 0.954 mm in Fuhrman Grade 0, 1, 2, 3/4 groups ($p<0.05$).

Conclusion: In this study, a statistical significance was found between nuclear grading system and the thickness of pseudocapsule in RCC. We believe that it may be a prognostic factor for RCC in the future.

Keywords: Partial nephrectomy, renal cell cancer, histopathology, pseudocapsule

Giriş

Renal hücreli kanserin (RHK) tedavisinde organ koruyucu cerrahi metotlar son yıllarda gittikçe önem kazanmıştır. Radikal nefrektomi (RN) yerine açık veya laparoskopik/robotik parsiyel nefrektomiler (PN) daha çok yapılabilecek hale gelmektedir. Enükleatif PN'de amaç negatif cerrahi sınırla, böbrek fonksiyonlarını korumak için maksimum sağlıklı böbrek dokusunu koruyarak tümöral dokunun tamamen çıkartılmasıdır. Vermooten lokal nüksü azaltmak için bu sınırı 1 cm olarak tanımlamıştır (1). Son çalışmalarda bu sınır aşağıya çekilmiş ve emniyet alanının genişliğinin (1 mm) lokal nüks ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir. Bu tartışmalar doğrultusunda tümör parankim

ara yüzünün histopatolojik özellikleri önem kazanmaktadır. Literatürde psödokapsül (PK) tümör çevresindeki reaktif dokuların oluşturduğu yalancı bir yapıyı tanımlamaktadır. Gerçek bir bariyer olarak nitelendirilmemektedir. Günümüzde RHK'lerde kanıtlanan en önemli prognostik parametre tümörün evresidir. Öte yandan böbrek kanserlerinin Fuhrman çekirdek derecelendirmesi (FG) de prognoz hakkında önemli katkı sağlar (Tablo 1).

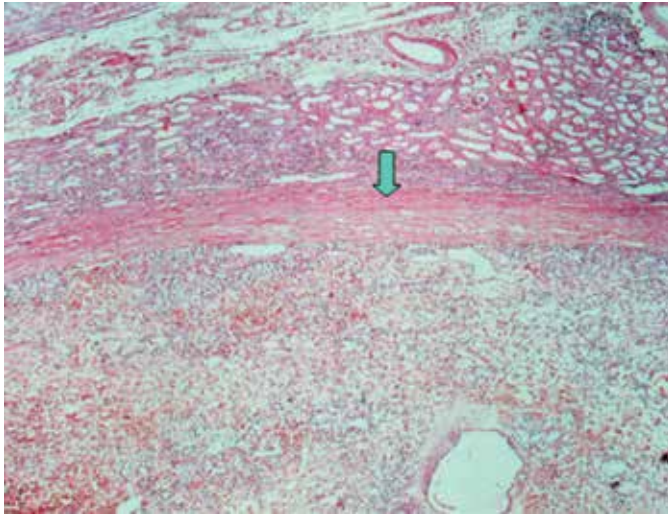
Biz de bu çalışmamızda yaygın olarak uyguladığımız PN uygulanan RHK olgularında bu alanın kalınlığını ve PK varlığını retrospektif olarak inceledik ve kanserin malign özellikleriyle ilişkisini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

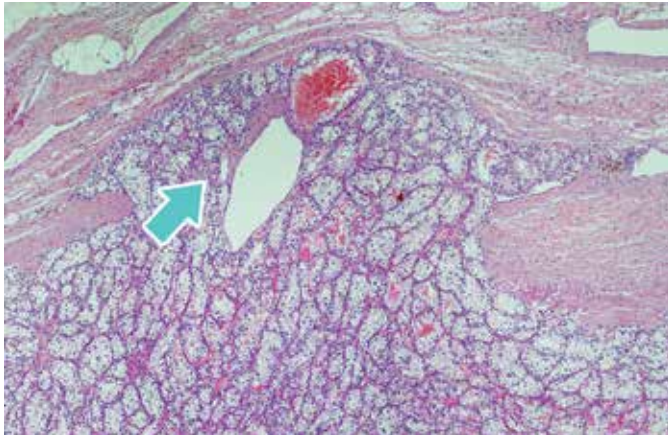
Hastanemiz üroloji kliniğine 2013-2015 yıllarında başvuran böbrek tümörü ön tanısı almış ve PN yapılan 103 olgu incelendi ve 100 hasta çalışmamıza dahil edildi.

Çalışmamıza dahil edilme kriterleri olarak T1a, T1b ve T2a RHK tanılı ve PN yapılan tüm hastalar dahil edilmiş olup, hastaların patolojik piyesleri belirlenmiştir. Hariç bırakma kriterleri olarak PN yapılmayan veya yapılamayan T2a'dan büyük evredeki RHK tanılı hastalar, patolojik olarak benign böbrek tümöral kitlesi raporlanan olgular belirlenmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların aydınlatılmış onamları mevcuttu. Tıbbi bilgilerinin bilimsel çalışmalarda kimlikleri saklı kalmak üzere kullanılabilmesi onamlarında mevcuttu (Etik onay 2013-2015 hasta onamları). Tüm olguların retrospektif patolojik değerlendirmeleri Hemotoksilen-Eosin (H&E) ile boyanmış slaytlar üzerinde ışık mikroskopu kullanılarak patoloji kliniğimizce gerçekleştirilmiştir. Tüm bu patolojik değerlendirmeler üroonkoloji konusunda tecrübeli patoloji ekibince yapıldı. Ayrıca tüm hastalar için klinik evrelendirme, lokasyon, endofitik/ekzofitik, şekil değerlendirmeleri yapılmıştır.



Resim 1. Renal hücreli kanser olgusunda histopatolojik örnekte psödokapsül görünümü (x40, H&E)



Resim 2. Psödokapsül invazyonunu gösteren histopatolojik örnek (x100, H&E)

Tüm hastaların ameliyat notları incelenmiştir. PK ve çevre dokunun x4, x40 büyütme ve 4 µm² kesitlerle histopatolojik değerlendirilmesinde invazyon varlığı, kitlenin çapı, yağ dokusunu invazyon durumu, tümörün histolojik tipi, FG, cerrahi sınır ile tümör arasındaki mesafe, tümörün endofitik/ekzofitik gelişim eğilimi, PK'nın varlığı, kalınlığı, infiltrasyonun varlığı/yokluğu ve infiltrasyonun kalınlığı incelenmiştir. Histopatolojik ölçümler oküler mikrometresi ile yapılmıştır. Çalışmamızda FG kromofob RHK'lerde verilemediğinden bu örnekler 'FG yok' olarak gruplandırılmıştır. Papiller RHK'ler, berrak hücreli renal kanserler için çekirdek derecelendirmesi yapılmıştır. FG'de derece 3 ve 4 birbirine benzediğinden yüksek dereceli karsinomlar olarak kabul edilip grup 3/4 olarak kabul edilmiştir. Onkositom olarak benign raporlanan 3 örnek değerlendirme dışında bırakılmıştır.

Tablo 1. Fuhrman çekirdek derecelendirmesi ve renal hücreli karsinomda prognostik değeri* (p<0,001) (2)

| Fuhrman çekirdek derecelendirmesi | Histopatolojik görünüm | Renal hücreli karsinom prognoz* (5 yıllık sağkalm) |
|-----------------------------------|---|--|
| Fuhrman derece 1 | Çekirdek yuvarlak, tekdüze, yaklaşık olarak 10 µm çapındadır. Çekirdekçik yoktur ya da çok küçüktür. | %66,7 |
| Fuhrman derece 2 | Çekirdek hafif düzensiz sınırlı, yaklaşık olarak 15 µm çapındadır. Ancak 400 büyütme ile görünen çekirdekçiğe sahiptir. | %88,3 |
| Fuhrman derece 3 | Çekirdek; belirgin derecede düzensiz sınırlı, yaklaşık olarak 20 µm çapındadır. Yüz büyütme ile görülebilen büyük çekirdekçiklere sahiptir. | %14,1 |
| Fuhrman derece 4 | Derece 3'e benzer. Ancak çok çekirdeklidir ya da garip şekilli olup kromatin kabalaşması görülebilir. | %0 |

Tablo 2. Psödokapsül verilerinin gösterilmesi

| n=100 | Var (%) | Yok (%) | Kalınlık (mm) |
|-----------------------|----------|----------|---------------|
| Psödokapsül | 87 (%87) | 13 (%13) | 0,708 |
| Psödokapsül invazyonu | 43 (%49) | 44 (%51) | 0,430 |
| Fuhrman sınıf yok | 11 | 2 | 0,483 |
| Fuhrman sınıf 1 | 21 | 1 | 0,691 |
| Fuhrman sınıf 2 | 39 | 8 | 0,737 |
| Fuhrman sınıf 3/4 | 16 | 2 | 0,954 |

Tablo 3. Klinik evreleme ile psödokapsül varlığı/yokluğu ve kalınlığı (mm) verileri

| Klinik evre | Psödokapsül yok | Psödokapsül var | Ortalama psödokapsül kalınlığı (mm) |
|-------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------|
| cT1a | 13 | 50 | 0,356 |
| cT1b | 0 | 28 | 0,578 |
| cT2a | 0 | 9 | 1,130 |

Veriler ortalama ve % değerler olarak verilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 17.0 paket programı ile yapıldı. İstatistiksel analiz Kruskal-Wallis ve ki-kare testleri ile yapıldı. Bütün testlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Retrospektif histopatolojik olarak incelenen 103 hastadan malign olarak sınıflanan 100 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 55,69 idi (33-80 yaş). Bu hastaların 13 tanesinde PK saptanmadı (%13). Kalan 87 hastada ise patolojik piyeste PK saptandı (%87). Mevcut PK ortalama kalınlığı 0,708 mm idi.

Tümör yerleşiminin dağılımında 48 hastada sağ, 55 hastada sol böbrekte kitle saptandı. Bunların 47'sinde böbreğin alt kısmında, 30'unda ortada ve 26'sında ise üst kısmında tümör yerleşimi vardı.

Hastaların tedavisinde 71 hastaya enükleasyon, 22 hastaya polar rezeksiyon, 10 hastaya kama tarzı rezeksiyon uygulandı. Operasyonda cerrahi sınır genişliği ortalama 1,09 (0-7) mm olarak bulunmuştur. Takiplerinde 89 hasta ek bir morbidite saptanmadan yaşıyor. Kalan 14 hastanın postoperatif takiplerinde hastalığının tekrar etmesi üzerine dört hastaya sonradan RN, iki hastaya yeniden PN yapılmıştır ve sekiz hasta bu süre içinde hayatını kaybetmiştir.

Radyolojik ve klinik olarak 16 hasta endofitik, 87 hasta ekzofitik yerleşimli tümör olarak sınıflandırılmıştır. Tümörlerin ortalama radyolojik çapı 4,26 cm (1-10 cm) olup, dağılımı 28 hasta 4-7 cm arası, dokuz hasta 7 cm'den büyük, 63 hasta ise 4 cm'den küçük olarak yapılmıştır.

Patoloji değerlendirilmesinde 71 hastada berrak hücreli RHK, üç hastada onkositom, 13 hastada kromofob hücreli RHK ve 16 hastada da papiller 1 ve 2 tip RHK raporlanmıştır.

Patolojik olarak PK'ların değerlendirilmesinde slayttaki PK'nın lokasyonuna göre intrarenal PK 67 olguda, ekstra renal PK ise 20 olguda raporlanmıştır (Resim 1). On altı PK saptanmayan olgu düşüldükten sonra kalan olguların 43 tanesinde (%49) PK invazyon patolojik olarak gösterilmiş, 44 hastada ise PK invazyonu gösterilememiştir (Resim 2). İnvazyon gösteren 43 hastanın PK tutulumunun kalınlığı ortalama $0,43 \pm 0,33$ mm olarak bulunmuştur. Histopatolojik olarak kapsül invazyonu var/yok şekilde değerlendirilmiş, kapsül ötesine invazyon varlık/yokluğu incelenmemiştir. FG'de 0, 1, 2, 3/4 olarak sınıflanan grupların ortalama PK kalınlığı 0,483, 0,691, 0,737, 0,954 mm olarak bulundu.

FG'de 0, 1, 2, 3/4 olarak sınıflanan grupların ortalama PK kalınlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Ancak gruplar arasında PK varlığı bakımından istatistiksel olarak fark yoktu ($p = 0,8762$). Tablo 2'de PK bulguları özetlenmiştir.

Klinik evrelemede onkositom 3 olgu çıkarıldıktan sonra 63 hasta T1a, 28 hasta T1b, 9 hasta T2a olarak sınıflandırılmıştır. Klinik evreleme ile PK varlığı/yokluğu ve ortalama kalınlıkları Tablo 3'de sunulmuştur.

Tartışma

Son yıllardaki çalışmalar renal hücreli karsinom olgularında enükleatif PN uygulanan hastalarda emniyetli sınır genişliğinin uzun dönem progresyonsuz sağkalıma etki etmediğini ortaya koymuştur (3,4,5,6). Hatta sınırlı (fokal) pozitif sınırın orta dönemde lokal tekrara sebep olmadığını ileri süren yayınlarda

vardır (7,8,9,10). Günümüz cerrahisinde renal parankimin maksimum korunması görüşü ilerideki fonksiyon kayıpları düşünülerek yaygın olarak kabul görmektedir. PK'nın varlığı onkolojik güvenlik, enükleatif PN'ye uygunluk ve operasyonun uygulanabilirliği açısından önemlidir. PK lokal kanser invazyonuna karşı bir bariyer olarak değerlendirilebilir. Ficarra ve ark. (11) tümör sınırındaki sağlam dokudaki kronik enflamasyon ve bunun sonucunda güçlü adezyon ile gelişen PK'nın enükleasyon esnasında kitlenin bütün olarak çıkarılmasına olanak sağladığını bildirmişlerdir. Fibröz PK ilk defa 1949'da Beare ve McDonald (12) tarafınca RHK olgularında tanımlanmış ve PK invazyonu %15 oranında bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda PK invazyon oranı %49 olarak bulunmuştur. PK'nın invazyonunun kapsül ötesine uzanıp uzanmadığı sağkalım oranları açısından önemli olduğuna inanıyoruz. Ancak takip verilerimizin yetersizliği ve kapsül invazyonunu sadece var/yok diye değerlendirmemiz bu konuda kesin bildirimde bulunmamıza engel oluşturmaktadır.

Çalışmamızın güçlü yanı sayı olarak 100 olgunun patolojik olarak malign diye sınıflandırılmış ve PN yapılarak geniş bir seri çalışma grubu oluşturulabilmesi söylenebilir. Çalışmamızın eksiklikleri olarak bu PN'lerde herhangi bir nefrometri skorlandırılmasının uygulanmaması olduğunu düşünüyoruz.

Literatüre göre tüm renal hücreli karsinomların %82-96'sında histopatolojik olarak PK varlığı gösterilmiştir ve kalınlığı ortalama 0,6 mm (0,04-0,80 mm) olarak bildirilmiştir (13). Oysa bizim hastanemizde patoloji kliniği PK mevcudiyetini, kalınlığını ve invazyonu olup/olmadığını raporlarında rutin olarak bildirmiyordu. Literatürdeki PK mevcudiyeti (%87) ve ortalama PK kalınlık değerleri (0,708 mm) bizim bulduğumuz değerler ile benzerlik göstermektedir. Azhar ve ark.'nın (13) yaptığı çalışmada malign tümörlerde intrarenal PK varlığını %82, benign tümörlerde ise %31 olarak bildirilmiştir. PK invazyonu ise %45 malign ve %15 oranında benign tümörlerde saptanmıştır. Evre pT1a'da %25-36 intrarenal PK invazyonu cerrahi sınır negatifliğine rağmen bildirilmiştir. Parankim tarafına infiltrasyon %26 iken, ekstrarenal yağlı dokuya infiltrasyon %6 olarak raporlanmıştır. PK ilerisine infiltrasyon %14 oranında saptanmış ve PK ilerisinde 1 mm'lik kronik inflamasyon alanı gösterilebilmiştir (13).

PK kalınlığını Minervini ve ark. (14) 0,39 mm, Azhar ve ark. (13) ise T1a RCC için $0,7 \pm 0,56$ mm (medyan 0,6 mm, sınırlar 0,1-2,4 mm) bulmuşlardır. Minervini ve ark. (14) %33, Azhar ve ark. (13) ise %28 oranında T1aRCC'de PK'ya neoplastik invazyon göstermişlerdir. Literatüre göre tüm PK invazyon oranı %49'u bulabilmektedir (14). İnrarenal PK invazyon %5-10 oranında bildirilmiştir. Ancak, Minervini bu invazyonun lokal veya sistemik invazyonla ilişkili olmadığını ileri sürmüştür. Azhar ve ark. (13) çalışmasında PK invazyonu ile berrak hücreli RHK histolojisi arasında korelasyon saptarken, boyut, nükleer derece, nekroz ve sınır mesafesi arasında bir korelasyon saptayamamışlardır. PK invazyonu olan olgularda cerrahi sınır pozitifliği saptanmamıştır. Ekstra renal invazyon yüksek tümör evresi ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda FG ile (0-1-2-3) tümörlerin PK'larının kalınlıkları arasında istatistiki olarak anlamlı fark ($p < 0,05$) saptanmıştır. Bu daha malign karakterli tümörlere karşı vücudun savunma sistemine bağlı olarak daha geniş kalınlıkta PK oluşturulmasıyla açıklanabilir.

PK tümöre komşu dokuda ki değişiklikler baskı ile mi, yoksa inflamasyon süreci ile mi olduğu net değildir. Ancak, PK'nın

oluşum mekanizmalarının aydınlatılması ve mikro çevrede gelişen olayların netleşmesi ile aynı FG'deki bazı tümörlerde PK gelişirken, bazılarında neden gelişmediği açıklanabilecektir. PK ve peritümöral doku enükleasyonun kolaylık veya zorluğunu belirlemektedir. Tümörün PN olarak enükleasyonunda dokunma hissi çok önemli olup, bu konuda modern teknolojinin alması gereken çok yol vardır. Tümöre yakın damarlarda çapların daha küçük olduğu, etraftaki teorik olarak daha az parankimal hemoraji ile onkolojik güvenliği sağladığı ileri sürülmüştür. Literatüre göre %18 intrarenal PK saptanmamış ve %37,5 intrarenal PK'ya invazyon bildirilmiştir (13).

PK patoloji raporlarında rutin olarak bildirilmemektedir. Tümörün malign potansiyellerinin PK invazyonu ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. PK'nın histopatolojik değerlendirilmesinin önemini giderek arttırdığı kanaatindeyiz. Çalışmamızda gösterildiği üzere FG ile PK kalınlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Prognostik faktörler arasında PK kalınlığı ve invazyonu gelecekte kendine yer bulabilir. Peritümöral alanda hücre-hücre ve hücre-interstisyel doku etkileşimleri ile lokal moleküler ağırlık (şebeke) aydınlatılması tanı ve tedavide yeni olanaklar yaratacaktır. Tümör parankim ara yüzünün histolojik değerlendirilmesi değişken ama önemli araştırma alanıdır, bu konudaki verilerin analizi ileride bundan çıkabilecek sonuçların koruyucu olabileceğini göstermektedir. Bunun gibi araştırmalar ile PK olmayanların daha sıkı takibinin gerekip gerekmeyeceği, patoloji kliniklerinin PK varlığı ve invazyon oranını bildirip bildirmemesinin önemi, hatta bu verilere göre operasyon sonrası artık kalan tümör miktarının ön görülüp görülemeyeceği konusu aydınlatılmış olacaktır. PK mevcudiyetinin, invazyonunun ve histopatolojik değerlendirilmesinin bu hastalarda sağkalımı öngörmedeki etkinliğini araştırabilmek için geniş ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışmadır, Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır, hasta onamları mevcuttur (2013-2015). Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Fehmi Narter, Dizayn: Fehmi Narter, Veri Toplama veya İşleme: Emre Çamur, Aydın Özgül, Kayhan Başak, Şükran Sarıkaya, İstem Köse, Analiz veya Yorumlama: Fatih Tarhan, Literatür Arama: Murat Tuncer, Yazan: Fehmi Narter.

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. Vermooten V. Indications for conservative surgery in certain renal tumors: a study based on the growth pattern of the cell carcinoma. *J Urol* 1950;64:200-208.
2. Kus E, Yıldız K, Dillioglugil O. Böbrek Hücreli Karsinomda Fuhrman Çekirdek Derecesi ve Evrenin Sağ kalımla İlişkisi. *Turkish Journal of Pathology* 2009;25:71-77.
3. Piper NY, Bishoff JT, Magee C, et al. Is a 1-CM margin necessary during nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma? *Urology* 2001;58:849-852.
4. Sutherland SE, Resnick MI, MacLennan GT, Goldman HB. Does the size of the surgical margin in partial nephrectomy for renal cell cancer really matter? *J Urol* 2002;167:61-64.
5. Castilla EA, Liou LS, Abrahams NA, et al. Prognostic importance of resection margin width after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. *Urology* 2002;60:993-997.
6. Berdjis N, Hakenberg OW, Zastrow S, et al. Impact of resection margin status after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. *BJU Int* 2006;97:1208-1210.
7. Marszalek M, Carini M, Chlosta P, et al. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2012;61:757-763.
8. Permpongkosol S, Colombo JR Jr, Gill IS, Kavoussi LR. Positive surgical parenchymal margin after laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes. *J Urol* 2006;176:2401-2404.
9. Sundaram V, Figenshau RS, Roytman TM, et al. Positive margin during partial nephrectomy: does cancer remain in the renal remnant? *Urology* 2011;77:1400-1403.
10. Yossepowitch O, Thompson RH, Leibovich BC, et al. Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes. *J Urol* 2008;179:2158-2163.
11. Ficarra V, Galfano A, Cavalleri S. Is simple enucleation a minimal partial nephrectomy responding to the EAU guidelines recommendations? *Eur Urol* 2009;55:1315-1318.
12. Beare JB, McDonald JR. Involvement of the renal capsule in surgically removed hyper-nephroma; a gross and histopathologic study. *J Urol* 1949;61:857-861.
13. Azhar RA, De Castro Abreu AL, Broxham E, et al. Histological analysis of the kidney tumor-parenchyma interface. *J Urol* 2015;193:415-422.
14. Minervini A, Rosaria Raspollini M, Tuccio A, et al. Pathological characteristics and prognostic effect of peritumoral capsule penetration in renal cell carcinoma after tumor enucleation. *Urol Oncol* 2014;32:50.



Açık Parsiyel Nefrektomide Politetrafloroetilen Teflon Felt Kullanımı

Use of a Polytetrafluoroethylene Teflon Felt During Partial Nephrectomy

Dr. Güven Aslan, Dr. Ahmet Cihan, Dr. Önder Çınar, Dr. Ömer Demir, Dr. Aykut Kefi, Dr. İlhan Çelebi

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

Öz

Amaç: Çalışmamızda açık parsiyel nefrektomi yapılan hastalarda hemostaz amacıyla politetrafloroetilen (PTFE) teflon felt kullanımının hemostaz ve idrar kaçağını önlemedeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Aralık 2006-Aralık 2008 yılları arasında kliniğimizde böbrek tümörü tanısı konulan ve parsiyel nefrektomi yapılan 19 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların aydınlatılmış onam ve bilgilendirilmiş olurları alındı. Hastaların tedavi sonrası klinik ve demografik özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tümü; ayrıntılı anamnez, fizik muayene, tam idrar tahlili, hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolitleri ile değerlendirildi. Ameliyat öncesi tüm hastalara batin ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans inceleme yapıldı. Ameliyat öncesi renal fonksiyon testleri anormal olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalarda flank insizyon ile açık parsiyel nefrektomi uygulandı. Renal kitle keskin ve künt diseksiyonla 0,5-1 cm güvenli marjın bırakacak şekilde eksize edilerek kitle çıkarıldı. PTFE teflon felt şeritleri (BARD®, Teflon PTFE felt) 2 cm genişliğinde ve 5 cm uzunluğunda olacak şekilde çıkarılan kitlenin her iki yanına yerleştirildi. 0 vicryl® ile U şeklinde sütürler ayrı ayrı olacak şekilde parankim sütürleri atıldı ve renorafi tamamlandı. Operasyon süresi, iskemi süresi kaydedildi. Hastaların erken dönem ve postoperatif 3-6. ayında takipleri yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılanların yaş ortalaması 54,6 olarak tespit edildi. Tümör çapı 4,8 (3-7) cm arasında idi. Operasyon süresi ortalama 71 dakika olarak kaydedildi. Sıcak iskemi süresi 13,4 dakika idi. Hospitalizasyon süresi ortalama 3,5 gün idi. On hastada Clavien sınıf 1 komplikasyon gözlemlendi. Hiçbir hastada üreter kateteri kullanılmadı. Postoperatif uzamış drenaj, fistül, üriner kaçak, geç kanama gözlemlenmedi. Hastaların 1. ve 6. ay takiplerinde hiçbir hastada geç komplikasyon kanama, fistül, sıvı koleksiyonu gözlemlenmedi.

Sonuç: Parsiyel nefrektomide PTFE felt ile hemostatik sütür atılması ve renorafi etkin ve güvenilir bir yöntemdir. Üriner kaçağın görülmemesi ve etkili hemostaz daha büyük tümörlerde de parsiyel nefrektominin tercih edilmesini sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek kanseri, parsiyel nefrektomi, hemostaz, üriner kaçak

Summary

Objective: In this study it was aimed to search the efficacy of using polytetrafluoroethylene (PTFE) teflon felt for hemostasis on hemostasis and preventing urinary extravasation for patients who had open partial nephrectomy.

Materials and Methods: Nineteen patients who were diagnosed with renal tumor in our clinic and underwent partial nephrectomy between December 2006-December 2008 were included to this study. All patients gave informed consent to participate to this study. Demographic characteristics of all patients were retrospectively evaluated. All patients were evaluated with their medical history, physical examination, urinalysis, blood tests, kidney and liver function tests and serum electrolytes. All the patients had abdominal ultrasonography and computed tomography or magnetic resonance imaging before surgery. Patients having abnormal renal function before surgery were not included in the study. All the patients had flank incision for open partial nephrectomy. The renal mass was removed by excision through blunt and sharp dissection with a 0.5-1 cm safety margin. The PTFE teflon strips (BARD®, Teflon PTFE felt) with approximately 2 cm in width and 5 cm in length were placed into the two side of the removed material. Parenchyma was sutured with 0 vicryl® and U fashion separately and renography was completed. Operation time and ischemia time were noted. Early period and postoperative 3-6 months patient follow-up were performed.

Results: Mean age was determined to be 54.6 years. Mean tumor size was 4.8 cm (3-7, range). Mean operation time was 71 minutes. Warm ischemia time was 13.4 minutes. Mean hospitalization time was 3.5 days. Clavien grade-1 complication was seen in 10 patients. Ureteral catheter was not used in any patients. No postoperative prolonged drainage, fistula, urinary extravasation or hemorrhage seen in any patients. At postoperative 1st and 6th month follow-up, no delayed hemorrhage, fistula or liquid collection were observed.

Conclusion: In partial nephrectomy, hemostatic suturing and renography with PTFE felt are effective and safe methods. Not seeing urinary extravasation but having efficient hemostasis may help patients with bigger tumor size to prefer partial nephrectomy.

Keywords: Kidney cancer, partial nephrectomy, hemostasis, urinary extravasation

Giriş

Renal hücreli kanserler, erişkinlerde görülen kanserlerin %2-3'ünü oluşturmaktadır ve en sık görülen üçüncü kanserdir (1). Görüntüleme yöntemlerinin hızlı gelişimi ve yaygın kullanımıyla böbrek tümörlerinin tesadüfi saptanma oranı %60'lara varmıştır (2). Tanı alan düşük evredeki tesadüfi böbrek tümörlerinde artış, iskemik renal hasarın önlenmesindeki gelişmeler ve orta-uzun dönemde radikal nefrektomiye eşit onkolojik sonuçların olması tüm dünyada nefron koruyucu cerrahiye (NKC) olan ilgiyi arttırmıştır. NKC başlangıçta sadece soliter böbrekli, bilateral böbrek tümürlü veya radikal nefrektomi sonrası anefrik kalacağı düşünülen olgularda zorunlu endikasyonlarda yapılırken, bugün elektif endikasyonların sınırları genişletilmiştir (3). Birçok çalışmada 7 cm'ye kadar olan soliter böbrek tümörlerine teknik olarak mümkün olduğu sürece NKC önerilmektedir (4). Amerikan Üroloji kılavuzlarına göre; klinik evre T1 olan ve kontralateral böbreği normal tüm hastalara NKC önerilmektedir (5). NKC'nin amacı renal tümörün tamamen rezeksiyonu ve geride mümkün olduğunca fazla fonksiyonel parankim bırakılmasıdır.

Kitle çıkarıldıktan sonra nefron koruyucu cerrahi sırasında kanamanın engellenmesi için farklı stratejiler uygulanmaktadır (6,7,8). Toplayıcı sistemde oluşabilecek açıklıkların onarımı için 3-0 veya 4-0 poliglaktin ile 8 tarzında sütür atılabilir. Kitle yatağındaki damarlar, 4-0 poliglaktin sütür kullanılarak devamlı veya aralıklı tarzda sütüre edilerek kapatılır. Renorafide V-Loc sütür (Covidien, Mansfield, MA) günümüzde özellikle laparoskopik yöntemde kullanılmaktadır (9). Ancak açık

cerrahide de uygulanabilir. Renorafi için genel olarak 0 veya 2-0 poliglaktin benzeri sütürler kullanılmaktadır. Dokuların yırtılmaması için perirenal yağ dokusu sütür aralarında destekleyici olarak kullanılmaktadır. Bazı cerrahi merkezlerde ise sütür hattında PTFE felt kullanılması renorafinin daha sağlam ve kolayca uygulanabildiğini göstermektedir (10,11). Biz bu çalışmada parsiyel nefrektomi yaptığımız hastalarda teflon felt uygulamanın klinik ve fonksiyonel sonuçlar üzerinde etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

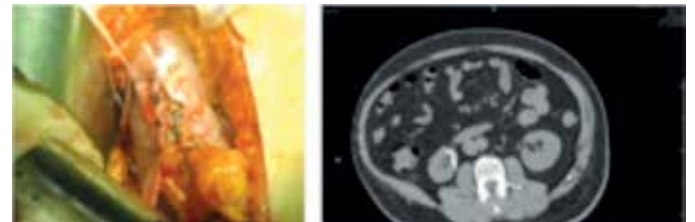
Aralık 2006-Aralık 2008 yılları arasında kliniğimizde böbrek tümörü tanısı konulan ve parsiyel nefrektomi ameliyatı planlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan aydınlatılmış onam ve bilgilendirilmiş olurları alındı. Toplam 19 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tedavi sonrası klinik ve demografik özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi. Bir hastada atnalı böbrekteki ürotelyal kansere yönelik nefroureterektomi ile birlikte istmus eksizyonu da aynı teknik kullanılarak yapıldı. Hastaların tamamına parsiyel nefrektomi standart açık teknik ve flank insizyon ile uygulandı (7).

Hastaların tümü; ayrıntılı anamnez, fizik muayene, tam idrar tahlili, hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolitleri ile değerlendirildi. Ameliyat öncesi tüm hastalara radyolojik inceleme batın ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans inceleme yapıldı. Ameliyat öncesi renal fonksiyon testleri anormal olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalarda flank insizyon ile açık parsiyel nefrektomi uygulandı (7). Renal arter ven bulunarak serbestleştirildi, naylon tape ile askıya alındı. Mannitol infüzyonu sonrası renal arter ve ven bulldog klemp ile oklüde edildi. Daha sonra kitle keskin ve künt diseksiyonla 0,5-1 cm güvenli marjin bırakacak şekilde eksize edilerek kitle çıkarıldı. Diseksiyon esnasında açılan arkuat damarlar ve kalısel yapılar 3/0 veya 4/0 poliglaktin sütür ile kapatıldı. Böbrek parankimi 0 poliglaktin sütür ile kapatıldı. PTFE teflon felt şeritleri (BARD®, Teflon PTFE felt) 2 cm genişliğinde ve 5 cm uzunluğunda olacak şekilde çıkarılan kitlenin her iki yanına yerleştirildi. 0 vicryl® ile U şeklinde sütürler ayrı ayrı olacak şekilde parankim sütürleri atıldı ve renorafi tamamlandı (Şekil 1a). Ortalama 5 adet sütür atıldı. Sütürler düğümlemeden böbrek parankimi elle sıkıştırılarak düğümün tam sıkıştırması ve desteği sağlandı. Pedikül klempini açıldıktan sonra bazı olgularda ek sütür atıldı.

Operasyon süresi, iskemi süresi, aspiratörde toplanan kan miktarı kaydedildi. Hastaların postoperatif 6. ayda kreatinin

| n | 19 |
|-----------------------------------|---------|
| Yaş (ortalama) | 54,6 |
| Kadın | 5 |
| Erkek | 14 |
| Tümör lokalizasyonu | |
| Sağ | 6 |
| Sol | 13 |
| Eksofitik | 10 |
| Endofitik | 5 |
| Mikst | 4 |
| Preop tümör çapı-cm (ortalama) | 4,8 |
| Sıcak iskemi süresi dk (ortalama) | 13,4 |
| Kan transfüzyonu | 0 |
| Komplikasyon Clavien | |
| Sınıf 1 | 10 |
| Sınıf 2 | 0 |
| Sınıf 3 | 0 |
| Sınıf 4 | 0 |
| Komplikasyon | |
| Geç kanama | 0 |
| Üriner fistül | 0 |
| Enfeksiyon | 0 |
| Patoloji | |
| Malin | 16 |
| Benign | 3 |
| Taburculuk | 3,5 gün |



1a

1b

Şekil 1. a) Politetrafloroetilen felt ile atılan sütürler ve böbrek parankim kapatılması, b) 3. ayda sağ böbrekteki politetrafloroetilenin tomografik görünümü

değerleri ölçüldü. Postoperatif 3-6 arasında kontrol bilgisayarlı tomografi çekildi (Şekil 1b).

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 16 programı kullanıldı. İskemi zamanı, operasyon süresi, kanama miktarı, preoperatif kreatinin, postoperatif kreatinin, preoperatif glomerül filtrasyon hızı (GFR), postoperatif GFR değerleri ölçüldü. Komplikasyon değerlendirilmesi modifiye Clavien dindo sınıflamasına göre yapıldı (12).

Bulgular

Hastaların bazı demografik ve perioperatif verileri Tablo 1'de verilmektedir. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 54,6 olarak tespit edildi. Erkek hastalar çoğunlukta idi. Tümör çapı ortalama 4,8 cm (3-7) arasında idi. Tümör lokalizasyonu %70 sol taraflı idi. Operasyon süresi ortalama 71 dakika olarak kaydedildi. Ortalama tahmini kanama 50 cc olarak tespit edildi. Sıcak iskemi süresi 13,4 dakika idi. Hastaların postoperatif 3. gününde drenleri çekildi. Hospitalizasyon süresi ortalama 3,5 gün idi. On hastada Clavien sınıf 1 komplikasyon gözlemlendi. Medikal tedaviler uygulandı. Tüm hastalarda cerrahi sınırlı negatifti.

Hiçbir hastada üreter katereri kullanılmadı. Postoperatif uzamış drenaj, fistül, üriner kaçak, geç kanama gözlenmedi. Hastaların 1. ve 6. ay takiplerinde hiçbir hastada geç komplikasyon kanama, fistül, kolleksiyon gözlenmedi.

Tartışma

Parsiyel nefrektomi onkolojik sonuçları ile güvenli ve etkili bir cerrahi olup son yıllarda küçük tümörlerde geniş kabul gören bir yaklaşımdır. Büyük çaplı tümörlerde hemostaz sağlanması ve parankimal defektin tamiri zorlaştırıcı bir faktör olarak karşımıza çıkmakta ve bazı olgularda total nefrektomi tercih edilmektedir. Bu nedenle kompleks tümörlerde ve büyük tümörlerde parankimal defekt kapatırken yardımcı metodların kullanımı önem arz etmektedir. Genel olarak uygulanan yaklaşım kapsüle parankimi de içinde alacak şekilde sütün atılması veya hemostatik polimerleri defektin içine doldurup defekt boyunca parankim kapatıcı sütün atılmasıdır (6,7). U sütünler defekt kapatmaya yeterli olsalar bile sütünlerin böbrek parankimini yırtma olasılığı nedeniyle yeterince gergin sütünler koyulamamaktadır. PTFE kullanımı pek çok avantaj sağlamaktadır. Sütünlerin PTFE üzerinden bağlanması daha sıkı bir düğüm ve daha güçlü hemostaz sağlamaktadır. Ayrıca daha geniş bir yüzeye basınç sağlamaktadır. Sütünlerin kapsülü yırtma olasılığı da çok azalmaktadır. Parankimal kenarlar birbiri üzerine daha düzgün kapanmaktadır. Bu sayede damarlar daha kolay sıkıştırılmaktadır. Aynı şekilde toplayıcı sistemde de parankimin uniform kapanma basısı ile daha iyi bir baskı ve su geçirmezlik gerçekleşmektedir. Çalışmamızda ciddi hiçbir komplikasyonla karşılaşmadık. Üriner fistül veya geç kanama hiç görülmedi. Hastaların %20'sinde hastada görülen düşük dereceli komplikasyonlar da literatüre göre uyumludur. Yine hiçbir hastada üreter kateteri veya geç dönemde double j kateteri ihtiyacı olmamıştır. Biz her hastada görülen toplayıcı sistem açıklıklarının sütünle ediyoruz ancak burada PTFE ile sağlanan güçlü sıkıştırma etkisinin toplayıcı sistem sütünlerini daha da sağlamlaştırdığı kanaatindeyiz.

Pedikül klempini takiben sıcak iskemi süremiz 13 dakika civarında olup beklenen sürelerle uyumludur (7). Teflon PTFE ile parankim sütünleri daha hızlı ve kontrollü atılabilmektedir. Pedikül açılınca çok az bir hastada sızıntı şeklinde kanama görülebilir, ek bir veya iki sütün ile mevcut PTFE üzerinden bu sütünler yeniden klemplemeye ihtiyaç duymadan hemostaz sağlanabilir. Kullandığımız materyal sentetik PTFE teflon felt olup dokuda herhangi bir reaksiyon riski veya enfeksiyon riski taşıyıp taşımadığı sorusu akla gelebilir. Bu greftler damar cerrahisinde uzun yıllardır kullanılmakta olup enfeksiyon riski %2 olarak bildirilmektedir (13). Biz hiçbir hastada böyle bir enfeksiyon bulgusu görmedik. Literatürde de %1,1 oranında grefte bağlı enfeksiyon bildirilmiş ve greft materyalinin çıkarılması ile kontrol altına alınabilmektedir (10,11).

Çalışmamızda çeşitli kısıtlılıklar mevcuttur. Tek merkez verisine dayalı ve genellikle tecrübeli cerrah serisine dayalı sonuçlar yer almaktadır. Hasta sayısı azdır. Diğer metodlarla da karşılaştırmalı bir çalışma değildir. Bununla birlikte kalp damar cerrahisinde yaygın kullanılan bu materyalin parsiyel nefrektomi ameliyatlarında ürologların işini son derece kolaylaştırması nedeniyle, tüm meslektaşlarımızla bu deneyim ve bulgularımızın paylaşılmasının son derece yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

Sonuç

Parsiyel nefrektomide PTFE felt ile hemostatik sütün atılması ve renorafi etkin ve güvenilir bir yöntemdir. Tümör boyutu ve lokalizasyonundan etkilenmeden tek başına güçlü bir parankimal destek ve sağlamlık göstermektedir. Hemostatik ajan ve hemostatik jellere göre oldukça ucuz bir yöntemdir. Üriner kaçığın görülmemesi ve etkili hemostaz daha büyük tümörlerde de parsiyel nefrektominin tercih edilmesini sağlayabilir.

Etik

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

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Güven Aslan, Konsept: Güven Aslan, Dizayn: Güven Aslan, Veri Toplama veya İşleme: Güven Aslan, Ahmet Cihan, Önder Çınar, Ömer Demir, Aykut Kefi, İlhan Çelebi, Analiz veya Yorumlama: Güven Aslan, Literatür Arama: Ahmet Cihan, Önder Çınar, Ömer Demir, Aykut Kefi, İlhan Çelebi, Yazan: Güven Aslan.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir. Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ljunberg B, Cowan N, DC. H. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology Guidelines 2012.
2. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. Cancer 2004;100:738-745.
3. Fergany A. Current status and advances in nephron-sparing surgery. Clin Genitourin Cancer 2006;5:26-33.
4. Porter MP, Lin DW. Trends in renal cancer surgery and patient provider characteristics associated with partial nephrectomy in the United States. Urol Oncol 2007;25:298-302.

5. The American Urological Association Guideline for Management of the Clinical Stage 1 Renal Mass. American Urological Association;2009;p. 1-76.
6. Zincke H, Engen DE, Henning KM, et al. Treatment of renal cell carcinoma by in situ partial nephrectomy and extracorporeal operation with autotransplantation. Mayo Clin Proc 1985;60:651-662.
7. Novick AC. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 1987;14:419-433.
8. Bernstein SM, Koyle MA, RF. G. Partial nephrectomy, extracorporeal surgery, and autotransplantation for renal cell carcinoma. In: Crawford ED, S. D eds. Current Genitourinary Cancer Surgery Philadelphia, Lea & Febiger;1990.
9. Jeon SH, Jung S, Son HS, et al. The unidirectional barbed suture for renorrhaphy during laparoscopic partial nephrectomy: Stanford experience. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2013;23:521-525.
10. Redshaw JD, West JM, Stephenson RA, et al. Use of a polytetrafluoroethylene (GORE-TEX) bolster to close the renal parenchymal defect during open partial nephrectomy. Urology 2014;84:707-711.
11. Zincke H, Ruckle HC. Use of exogenous material to bolster closure of the parenchymal defect following partial nephrectomy. Urology 1995;46:96-98.
12. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2004;240:205-213.
13. Chiesa R, Marone EM, Tshomba Y, et al. Aortobifemoral bypass grafting using expanded polytetrafluoroethylene stretch grafts in patients with occlusive atherosclerotic disease. Ann Vasc Surg 2009;23:764-769.



Immunohistochemical Study of Cyclooxygenase-2 Expression in Prostate Carcinoma: It's Relation with Apoptosis and Angiogenesis

İmmünohistokimyasal Çalışma ile Prostat Karsinomunda Siklooksijenaz-2 Ekspresyonunun: Apoptozis ve Anjiyogenezis ile İlişkisi

Emine Kılıç Bağır MD¹, Arbil Açıkalın MD¹, Volkan İzol MD², Gülşah Şeydaoğlu MD³, Şeyda Erdoğan MD¹

¹Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Adana, Turkey

²Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Urology, Adana, Turkey

³Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Adana, Turkey

Summary

Objective: Prostate carcinoma (PC) is one of the most commonly diagnosed cancer types with significant rates of mortality and morbidity. The etiology of PC is not clear. Cytokine and mediators at the inflammatory pathway plays role at the various steps of the relation between chronic inflammation and cancer. The objective of this study is to determine if there is relationship between cyclooxygenase-2 (COX) apoptosis and angiogenesis in patients with PC.

Materials and Methods: Sample of 49 cases who were at pathologic stage pT2 and underwent radical prostatectomy, were selected retrospectively between 2005-2010, from the archives of Pathology Department of Çukurova University Faculty of Medicine. Histologic slides of each case were reviewed for the diagnostic reassessment and graded by the Gleason scoring system. COX-2, vascular endothelial growth factor (VEGF), monoclonal antibody (M30) and bcl-2 were immunohistochemically applied to the cases and they were evaluated.

Results: The mean age of the patients were 63.8. Twenty-one cases had their Gleason score ≤ 6 and 28 had their Gleason score ≥ 7 . COX-2 expression was detected in 81.6% of cases. While COX-2 expression was significantly correlated with bcl-2 expression, there was no correlation between VEGF and COX-2 expression. Gleason score was negatively correlated with M30. It was detected that as COX-2 expression increased mean survival time significantly decreased.

Conclusion: This study makes us think that in the PC carcinogenesis COX-2 inhibits apoptosis rather than promoting angiogenesis. These results may offer new insights for the treatment strategies, also they may be useful for the prediction of clinical outcomes.

Keywords: Prostate carcinoma, COX-2, apoptosis, angiogenesis

Öz

Amaç: Prostat karsinomu (PK) önemli oranda ölümcül ve morbiditesi olan, sık görülen kanser türlerinden biridir. PK'nin etiyolojisi net değildir. Enflamatuvar yolaktaki sitokin ve mediatörler; kronik enflamasyon ve kanser arasındaki ilişkide, çeşitli basamaklarda rol oynamaktadır. Bu çalışmanın amacı, PK'li hastalarda siklooksijenaz-2 (COX), apoptozis ve anjiyogenezis arasında ilişki olup olmadığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: 2005-2010 yılları arasında, patolojik evresi pT2 olup radikal prostetektomi uygulanan 49 olgu, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji arşivinden retrospektif olarak seçilmiştir. Histolojik slaytlar tanısız açıdan tekrar gözden geçirilmiş ve Gleason skorlama sistemine göre derecelendirilmiştir. Olgulara immünohistokimyasal olarak COX-2, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF), monoklonal antikor (M30), bcl-2 uygulanarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 63,8 idi. Yirmi bir hasta Gleason skor ≤ 6 ve 28 hasta Gleason skor ≥ 7 olarak derecelendirildi. COX-2 ekspresyonu %81,6 hastada tespit edildi. COX-2 ekspresyonu bcl-2 ekspresyonu ile korele olarak bulunurken, VEBF ile COX-2 arasında korelasyon saptanmadı. Gleason skor ile M30 arasında negatif korelasyon saptandı. Ortalama yaşam ve COX-2 arasında negatif korelasyon saptandı. COX-2 ekspresyonu arttıkça sağkalım süresinin anlamlı olarak azaldığı saptandı.

Sonuç: Çalışmamız PK karsinogenezisinde COX-2'nin anjiyogenezisi arttırmaktan çok apoptozisi inhibe ederek etki ettiğini düşündürmektedir. Bu sonuçların, tedavi stratejilerine yeni bakış açıları sunabileceği gibi, hastaların klinik takiplerinin sonuçlarını öngörmede faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Prostat karsinomu, COX-2, apoptozis, anjiyogenezis

Introduction

Cyclooxygenase (COX) is the enzyme that responsible for the production of prostaglandins from arachidonic acid. A number of studies suggest an important role of COX-2 in pathophysiology of inflammation and carcinogenesis. It plays role in tumorigenesis of several human malignancies. It's reported that COX-2 stimulates cell proliferation, inhibits epithelial differentiation and apoptosis, mediates immune suppression and increases the production of mutagens (1,2,3,4,5).

Apoptosis is one the most important event at the pathogenesis of varies diseases including neoplastic process. There are several immunohistochemical methods for demonstrating apoptosis at the cells. Among these terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling (TUNEL) method is the most common method. On the other hand monoclonal antibody (M30) is the alternative method for detecting early stage of apoptosis that is specific for epithelial cells (Sharma) (6).

The objective of this study is to determine if there is relationship between COX-2, apoptosis and angiogenesis in prostate carcinomas (PC).

Materials and Methods

Samples from 49 cases who are at pathologic stage pT2 and undergoing radical prostatectomy, were selected retrospectively between 2005-2010, from the archives of Pathology Department of Çukurova University, Medical Faculty. Histologic slides of each case were reviewed for the diagnostic reassessment and graded by the Gleason scoring system. The excluding criterias were different stages, metastasis and lost follow-up. Approval of the Ethics Committee obtained for the study (Approval date: 21.09.2016; Decision No: 50243401/2016-11).

Immunohistochemical staining was performed on 5-mm sections of formalin-fixed, paraffin-embedded tissue using antibody COX-2 (1/50, Santa Cruz), vascular endothelial growth factor (VEGF) A (1/80, Santa Cruz), M30 (1/50, Roche), bcl-2 (1/50, DAKO). The visualization system used was BenchMark XT with heat-induced epitope retrieval (CC1 solution) and iView DAB detection kit (Ventana, Tucson, AZ). Cytoplasmic and

membranous staining was considered positive for COX-2, VEGF and bcl-2. Nuclear staining was accepted as positive for M30.

Statistical Analysis

For each continuous variable, normality was checked. Since the data was not distributed normally, appropriate non-parametric test was chosen. Correlations between the variables were tested by Spearman or Pearson's correlation test. The correlation coefficients were interpreted as either excellent relationship $r \geq 0.91$; good $0.90 \leq r < 0.71$; moderate- fair $0.70 \leq r < 0.51$; weak $0.50 \leq r < 0.31$; little or none $r \leq 0.3$. The rates of mean or median survival were estimated with the use of the Kaplan-Meier method and the curves were compared with the use of the log-rank test. A p value of 0.05 was taken as the level of significance. SPSS ver 22.0 were used for analyses.

Immunohistochemical Evaluation

The results of staining for COX-2, bcl-2 and VEGF were analyzed semiquantitatively by using an immunohistochemical scoring (IHS) system that combines the percentage of immunoreactive cells (quantity score) and an estimate of staining intensity (staining intensity score). Staining quantity was scored by using a modified version of the method described by Kelly et al. (1): no staining is 0, 1-10% of cells stained are scored as 1, 11-50% as 2, 51-80% as 3 and 81-100% as 4. Staining intensity was scored on a scale of 0-3 where 0 is no staining, 1 is weak, 2 is moderate and 3 is strong. The staining intensity score and staining quantity score were multiplied to give the IHS. An IHS of 9-12 was considered strong immunoreactivity; 5-8 moderate, 1-4 weak and 0 was considered as negative.

Apoptosis was figured out by monoclonal antibody M30, which reacts with the product from the cleavage of cytokeratin 18 (CK18). The number of M-30 positive cells per 1000 cells was expressed as apoptotic index (Figure 1).

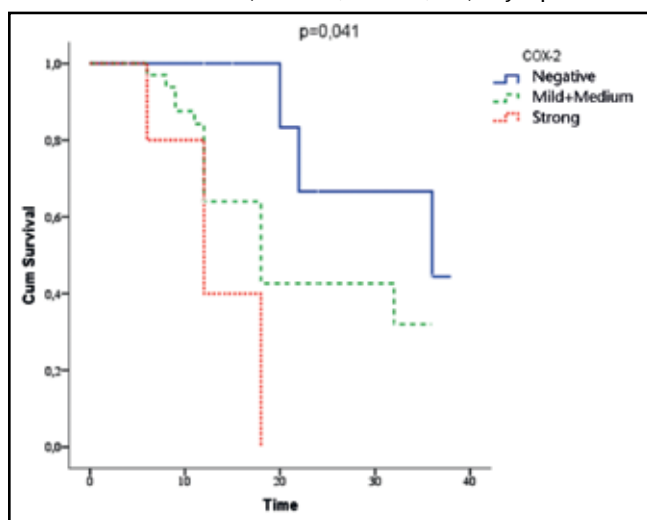


Figure 2. Survival curves according to Cyclooxygenase-2 expression
COX: Cyclooxygenase

| | COX-2 r p | M30 r p |
|-------|-----------------|---------------|
| Grade | 0.177 | -0.28 |
| | 0.223 | 0.048 |
| AGE | 0.346 | -0.021 |
| | 0.066 | 0.912 |
| bcl-2 | 0.490 | -0.198 |
| | 0.000 | 0.173 |
| VEGF | -0.010 | 0.127 |
| | 0.945 | 0.385 |
| M30 | -0.091 | |
| | 0.534 | - |

COX: Cyclooxygenase, M30: Monoclonal antibody, VEGF: Vascular endothelial growth factor, r= Correlation coefficient

Results

The age of the patients ranged from 48 to 73 years old (average 63.8 ± 6.4). Twenty-one (42.8%) of the cases had Gleason score ≤ 6 and 28 (57.2%) had Gleason score ≥ 7 . COX-2 expression was detected in 81.6% of cases. However there was no correlation between COX-2 and M30 and VEGF expression ($p > 0.05$) there was a positive moderate correlation between COX-2 with bcl-2 expression ($r = 0.49$; $p < 0.0001$) (Table 1). No significant relation was found between Gleason score and COX-2, VEGF and bcl-2. There was a negative weak correlation between Gleason score and M30 ($r = -0.28$; $p = 0.04$).

Negative correlation between COX-2 expression and mean survival was also observed ($p = 0.041$) (Figure 2). The mean survival time was 31.8 months for the patients with no COX-2 expression, 22.5 months for the patients with low and moderate COX-2 and 13.2 months for the strong COX-2 ($p = 0.041$).

Discussion

COX-2 is a stimulated enzyme that transforms arachidonic acid to prostaglandins, which are strong mediators of inflammation. Several studies showed that COX-2 plays a key role in tumorigenesis at the various malignancies by inducing cell proliferation, metastasis, inhibiting epithelial differentiation and apoptosis and mediating factors of immune suppression (2,3,4). COX-2 expression in prostate tissues or PC has been the issue of many recent studies. COX-2 expression also have examined in inflammatory process such as post-atrophic hyperplasia, prostate intraepithelial neoplasia, and PC (5,6,7). But way of their effect is unclear and controversial. Zha et al. (8) found negative COX-2 at 144 samples of PC in their study. On the

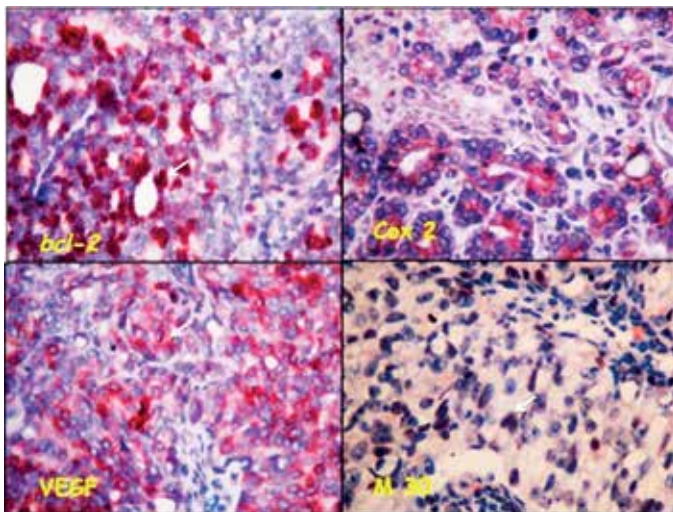


Figure 1. Immunohistochemical staining of Cyclooxygenase-2, vascular endothelial growth factor, monoclonal antibody, bcl-2 in human prostat carcinoma tissue samples. Bcl-2, COX-2 and vascular endothelial growth factor intracytoplasmic expression and positive staining in tumor cells monoclonal antibody nuclear positivity in tumor cells (white arrow sign positive tumor cells)

COX: Cyclooxygenase, M30: Monoclonal antibody, VEGF: Vascular endothelial growth factor

other hand, there are some reports that COX-2 expression has been analyzed in non-neoplastic prostate tissue such as post-atrophic hyperplasia or proliferative inflammatory atrophy (8,9). Additionally, a great majority of the studies have identified overexpression of COX-2 in PC and prostate intraepithelial neoplasia (3,10).

Several types of human malignancies overexpress COX-2 along with VEGF (2,10,11,12). Increased expression of angiogenic factors, and decreased expression of anti-angiogenic factors, or a combination of both events is the result of cancer induced angiogenesis (9,13). COX-2 was expressed in newly formed blood vessels within tumors (14). VEGF is the most important tumor angiogenic factors that cause the proliferation of vascular endothelial cells. In the literature, there are some controversial studies about the COX-2 and angiogenesis at the PC. Wang et al. (15) reported a direct link between COX-2 and angiogenesis. Also Kim et al. (3) showed a significant correlation between the overexpression of COX-2 and VEGF that was associated with inflammation and carcinoma. However Mukherjee et al. (4) couldn't find significant correlation between COX-2 and angiogenesis in PC's. Also we couldn't find statistically significant correlation between COX-2 and VEGF.

An epitope, situated on CK18, becomes exposed at an early caspase cleavage event during apoptosis, and is not seen in viable epithelial cells. A novel M30 recognizes this neo-epitope on CK18 early in apoptosis. CK18 is divided by caspases at two different sites during apoptosis. This division pattern is special for apoptosis. It can be obtained using recombinant caspase-3 and caspase-6 to in vitro studies (16,17,18). Although various techniques such as TUNEL has been described, we used M30 to evaluate apoptotic index which was more simple and easy to perform (12). M30 is much more sensitive and specific for epithelial cells whereas TUNEL identifies all apoptotic cells in addition to epithelial lineage (19). Also M30 positivity comes out at an early stage of apoptosis and remains positive till to the necrosis of the tumor cells (15,18). For that reason, we thought that apoptosis exposed by M30 would be much more suitable for PC on the base of epithelial origin. Yin et al. (20) reported CK18 was downregulated in poorly differentiated PC tissue samples, indicating a potential association of the downregulation of CK18 with tumor aggressiveness. Our data demonstrated Gleason score was negatively correlated with M30. This result can be explained by localization of M30 on CK18 that cause this down regulation at higher Gleason scores. Bcl-2 is equilibrate between proapoptotic and antiapoptotic members which is a significant factor of tumorigenesis. Bcl-2 gene mutation in tumor cells, results with the increased expression and suppression of the proapoptotic proteins. Proapoptotic protein gene mutation causes a down-regulation of expression, and the cell loses ability of regulation apoptosis-again tumorigenesis (3,11). Kim et al. (3) reported meaningful correlation between the COX-2 and bcl-2 overexpression that their progressive overexpression was dependent to chronic inflammation and carcinoma. On the other hand Tanji et al. (11) found positive, but not significant correlation between bcl-2 and COX-2 expression. In our study bcl-2 and COX-2 was positively correlated.

We found an overexpression of COX-2 in PC. Unlike some reports, we found no relationship between COX-2 and angiogenesis. However, COX-2 was significantly positive correlated with bcl-2. Our results raise the possibility that COX-2 may influence tumor progression in PC through inhibiting apoptosis rather than the promotion of angiogenesis. The use of selective agents targeting apoptosis and COX-2 may play role in the treatment of PC.

Our results of survival analysis showed that expression of COX-2 is associated with a significantly worse survival. In this regard, overexpression of COX-2 may be useful for assessing the biologic behaviour of PC.

Study Limitations

We acknowledge this study has some limitations such as small number of cases lack of using molecular technics to detect apoptosis and angiogenesis. In summary, our results must be supported by further studies to offer new insights into the treatment strategies and to predict clinical outcome.

Ethics

Ethics Committee Approval: Date: 21.09.2016; Decision No: 50243401/2016-11, Informed Consent: It was taken.

Peer-review: Internal peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: Emine Kılıç Bağır, Arbil Açıklın, Volkan İzol, Gülşah Şeydaoğlu, Şeyda Erdoğan, Design: Emine Kılıç Bağır, Arbil Açıklın, Volkan İzol, Gülşah Şeydaoğlu, Şeyda Erdoğan, Data Collection or Processing: Arbil Açıklın, Volkan İzol, Analysis or Interpretation: Arbil Açıklın, Literature Search: Gülşah Şeydaoğlu, Şeyda Erdoğan, Writing: Emine Kılıç Bağır, Şeyda Erdoğan.

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

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

References

1. Kelly LM, Hill AD, Kennedy S, et al. Lack of prognostic effect of Cox-2 expression in primary breast cancer on short-term follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:707-710.
2. Fosslien E. Review: Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in cancer induced angiogenesis. *Ann Clin Lab Sci* 2001;31:325-348.
3. Kim BH, Kim CI, Chang HS, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression in chronic inflammation associated with benign prostatic hyperplasia: is it related to apoptosis and angiogenesis of prostate cancer? *Korean J Urol* 2011;52:253-259.
4. Mukherjee R, Edwards J, Underwood MA, et al. The relationship between angiogenesis and cyclooxygenase-2 expression in prostate cancer. *BJU Int* 2005;96:62-66.
5. Kirschenbaum A, Klausner AP, Lee R, et al. Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in the human prostate. *Urology* 2000;56:671-676.
6. Madaan S, Abel PD, Chaudhary KS, et al. Cytoplasmic induction and over-expression of cyclooxygenase-2 in human prostate cancer: implications for prevention and treatment. *BJU Int* 2000;86:736-741.
7. Yoshimura R, Sano H, Masuda C, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in prostate carcinoma. *Cancer* 2000;89:589-596.
8. Zha S, Gage WR, Sauvageot J, et al. Cyclooxygenase-2 is up-regulated in proliferative inflammatory atrophy of the prostate, but not in prostate carcinoma. *Cancer Res* 2001;61:8617-8623.
9. Denkert C, Thoma A, Niesporek S, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 in human prostate carcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia-association with increased expression of Polo-like kinase-1. *Prostate* 2007;67:361-369.
10. Lee LM, Pan CC, Cheng CJ, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in prostate adenocarcinoma and benign prostatic hyperplasia. *Anticancer Res* 2001;21:1291-1294.
11. Tanji N, Kikugawa T, Yokoyama M. Immunohistochemical study of cyclooxygenases in prostatic adenocarcinoma; relationship to apoptosis and Bcl-2 protein expression. *Anticancer Res* 2000;20:2313-2319.
12. Kusama K, Jiang Y, Toguchi M, et al. Use of the monoclonal antibody M30 for detecting HSG cell apoptosis. *Anticancer Res* 2000;20:151-154.
13. Swami S, Krishnan AV, Moreno J, et al. Inhibition of prostaglandin synthesis and actions by genistein in human prostate cancer cells and by soy isoflavones in prostate cancer patients. *Int J Cancer* 2009;124:2050-2059.
14. Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res* 2000;60:1306-1311.
15. Wang W, Bergh A, Damber JE. Cyclooxygenase-2 expression correlates with local chronic inflammation and tumor neovascularization in human prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:3250-3256.
16. Yilmaz Y. Systematic review: caspase-cleaved fragments of cytokeratin 18 - the promises and challenges of a biomarker for chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:1103-1109.
17. Faber TJ, Japink D, Leers MP, et al. Activated macrophages containing tumor marker in colon carcinoma: immunohistochemical proof of a concept. *Tumour Biol* 2012;33:435-441.
18. Lee KS, Chung JY, Jung YJ, et al. The significance of caspase-cleaved cytokeratin 18 in pleural effusion. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2014;76:15-22.
19. Todenhofer T, Hennenlotter J, Faber F, et al. Significance of apoptotic and non-apoptotic disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with clinically localized prostate cancer. *Prostate* 2015;75:637-645.
20. Yin B, Zhang M, Zeng Y, et al. Downregulation of cytokeratin 18 is associated with paclitaxel resistance and tumor aggressiveness in prostate cancer. *Int J Oncol* 2016;48:1730-1736.



D'Amico Düşük-Risk ve Orta-Risk Grubundaki Hastalarda Evre ve Derece Yükselmesi ile İlişkili Preoperatif Faktörler

Preoperative Factors Related to Stage and Grade Increase in D'Amico Low-Risk and Intermediate-Risk Group Patients

Dr. Serdar Çelik¹, Dr. Ozan Bozkurt², Dr. Ömer Demir², Dr. Burçin Tuna³, Dr. Kutsal Yörükoğlu³, Dr. Güven Aslan²

¹Yusufeli Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Artvin, Türkiye

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

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

Öz

Amaç: Bu yazıda kliniğimizde prostat adenokarsinomu nedenli radikal retropubik prostatektomi (RRP) yapılan D'Amico düşük-risk ve orta-risk grubundaki hastalarda evre ve derece yükselmesine neden olabilecek preoperatif faktörler araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: RRP yapılan hastalardan prostat spesifik antijen (PSA) <10 ng/mL ve prostat iğne biyopsisi (PIB) Gleason skoru (GS) ≤6 ve klinik T1c-T2a olan hastalar D'Amico düşük-risk grubunda; PSA 10-20 ng/mL ve/veya PIB GS=7 ve/veya klinik T2b olan hastalar D'Amico orta-risk grubunda değerlendirildi. PIB GS ve klinik evresine göre RRP GS ve T evresinde yükselme olan ve olmayan hastalarda, PIB GS ve klinik evresine göre RRP GS ve T evresinde yükselme olan ve olmayan hastalar araştırıldı, bununla birlikte PIB GS 3+4=7 (7a) olup da RRP GS 4+3=7 (7b) olanlar da derecede yükselme olarak değerlendirildi. Hastaların PSA verileri, PIB ve RRP patoloji verileri ile biyokimyasal nüks oranları incelendi. Mevcut veriler evre ve derece yükselmesine göre düşük-risk ve orta-risk grubunda karşılaştırılarak değerlendirildi.

Bulgular: Düşük-risk grubundaki 151 hastanın 21'inde evrede, 63'ünde ise derecede yükselme saptanmışken, orta-risk grubundaki 187 hastanın 84'ünde evrede, 39'unda ise derecede yükselme saptandı. Düşük-risk grubunda PIB tümör yüzdesi derecede yükselme olan grupta yüksek saptandı (p<0,001). Orta-risk grubunda ise PSA, PSA dansitesi, PIB perinöral invazyon (PNI) pozitifliği, tümör yüzdesi ve pozitif odak sayısının evrede yükselme olan grupta; PSA, fPSA, PSA dansitesi, PIB GS ve tümör yüzdesinin de derecede yükselme olan grupta yüksek saptandı (p<0,05). Postoperatif faktörlere bakıldığında ise tümör hacmi ve cerrahi sınır pozitifliğinin evre ve derece yükselmesiyle ilişkili olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak, düşük-risk grubunda PIB tümör yüzdesinin derece yükselmesi ile ilişkili olduğu, orta-risk grubunda ise PSA, PSA dansitesi ve PIB tümör yüzdesinin hem evre hem de derece yükselmesi ile PIB PNI pozitifliği ve pozitif odak sayısının ise sadece T evresinde yükselme ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: D'Amico risk sınıflaması, düşük-risk ve orta-risk prostat kanseri, prostat iğne biyopsisi, derecede yükselme, evrede yükselme

Summary

Objective: In this study we searched preoperative factors that may cause upstaging and upgrading at D'Amico low-risk and intermediate-risk group patients who underwent radical prostatectomy (RRP) due to prostate adenocarcinoma.

Materials and Methods: Among patients undergoing RRP retrospective evaluation, those who have PSA<10ng/mL, prostate needle biopsy (PNB) Gleason score (GS) ≤6 and clinical T1c-T2a were placed in the low-risk group. Patients with PSA 10-20 ng/mL and/or PNB GS=7 and/or clinical T2b were placed in the intermediate-risk group. In accordance with PNB GS and clinical stage, patients whose RRP GS and T stage increased or not with PNB GS 3+4=7 (7a) and RRP GS 4+3=7 (7b) were assessed as upgrade. The PSA data, PNB and RRP pathological data and biochemical recurrence rates of patients were investigated. Current data were used to separately assess and compare low-risk and intermediate-risk groups according to upstaging and upgrading.

Results: Among the 151 patients in the low-risk group, it was identified that 21 had upstage and 63 had upgrade, while in the 187 patients in the intermediate-risk group 84 had upstage and 39 had upgrade. In the low-risk group, the PNB tumor percentage was identified to be high in the upgrade group (p<0.001). In the intermediate-risk group, PSA, PSA density, PNB perineural invasion (PNI) positivity, tumor percentage and positive core numbers were high in the upstage group. However, in the intermediate-risk group PSA, fPSA, PSA density, PNB GS and tumor percentage were high in the upgrade group (p<0.05). When postoperative factors were examined, tumor volume and surgical margin positivity were observed to be correlated with upstaging and upgrading.

Conclusion: In conclusion, in the low-risk group PNB tumor percentage was related to upgrading, in the intermediate-risk group, PSA, PSA density and PNB tumor percentage were correlated with both upstaging and upgrading, while PNB PNI positivity and positive core numbers were observed to be correlated with T stage increase only.

Keywords: D'Amico risk classification, low-risk and intermediate-risk prostate cancer, prostate needle biopsy, upgrading, upstaging

Giriş

Prostat kanseri, kansere bağlı mortalitesi en yüksek olan kanserlerden birini oluşturmaktadır (1). Mortalite oranlarını düşürmek ve hastalarda kür sağlamak adına son yıllarda özellikle prostat spesifik antijen (PSA) ve prostat iğne biyopsisi (PIB) verilerini içeren, erken tanı ve tedavi sağlamak amaçlı, lokal hastalığı öngören risk grupları ve nomogramlar oluşturulmuştur (2,3,4). D'Amico risk sınıflaması da bunlardan biridir. Bu nomogramlarda amaç prostat kanseri evresini, derecesini ve biyokimyasal nüks olasılığını önceden öngörmek ve bu öngörüyle prostat kanseri patolojik parametrelerinin temelini oluşturan Stanford tekniğine göre tanımlamaktır (5). Radikal retropubik prostatektomi (RRP) patolojisine göre tanımlanmış olan parametreler RRP Gleason skoru (GS), tümör hacmi, ekstraprostatik yayılım varlığı ve düzeyi, seminal vezikül invazyonu varlığı, cerrahi sınır pozitifliği ve T evresidir (6). Aynı amaçla öngörü oluşturabilmek adına başta PIB perinöral invazyon (PNI) pozitifliği, tedavi öncesi serum testosteron ve estradiol düzeyleri olmak üzere nomogram dışı da birçok faktör araştırılmıştır (7,8,9). D'Amico risk sınıflamasını değerlendirdiğimizde özellikle yüksek risk grubu hasta dışında kalan düşük-risk ve orta-risk grubundaki hastalarda kür sağlamak amacıyla RRP sonrası T evresinde ve GS'de yükselmeyi öngören preoperatif parametreleri tanımlamak önem kazanmaktadır. Bu nedenle kliniğimizde prostat adenokarsinomu tanısıyla RRP yapılan D'Amico düşük-risk ve orta-risk grubundaki hastalar değerlendirildi. Düşük-risk ve orta-risk grubu hastaların RRP materyalinde evre ve derece yükselmesine neden olabilecek preoperatif faktörler araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

2005-2015 tarihleri arasında tek merkezde (kliniğimizde) RRP yapılan hastalar retrospektif olarak tarandı ve PSA, PIB ve RRP patoloji verileri olan hastalar değerlendirildi. Bu hastalardan PSA <10 ng/mL ve PIB GS ≤6 ve klinik T1c-T2a olan hastalar yani D'Amico düşük-risk grubundaki hastalar ile PSA 10-20 ng/mL ve/veya PIB GS=7 ve/veya klinik T2b olan hastalar yani D'Amico orta-risk grubundaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Preoperatif faktörlerden PIB patolojisindeki GS ve klinik evresine göre hastaların postoperatif RRP patolojisindeki GS'de ve patolojik T evresinde yükselme olup olmadığı değerlendirildi. RRP patolojisinde GS ve patolojik T evresinde yükselme olan ve olmayan hastalar ayrı ayrı ikişerli gruplara ayrıldı. PIB GS'de 3+4=7 (7a) saptanan fakat RRP GS 4+3=7 (7b) olan orta-risk grubu hastalar da derecede yükselme olan hastalar grubunda değerlendirildi. Hastaların PSA, fPSA, PSA dansitesi, PIB patoloji verileri [GS, PNI ve yüksek dereceli prostat intraepitelyal neoplazi (HPIN) varlığı, biyopsi tümör yüzdesi ve pozitif odak sayısı] ve RRP patoloji verileri (GS, tersiyer Gleason paterni, patolojik T evresi, cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu pozitifliği ve tümör hacmi) ile biyokimyasal nüks verileri incelendi. Önce düşük-risk grubunda sonra da orta-risk grubunda, veriler evre ve derecede yükselme olan ve olmayan gruplar içinde ayrı ayrı olacak şekilde karşılaştırılarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Hasta verilerinin gruplar arası dağılımları Kolmogorov Smirnov testine göre değerlendirildi. Düşük-risk grubunda evre yükselmesi saptanan grupta hasta sayısının azlığı ve dağılımlarının normal olmaması nedeniyle evre yükselmesi olan ve olmayan gruplar arası değerlendirme nonparametrik

Tablo 1. Radikal retropubik prostatektomi patolojisi T evresinde preoperatif klinik evreye göre yükselme olan ve olmayan D'Amico düşük-risk grubundaki hasta verileri ile bu verilerin gruplararası karşılaştırılması

| | Evre yükselmesi olan grup (n=21) | Evre yükselmesi olmayan grup (n=130) | p |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|--------|
| Yaş (yıl) (minimum-maksimum) | 62,4±5,4 (54,7-74,1) | 61,3±6,4 (46,8-73,6) | 0,441 |
| PSA (ng/mL) (minimum-maksimum) | 5,8±1,6 (3,3-9,5) | 5,7±1,8 (2,3-9,9) | 0,808 |
| fPSA (ng/mL) (minimum-maksimum) | 0,9±0,4 (0,3-1,5) | 0,9±0,4 (0,05-2) | 0,815 |
| PSA dansitesi (ng/mL/mL) (minimum-maksimum) | 0,15±0,07 (0,06-0,3) | 0,14±0,07 (0,04-0,5) | 0,403 |
| PIB GS | 6 | 6 | 1 |
| PNI varlığı n, (%) | 2 (9,5) | 11 (8,5) | 0,872 |
| HPIN varlığı n, (%) | 13 (61,9) | 78 (60) | 0,869 |
| Biyopsi tümör yüzdesi (minimum-maksimum) | 21,5±18,2 (5-70) | 17,2±20,6 (5-100) | 0,417 |
| Pozitif odak sayısı (minimum-maksimum) | 1,8±1,1 (1-4) | 1,7±1,1 (1-9) | 0,725 |
| Klinik evre <T2c/>T2c, n | 21/0 | 130/0 | |
| RRP evre T2/T3, n | 0/21 | 130/0 | <0,001 |
| RRP GS (minimum-maksimum) | 6,8±0,4 (6-7) | 6,4±0,5 (6-8) | 0,001 |
| Tersiyer Gleason paterni (minimum-maksimum) | 4,6±0,5 (4-5) | 4,2±0,4 (4-5) | 0,092 |
| Ekstra prostatik yayılım yaygın/fokal n, (%) | 21 (100)12/9 | 0 (0) | |
| Tümör hacmi (cc) (minimum-maksimum) | 2,6±1,3 (1,1-5,4) | 1,2±2,4 (0,01-22) | 0,022 |
| Cerrahi sınır pozitifliği n, (%) | 10 (%47,6) | 12 (%9,2) | <0,001 |
| Lenf nodu pozitifliği n, (%) | 0 (%0) | 0 (%0) | 1 |
| Biyokimyasal nüks n, (%) | 4 (%19) | 12 (%9,2) | 0,175 |

PSA: Prostat spesifik antijen, PIB: Prostat iğne biyopsisi, GS: Gleason skoru, PNI: Perinöral invazyon, HPIN: Yüksek dereceli prostat intraepitelyal neoplazi, RRP: Radikal retropubik prostatektomi

analiz ile değerlendirilirken, diğer gruplararası değerlendirmeler parametrik analiz ile değerlendirildi. Buna göre düşük-risk grubunda evre yükselmesine etki eden faktörler Mann Whitney U test ve Pearson χ^2 test ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi. Düşük-risk grubunda derece yükselmesine etki eden faktörler ile orta-risk grubunda evre ve derece yükselmesine etki eden faktörler ise ayrı ayrı T-test ve Pearson χ^2 test ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Version 20.0; SPSS, Chicago, Ill) kullanıldı ve p değeri $\leq 0,05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

Bulgular

RRP yapılan düşük-risk grubundaki 151 hasta ile orta-risk grubundaki 187 hasta retrospektif değerlendirildi. D'Amico risk gruplarının temelini oluşturan PSA, klinik evre ve PIB patolojisindeki GS ve diğer PIB verileri ile bu verilerin ortanca ya da ortalama, minimum ve maksimum değerleri tablolarda verilmiştir. Preoperatif klinik evre ve RRP patolojik evre verilerine göre yapılan değerlendirmede düşük-risk grubu hastaların 130'unda T evresinde yükselme gözlenmezken 21'inde evrede yükselme saptandı (Tablo 1). Orta-risk grubunda ise 103'ünde T evresinde yükselme gözlenmezken 84'ünde evrede yükselme saptandı (Tablo 2). Düşük-risk grubunda evrede yükselme saptanan ve saptanmayan gruplar arasında yapılan karşılaştırmada preoperatif verilerde anlamlı farklılık saptanmadı. Postoperatif verilerden ise evre yükselmesi ile paralel olacak şekilde RRP GS, tümör hacmi ve cerrahi sınır pozitifliğinde istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlendi (Tablo 1). Orta-risk grubunda evrede yükselme saptanan ve saptanmayan gruplar

arasında yapılan karşılaştırmada preoperatif verilerden PSA ve PSA dansitesi ile PIB verilerinden PNI pozitifliği, tümör yüzdesi ve pozitif odak sayısı T evresinde yükselme gözlenen grupta anlamlı olarak daha yüksek gözlemlendi. Postoperatif verilerden RRP GS, Tersiyer Gleason paterni, tümör hacmi, cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal nüks oranlarında ise T evresinde yükselme ile paralel olacak şekilde istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlendi (Tablo 2).

Düşük-risk grubu hastaların PIB GS ve RRP GS verilerine göre yapılan değerlendirmede hastaların 88'inde derecede yükselme gözlenmezken 63'ünde yükselme saptandı (Tablo 3). Orta-risk grubu hastaların ise 148'inde derecede yükselme gözlenmezken 39'unda yükselme saptandı (Tablo 4). Düşük-risk grubunda derecede yükselme saptanan ve saptanmayan gruplar arasında yapılan karşılaştırmada ise preoperatif verilerden sadece PIB tümör yüzdesinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,001$). Postoperatif verilerden ise tersiyer Gleason paterni, patolojik T evresi, tümör hacmi ve cerrahi sınır pozitifliğinde istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlendi (Tablo 3). Orta-risk grubunda derecede yükselme olan ve olmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada ise preoperatif verilerden yaş, PSA, fPSA, PSA dansitesi, PIB GS ve tümör yüzdesinin derece yükselmesi olan grupta istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0,05$). Postoperatif verilerden ise sadece tümör hacminde istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0,05$) (Tablo 4).

Tartışma

Prostat kanserinin doğru evrelemesi ve doğru derecelendirilmesi RRP sonrası patolojik inceleme ile mümkün olmaktadır. Bu

Tablo 2. Radikal retropubik prostatektomi patolojisi evresinde preoperatif klinik evreye göre yükselme olan ve olmayan D'Amico orta-risk grubundaki hasta verileri ile bu verilerin gruplar arası karşılaştırılması

| | Evre yükselmesi olan grup (n=84) | Evre yükselmesi olmayan grup (n=103) | p |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|--------|
| Yaş (yıl) (minimum-maksimum) | 63,2±5,7 (42,9-74,8) | 62,5±5,8 (46,3-75,4) | 0,425 |
| PSA (ng/mL) (minimum-maksimum) | 9,4±4,9 (1,1-19,8) | 8,1±3,8 (2,3-17,2) | 0,049 |
| fPSA (ng/mL) (minimum-maksimum) | 1,1±0,6 (0,4-3) | 1,2±1 (0,2-7,6) | 0,430 |
| PSA dansitesi (ng/mL/mL) (minimum-maksimum) | 0,3±0,2 (0,03-1,1) | 0,2±0,12 (0,05-0,6) | 0,014 |
| PIB GS (minimum-maksimum) | 6,8±0,4 (6-7) | 6,8±0,4 (6-7) | 0,239 |
| PNI varlığı n, (%) | 33 (39,3) | 21 (20,4) | 0,005 |
| HPIN varlığı n, (%) | 61 (72,6) | 79 (76,7) | 0,522 |
| Biyopsi tümör yüzdesi (minimum-maksimum) | 56,3±31,2 (5-100) | 35±26,3 (5-90) | <0,001 |
| Pozitif odak sayısı (minimum-maksimum) | 3,5±2,3 (1-10) | 2,6±1,9 (1-8) | 0,004 |
| Klinik evre <T2c / >T2c, n | 84/0 | 103/0 | |
| RRP evre T2/T3, n | 8/76 | 103/0 | <0,001 |
| RRP GS (minimum-maksimum) | 7,1±0,5 (6-9) | 6,7±0,4 (6-7) | <0,001 |
| Tersiyer Gleason paterni (minimum-maksimum) | 4,9±0,2 (4-5) | 4,6±0,5 (4-5) | 0,001 |
| Ekstra prostatik yayılım yaygın / fokal n, (%) | 76 (90,5)/43/33 | 0 (0) | |
| Tümör hacmi (cc) (minimum-maksimum) | 4,3±5,2 (0,2-36) | 2,1±2,3 (0,02-11,7) | <0,001 |
| Cerrahi sınır pozitifliği n, (%) | 33 (%39,3) | 13 (%12,6) | <0,001 |
| Lenf nodu pozitifliği n, (%) | 1 (%0,7) | 0 (%0) | |
| Biyokimyasal nüks n, (%) | 30 (%35,7) | 11 (%10,8) | <0,001 |

PSA: Prostat spesifik antijen, PIB: Prostat iğne biyopsisi, GS: Gleason skoru, PNI: Perinöral invazyon, HPIN: Yüksek dereceli prostat intraepitelyal neoplazi, RRP: Radikal retropubik prostatektomi

yüzden RRP öncesi T evresini, GS'yi, biyokimyasal nüks riskini öngörebilmek için PIB bulgularını da içeren risk grupları ve nomogramlar kullanılmaktadır (3,10,11,12,13,14). Bunlardan en önemlileri PSA, klinik evre ve PIB GS ile bu üç veriyi içererek geliştirilen D'Amico risk sınıflamasıdır. Bu risk sınıflamasına göre düşük-risk, orta-risk ve yüksek-risk grupları tanımlanmış olup, çalışmamızda da bu risk gruplarına göre ayrılan hastalardan düşük-risk ve orta-risk gurubu hastalar değerlendirilmiştir. Fakat bu risk grupları içerisinde de farklı sonuçlar barındıran hastalar gözlenebilmektedir. Bu yüzden klinik evreye göre T evresinde yükselme saptanan hastalarda başka preoperatif faktörler de araştırılmıştır. Bu faktörlere baktığımızda aktif izlem hasta seçiminde temel unsurlardan olan PIB tümör yüzdesi, pozitif odak sayısı ve PSA dansitesi ile daha önce tarafımızca da araştırılmış olan tedavi öncesi serum testosteron ve estradiol düzeyleri ile PIB PNI pozitifliği gibi faktörleri görmekteyiz (7,8,9,15,16). Daha önce kliniğimizde yapılmış olan bir araştırmada aktif izlem kriterlerine uyan çok düşük-risk grubu (D'Amico düşük-risk grubuna PIB tümör yüzdesi %50'nin altında ve pozitif odak sayısı <3 olan hastalar) hastalarda özellikle PSA dansitesi ve PIB tümör yüzdesinin evre yükselmesinde etkili faktörler olduğu gösterilmiştir (15). Son zamanlarda yapılan çalışmalara baktığımızda özellikle düşük-risk grubu hastaların değerlendirildiğini görmekteyiz, bu çalışmalardan birinde yaş, PSA, PSA dansitesi ve PIB tümör yüzdesi ile pozitif odak sayısının; diğer bir çalışmada ise yine yaş, PSA, prostat volümü ve PIB tümör yüzdesinin evre yükselmesi ile ilişkili faktörler olduğu gösterilmiştir (17,18). Düşük-risk grubuna oranla daha az araştırılmış olan orta-risk grubu hastalarda ise yaş, PSA ve PIB

tümör hacmi ve pozitif odak sayısının evre yükselmesinde etkili faktörler olduğu raporlanmıştır (19). Hastalık seyrine ve biyokimyasal nüks etki eden faktörler; sadece T evresi ve T evresine etki eden faktörlerle açıklanamamaktadır. Bu yüzden ki PIB GS'ye göre RRP patolojisi derecesindeki yükselmenin tanımlanmasıyla birlikte bu yükselmeye etki eden faktörler de araştırılmaya başlanmıştır (20,21,22). Zaten yapılan çalışmalarda da PIB GS ile RRP GS uyumsuzluğunun yüksek oranda saptanması ve hastaların %50'sinde GS'de yükselme olduğunun gösterilmiş olması da bu araştırmalara olan gereksinimi destekler nitelikte görülmektedir (23,24). Düşük-risk (GS 5-6) grubu hastalarda yüksek yaş (>60 yıl), yüksek PSA düzeyi ve yüksek PIB tümör yüzdesi ile düşük RRP prostat ağırlığının (<34,5 mL) RRP sonrası GS'de artış ile ilişkili öngörü faktörleri olduğu gösterilmiştir (21,22). Aktif izlem kriterlerini taşıyan hasta grubunda yapılan analizlerde de PSA dansitesi ve PIB tümör yüzdesinin derece yükselmesi ile ilişkili faktörler olduğu gösterilmiştir (15). Bu bulgular neticesinde derece yükselmesine etki eden en önemli faktörlerin prostat volümü ve PSA dansitesi olduğu vurgulanmaktadır (25). Fakat diğer faktörlerin de önemini koruduğunu söyleyebiliriz. GS'de yükselme gözlenen hastalarda biyokimyasal nüks oranının yüksek olması nedeniyle GS'deki artış öngören tüm faktörlerin tam anlamıyla aydınlatılması önem arz etmektedir (26,27). Ayrıca PIB GS'yi değerlendiren patoloğun da belli bir tecrübeyle dikkatli değerlendirmesinin önemli etkenlerden biri olduğu belirtilmektedir, bu bakış açısı ile yapılan bir araştırmada üropatolog tarafınca değerlendirilen hastalardaki derece yükselmesinin diğer gruba göre daha düşük oranda saptandığı vurgulanmaktadır (28). Çalışmamızda

Tablo 3. Radikal retropubik prostatektomi patolojisi Gleason skorunda prostat iğne biyopsisi Gleason skoruna göre derece yükselmesi olan ve olmayan D'Amico düşük-risk grubundaki hasta verileri ile bu verilerin gruplar arası karşılaştırılması

| | Derece yükselmesi olan grup (n=63) | Derece yükselmesi olmayan grup (n=88) | p |
|--|------------------------------------|---------------------------------------|--------|
| Yaş (yıl) (minimum-maksimum) | 62,2±6 (48-74,1) | 60,9±6,4 (46,8-73,6) | 0,224 |
| PSA (ng/mL) (minimum-maksimum) | 5,5±1 (2,3-9,5) | 5,7±1,6 (2,5-9,9) | 0,474 |
| Prostat volümü (mL) (minimum-maksimum) | 42,7±17,6 (16-91) | 47,6±16,6 (13-92) | 0,082 |
| fPSA (ng/mL) (minimum-maksimum) | 0,9±0,5 (0,2-2) | 0,9±0,4 (0,05-2) | 0,477 |
| PSA dansitesi (ng/mL/mL) (minimum-maksimum) | 0,15±0,08 (0,04-0,5) | 0,13±0,06 (0,04-0,5) | 0,241 |
| PIB GS | 6 | 6 | 1 |
| PNI varlığı n, (%) | 6 (9,5) | 7 (7,9) | 0,872 |
| HPIN varlığı n, (%) | 39 (61,9) | 52 (59,1) | 0,869 |
| Biyopsi tümör yüzdesi (minimum-maksimum) | 26,1±25,6 (5-100) | 12,6±13,3 (5-80) | <0,001 |
| Pozitif odak sayısı (minimum-maksimum) | 1,8±1,4 (1-9) | 1,7±0,9 (1-6) | 0,458 |
| Klinik evre <T2c / >T2c, n | 63/0 | 88/0 | |
| RRP evre T2/T3, n | 47/16 | 83/5 | 0,002 |
| RRP GS (minimum-maksimum) | 7±0,1 (7-8) | 6 | <0,001 |
| Tersiyer Gleason paterni | 5 | 4 | <0,001 |
| Ekstra prostatik yayılım yaygın / fokal n, (%) | 16 (25,4) 8/8 | 5 (5,7)1/4 | |
| Tümör hacmi (cc) (minimum-maksimum) | 2,4±3,3 (0,02-22) | 0,8±0,9 (0,01-3,6) | 0,022 |
| Cerrahi sınır pozitifliği n, (%) | 13 (%20,6) | 9 (%10,2) | 0,074 |
| Lenf nodu pozitifliği n, (%) | 0 (%0) | 0 (%0) | 1 |
| Biyokimyasal nüks n, (%) | 10 (%15,9) | 6 (%6,8) | 0,075 |

PSA: Prostat spesifik antijen, PIB: Prostat iğne biyopsisi, GS: Gleason skoru, PNI: Perinöral invazyon, HPIN: Yüksek dereceli prostat intraepitelyal neoplazi, RRP: Radikal retropubik prostatektomi

patolojik değerlendirmeler üropatologlar tarafınca yapılmış olup, GS'de yükselme oranlarımız düşük-risk grubunda %41,7 ve orta-risk grubunda ise %20,9 oranları ile düşük oranlarda saptanmış olup, patoloğun tecrübesinin bu konudaki önemini destekler nitelikte bulunmuştur. PIB'yi uygulayan cerrahın tecrübesinin derece yükselmesine olan etkisini değerlendiren çalışmalar bugüne kadar yapılmamış olup, manyetik rezonans füzyon biyopsi uygulamalarının artmasıyla birlikte biyopsi tecrübesinin önemini değerlendirildiği çalışmalar planlanabilir.

Öncelikle çalışmamızda hasta gruplandırmalarımız D'Amico risk sınıflamasına göre yapılmış olduğu için düşük-risk ve orta-risk grubundaki bu hastalar PSA, klinik evre ve PIB GS verileri ile kısmen de olsa D'Amico ile standardize edilerek değerlendirilmiştir. Çalışmamıza baktığımızda düşük-risk ve orta-risk hasta grupları ayrı ayrı hem evre hem de derecede yükselme olup olmamasına göre değerlendirilmiş olup, bu yükselmelerle ilgili farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Düşük-risk ve orta-risk grubu hastaların T evresine göre sonuçlarını incelediğimizde düşük-risk grubunu oluşturan hastalarda herhangi bir preoperatif parametrenin T evresinde artış ile ilişkili olmadığı gözlenmiştir. Buna göre çalışmamız D'Amico risk sınıflamasının tek başına düşük-risk grubu hastalarda T evresindeki yükselmeyi öngörebildiği sonucunu yansıtsa da bu grup analizin gerek dağılımının normal olmaması ve gerekse T evresinde yükselme olan hasta sayısının düşük olması nedeniyle nonparametrik analize tabi tutulması ile de açıklanabilmektedir. Bu yüzden bu durumun daha geniş serilerle değerlendirilmesi gerektiği açıktır. Çalışmamızda orta-risk grubuna baktığımızda ise PSA, PSA dansitesi, PNI pozitifliği, prostat biyopsi tümör yüzdesi ve pozitif odak sayısının T

evresinde yükselme saptanan grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır. Özellikle PNI pozitifliğinin önceki bir çalışmamızda da değerlendirildiğini ve bu bulgularla paralel olacak şekilde PIB PNI pozitifliğinin T3 hasta grubunda T evre artışı ve ekstraprostatik yayılım düzeyi (T3a fokal, T3a yaygın ve T3b) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). Düşük-risk ve orta-risk grubu hastaların GS'ye göre derecedeki değişimlerini incelediğimizde ise düşük-risk grubunu oluşturan hastalarda literatür ile uyumlu olarak sadece PIB tümör yüzdesinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0,001); hasta yaşının, PSA dansitesinin ve prostat volümünün ise anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Orta-risk grubuna baktığımızda ise yaş, PSA, fPSA, PSA dansitesi, PIB GS ve tümör yüzdesinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. Bulgulara baktığımızda yaş, PSA dansitesi ve tümör yüzdesinin literatür ile uyumlu olarak derece yükselmesi olan grupta daha yüksek olduğu saptanmışken, prostat volümünün anlamlı olmadığı gözlenmiştir.

Çalışmamızda postoperatif verilere baktığımızda düşük-risk ve orta-risk gruplarında hem evre hem de derece yükselmesi saptanan hastalarda RRP tümör hacminin yüksek oranda arttığı görülmektedir. Zaten literatüre bakıldığında da çalışmamızla uyumlu olacak şekilde özellikle RRP tümör hacminin hem evre hem de derece yükselmesi ile ilişkili postoperatif bulgulardan olduğu görülmektedir (15). Bunun dışında evre yükselmesi olan düşük-risk ve orta-risk gruplarında da RRP GS ve cerrahi sınır pozitifliğinin de tümör hacmine ek olarak arttığı gözlenmiştir. Çalışmamızı sınırlayan en önemli etmen verilerin retrospektif oluşudur.

Tablo 4. Radikal retropubik prostatektomi patolojisi Gleason skorunda prostat iğne biyopsisi Gleason skoruna göre derece yükselmesi olan ve olmayan D'Amico orta-risk grubundaki hasta verileri ile bu verilerin gruplar arası karşılaştırılması

| | Derece yükselmesi olan grup (n=39) | Derece yükselmesi olmayan grup (n=148) | p |
|--|------------------------------------|--|--------|
| Yaş (yıl) (minimum-maksimum) | 65,2±5,3 (48-72,6) | 62,2±5,7 (42,9-75,4) | 0,004 |
| PSA (ng/mL) (minimum-maksimum) | 11,2±4,6 (1,1-18,2) | 8±4 (2,3-19,8) | <0,001 |
| Prostat volümü (mL) (minimum-maksimum) | 46,1±27,8 (21-180) | 44,3±21,2 (14-140) | 0,141 |
| fPSA (ng/mL) (minimum-maksimum) | 1,6±1,4 (0,4-7,6) | 1±0,6 (0,2-3,5) | 0,004 |
| PSA dansitesi (ng/mL) (minimum-maksimum) | 0,28±0,16 (0,03-0,8) | 0,21±0,15 (0,05-1,1) | 0,013 |
| PIB GS (minimum-maksimum) | 6,9±0,3 (6-7) | 6,4±0,5 (6-7) | <0,001 |
| PNI varlığı n, (%) | 11 (28,2) | 43 (29) | 0,917 |
| HPIN varlığı n, (%) | 28 (71,8) | 112 (75,7) | 0,619 |
| Biyopsi tümör yüzdesi (minimum-maksimum) | 47,3±30,6 (5-100) | 33,8±27,8 (5-90) | 0,015 |
| Pozitif odak sayısı (minimum-maksimum) | 3,1±2,2 (1-10) | 2,6±1,8 (1-9) | 0,202 |
| Klinik evre <T2c / >T2c, n | 39/0 | 148/0 | |
| RRP evre T2/T3, n | 18/21 | 93/55 | 0,068 |
| RRP GS (minimum-maksimum) | 7,3±0,7 (7-9) | 6,8±0,4 (6-7) | 0,004 |
| Tersiyer Gleason paterni (minimum-maksimum) | 5 | 4,7±0,4 (4-5) | 0,101 |
| Ekstra prostatik yayılım yaygın / fokal n, (%) | 21 (53,8) 12/9 | 55 (37,2) 31/24 | |
| Tümör hacmi (cc) (minimum-maksimum) | 5,5±6,7 (0,5-36) | 2,4±2,4 (0,02-21) | <0,001 |
| Cerrahi sınır pozitifliği n, (%) | 12 (%30,8) | 34 (%23) | 0,315 |
| Lenf nodu pozitifliği n, (%) | 1 (%0,9) | 0 (%0) | |
| Biyokimyasal nüks n, (%) | 9 (%23,1) | 32 (%21,6) | 0,845 |

PSA: Prostat spesifik antijen, PIB: Prostat iğne biyopsisi, GS: Gleason skoru, PNI: Perinöral invazyon, HPIN: Yüksek dereceli prostat intraepitelyal neoplazi, RRP: Radikal retropubik prostatektomi

Sonuç

Sonuç olarak D'Amico risk sınıflamasında düşük-risk ve orta-risk grubunun değerlendirildiği ve hastaların bu gruplarda kısmi standardize edildiği bu çalışmada düşük-risk grubunda preoperatif verilerden sadece PIB tümör yüzdesinin GS'de derece yükselmesi ile ilişkili olduğu, diğer verilerin ise evre ya da derece yükselmesi ile ilişkili olmadığı saptandı. Orta-risk grubunda ise preoperatif verilerden PSA ve PSA dansitesinin hem evre hem de derece yükselmesi ile ilişkili olduğu, PIB verilerinden ise PNI pozitifliği, tümör yüzdesi ve pozitif odak sayısının T evresinde yükselme ile ilişkili olduğu saptandı. Çalışmanın sonuçlarının geniş serili prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Etik

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

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ozan Bozkurt, Ömer Demir, Güven Aslan, Konsept: Serdar Çelik, Dizayn: Serdar Çelik, Veri Toplama veya İşleme: Serdar Çelik, Ozan Bozkurt, Burçin Tuna, Kutsal Yörükoğlu, Analiz veya Yorumlama: Serdar Çelik, Ozan Bozkurt, Ömer Demir, Burçin Tuna, Kutsal Yörükoğlu, Güven Aslan, Literatür Arama: Serdar Çelik, Ozan Bozkurt, Ömer Demir, 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. Yossepowitch O, Bjartell A, Eastham JA, et al. Positive surgical margins in radical prostatectomy: outlining the problem and its long-term consequences. *Eur Urol* 2009;55:87-99.
2. Evans SM, Millar JL, Frydenberg M, et al. Positive surgical margins: rate, contributing factors and impact on further treatment: findings from the Prostate Cancer Registry. *BJU Int* 2014;114:680-690.
3. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766-771.
4. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1499-1507.
5. Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE, et al. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2000;163:1155-1160.
6. Fine SW, Amin MB, Berney DM, et al. A contemporary update on pathology reporting for prostate cancer: biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 2012;62:20-39.
7. Bozkurt O, Çelik S, Ö. D. 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.
8. Çelik S, Bozkurt O, HA. Y. Association between hormonal evaluation before prostate needle biopsy and locally advanced prostate cancer. *Bulletin of Urooncology* 2016;15:52-56.
9. Çelik S, Bozkurt O, HA. Y. Significance of pretreatment testosterone levels in prostate cancer risk groups. *Bulletin of Urooncology* 2016;15:98-102.
10. Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. *J Urol* 2001;165:1562-1568.
11. Badalament RA, Miller MC, Peller PA, et al. An algorithm for predicting nonorgan confined prostate cancer using the results obtained from sextant core biopsies with prostate specific antigen level. *J Urol* 1996;156:1375-1380.
12. Ukimura O, Troncoso P, Ramirez EI, et al. Prostate cancer staging: correlation between ultrasound determined tumor contact length and pathologically confirmed extraprostatic extension. *J Urol* 1998;159:1251-1259.
13. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Combination of the preoperative PSA level, biopsy gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000;55:572-577.
14. 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.
15. Ongun S, Celik S, Gul-Niflioglu G, et al. Are active surveillance criteria sufficient for predicting advanced stage prostate cancer patients? *Actas Urol Esp* 2014;38:499-505.
16. 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.
17. Ammani A, Janane A, Bouzide B, et al. Pathological outcomes and aggressiveness of low-risk prostate cancer in Northern African men. *Actas Urol Esp* 2016;doi: 10.1016/j.acuro.2016.01.011.
18. Leyh-Bannurah SR, Dell'Oglio P, Tian Z, et al. A proposal of a new nomogram for predicting upstaging in contemporary D'Amico low-risk prostate cancer patients. *World J Urol* 2016;doi: 10.1007/s00345-016-1863-x.
19. Schiffmann J, Wenzel P, Salomon G, et al. Heterogeneity in D'Amico classification-based low-risk prostate cancer: Differences in upgrading and upstaging according to active surveillance eligibility. *Urol Oncol* 2015;33:329 e313-329.
20. Sfoungaristos S, Perimenis P. Clinical and pathological variables that predict changes in tumour grade after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2013;7:E93-97.
21. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, et al. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol* 2012;61:1019-1024.
22. Sfoungaristos S, Katafigiotis I, Perimenis P. The role of PSA density to predict a pathological tumour upgrade between needle biopsy and radical prostatectomy for low risk clinical prostate cancer in the modified Gleason system era. *Can Urol Assoc J* 2013;7:E722-727.
23. Seisen T, Roudot-Thoraval F, Bosset PO, et al. Predicting the risk of harboring high-grade disease for patients diagnosed with prostate cancer scored as Gleason \leq 6 on biopsy cores. *World J Urol* 2015;33:787-792.
24. Vellekoop A, Loeb S, Folkvaljon Y, et al. Population based study of predictors of adverse pathology among candidates for active surveillance with Gleason 6 prostate cancer. *J Urol* 2014;191:350-357.
25. Jalloh M, Myers F, Cowan JE, et al. Racial variation in prostate cancer upgrading and upstaging among men with low-risk clinical characteristics. *Eur Urol* 2015;67:451-457.
26. Suer E, Gokce MI, Gulpinar O, et al. How significant is upgrade in Gleason score between prostate biopsy and radical prostatectomy pathology while discussing less invasive treatment options? *Scand J Urol* 2014;48:177-182.
27. Alchin DR, Murphy D, Lawrentschuk N. What Are the Predictive Factors for Gleason Score Upgrade following RP? *Urol Int* 2016;96:1-4.
28. Kuroiwa K, Shiraishi T, Naito S, et al. Gleason score correlation between biopsy and prostatectomy specimens and prediction of high-grade Gleason patterns: significance of central pathologic review. *Urology* 2011;77:407-411.



Ürotelyal Kanserler için Risk Faktörleri

Risk Factors for Urothelial Cancers

Dr. Ümit Gül, Dr. Barış Kuzgunbay

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

Öz

Ürotelyal kanserler üst üriner sistemde renal pelvis ve üreteri, alt üriner sistemde mesane ve üretrayı etkilemektedir. Ürotelyal karsinomlar dünya genelinde tüm kanserlerin yaklaşık %3'ünü oluşturur. Ürotelyal kanserlerin görülme yerleri ve görülme sıklığı farklılık göstermesine rağmen etioloji benzerdir. Büyük çoğunluğundan çevresel faktörler sorumludur. En önemli risk faktörleri, sigara ve mesleki kimyasal karsinojenlerdir. Radyoterapi, alkol, kahve tüketimi, yapay tatlandırıcılar, arsenik maruziyeti, şistozomiazis, kronik sistit, üriner sistem taşları, analjezik, siklofosfamid kullanımı ve genetik yatkınlık diğer önemli faktörlerdir. Bu faktörlerinin iyi tanımlanmış olması ve bunlardan sakınmak hastalıktan korunma açısından son derece önemlidir. Ayrıca ürotelyal kanserler, panürotelyal hastalık olup tüm ürotelyumun değerlendirilmesi ve takibi önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Üriner sistem kanseri, risk faktörleri, çevresel etkiler

Summary

Urothelial cancers affect renal pelvis and ureters in the upper urinary tract, however they affect bladder and urethra in the lower urinary tract. The rate of the urothelial carcinoma makes up 3% of cancers in the world. Although urothelial cancer locations and frequencies show difference, their etiology are similar. Environmental factors are responsible for most urothelial cancer cases. Major risk factors are smoking and chemical carcinogens. Other important factors include radiotherapy, alcohol, coffee consumption, artificial sweeteners, arsenic exposure, schistosomiasis, chronic cystitis, urolithiasis, analgesics, cyclophosphamide and genetic predisposition. Identification of these factors and avoiding them are important for the prevention of the disease. The evaluation and follow up of the whole urothelium is critical since the urothelial cancers are a kind of panurothelial diseases.

Keywords: Urinary tract cancer, risk factors, environmental impacts

Giriş

Ürotelyal epitelyum, böbrek toplayıcı sistemi, ureter, mesane ve üretrayı döşemektedir. Ürotelyal kanserler üst üriner sistemde renal pelvis, üreteri, alt üriner sistemde mesane ve üretrayı etkilemektedir. Mesane tümörü %90-95'lik görülme oranına sahipken üst üriner sistem tümörü %5-10 oranında görülmektedir. Üst üriner sistemde, böbrek toplayıcı sistem tümörü ureter tümörüne göre daha sık görülmektedir. Ürotelyal karsinomlar dünya genelinde tüm kanserlerin yaklaşık %3'ünü oluşturur. En sık görülen 4. tümördür (1,2,3). Ürotelyal kanserlerde, Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Üropatoloji Uzmanları Birliği'nin ortak sınıflama sistemi kullanılmaktadır. Ürotelyal epitelden gelişen kanserlerin %90-95'i değişici epitel hücreli karsinomdur. Geriye kalan %5-10'luk kısmını mezenkimal ve/veya epitelyal kökenli diğer histolojik tipteki kanserler oluşturmaktadır. Bunlar içinde en sık görülen yassı hücreli kanserler ve adenokanserlerdir. İleri yaş hastalığı olup erkek popülasyonda daha sık görülmektedir.

Ürotelyal kanserlerin görülme yerleri ve görülme sıklığı farklılık göstermesine rağmen etioloji benzerdir. Büyük çoğunluğundan çevresel faktörler sorumludur.

Bilinen en önemli risk faktörleri, sigara, mesleki kimyasal karsinojenler olup ayrıca radyoterapi (RT), alkol, kahve tüketimi, yapay tatlandırıcılar, arsenik maruziyeti, şistozomiazis, kronik sistit, üriner sistem taşları, analjezik, siklofosfamid kullanımı ve genetik diğer önemli faktörlerdir. Ürotelyal kanserler, panürotelyal hastalık olup mesane tümürlü hastaların takibi sırasında üst üriner sistemde tümör gelişme riski olduğu ve aynı şekilde üst üriner sistemde tümörü olan hastalarında mesanede tümör geliştirme açısından artmış risk taşıdığı unutulmamalıdır. Bu çalışmada ürotelyal kanser risk faktörleri irdelenecektir.

Sigara

Mesane kanseri ile olan ilişkisi 60 yıldır bilinmektedir (4). Bilinen en önemli risk faktörüdür. Sigara dumanı, aromatik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar içerir ve bunlar böbrekten süzülerek idrarla atılır. Ürotelyal karsinom riskini hem üst hem de alt üriner sistemde 2-3 kat arttırmaktadır. Mesane kanserinde, erkek hastaların %50-65'inde, kadınların %20-30'unda sigara sorumludur (5). Risk, sigara içicilik süresi ve yoğunluğu ile doğru orantılıdır (6). Üst üriner sistemde tümör gelişme riski sigara kullanımı ile 2,5-7 kat artmaktadır (7,8). Üreter tümörü gelişme riski renal pelvis tümörüne göre daha yüksek bulunmuştur. Sigarayı bıraktıktan 10 yıl sonra güncel içicilere göre riskte %60-

70 azalma söz konusudur. Bu risk azalması her iki cins için de benzerdir (7).

Mesleki Maruziyet

Kimyasal maddelere mesleki maruziyet sanayileşme ile birlikte zamanla artmıştır. Bu artışa paralel olarak kimyasal maddelere maruziyet mesane kanseri için günümüzde bilinen en önemli ikinci risk faktörüdür. Birçok seride, mesane tümörlü olgularda meslekle ilişkisi %20-25 oranında saptanmıştır. Ayrıca üst üriner sistemde ürotelyal karsinom gelişme riski, aromatik aminlere maruziyet sonrası 8,3 kat artmaktadır (8). Kimyasal maruziyet, benzen deriveleri ve aril aminleri (2-naftilamin, 4-amino bifenil, 4-4'-metilendianilin ve o-toluidin) kapsar. Risk altında olan meslek grupları; petrokimya endüstrisinde (tekstil, kauçuk, deri, boya sektörü) çalışanlardır (9). Karsinojenik aromatik aminlere 10 yıl ve daha fazla maruziyet sonrası risk anlamlı derecede artmaktadır. Genellikle geçen ortalama süre 30 yılı aşkındır (10,11). Bu konuda farkındalığın oluşması gerekli önlemlerin alınmasının yolunu açmıştır.

Radyoterapi

Jinekolojik maligniteler için uygulanan eksternal RT sonrası mesane malignitelerinde 2-4 kat artmış risk rapor edilmiştir (12). Yapılan bir kohort çalışmada prostat kanserli olgularda uygulanan radikal prostatektomi, eksternal RT, brakiterapi ve RT-brakiterapi sonrası mesane kanseri gelişimi için standardize insidans oranları genel popülasyon ile karşılaştırıldığında sırası ile 0,99, 1,42, 1,10 ve 1,39 olarak bulunmuştur (13). Bir başka araştırmada, prostat kanseri için daha modern tekniklerle (yoğunluk ayarlı radyoterapi gibi) tedavi görülmesi gerektiği önerilmekte; bu şekilde hastalarda mesane ve rektumda gelişen ikincil malignite oranının daha düşük olabileceği ifade edilmektedir. Ancak uzun dönem sonuçlar henüz mevcut değildir. Mesane kanseri gelişimi uzun zaman aldığından dolayı uzun yaşam beklentisi olan ve RT ile tedavi edilen hastaların mesane tümörü geliştirmede yüksek risk taşıdıkları ifade edilmektedir (14).

Diyetle İlişkili Faktörler

Bir çok diyetle ilişkili faktörün mesane tümörü ile ilişkili olduğu düşünülmekle beraber aralarındaki bağlantı tartışmalıdır. Avrupa Prospektif Kanser ve Beslenme İncelenmesi (EPIC) çalışmaları ile diyet, yaşam tarzı, çevresel faktörler ve kanser arasındaki ilişki araştırılmakta olup bunlar çok merkezli kohort çalışmalardır. Değerlendirmelerinde mesane kanseri ile sıvı alımı, kırmızı et, sebze ve meyve tüketimi arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır. Ancak son zamanlarda saldırgan tümörler ile diyetle alınan ve bitki orijini yapılar olan flavonollar ve lignanların zıt ilişkileri bildirilmiştir (15). Alınan sıvı miktarının önemi belirsiz olmakla beraber içme suyunun arsenik ile maruziyetinde risk artmaktadır. Ayrıca içme sularının klorlanması sonucunda gelişen trihalometanların yüksekliği potansiyel karsinojeniktir (16,17,18). Çay tüketimi ile mesane kanseri arasındaki ilişkinin incelendiği bir meta-analizde; çay tüketimi ile mesane kanseri arasında ilişki saptanmamış, risk oranı 1,09 olarak verilmiştir [%95 güven aralığı (CI), 0,85-1,40]. Alt gruplara bakıldığında, sigara içicisi olanlarda orta derece atmış risk bildirilmiş, bunlarda risk oranı 1,77 bulunmuştur (%95 CI, 1,04-3,01). Siyah çay tüketenlerde

risk oranı 0,84 (%95 CI, 0,70-1,01) olup bu oran yeşil çay tüketenlerde 1,03 (%95 CI, 0,82-1,31) olarak rapor edilmiş ve her ikisinde de ilişki saptanmamıştır. İlginç olarak cinsiyete göre yapılan değerlendirmede kadınlarda çay tüketiminin koruyucu etkisi görülmüştür. Bu grupta risk oranı 0,61 verilmiştir (%95 CI, 0,38-0,98) (19).

Epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarında kahve tüketimi ile mesane kanseri riski arasındaki ilişki de tartışmalıdır. Bu konuda yapılan 34 olgu kontrol, 6 kohort çalışmasından oluşan gözlem çalışmalarının meta-analiz sonucu, kahve tüketimi ile mesane kanser gelişimi arasındaki artmış risk varlığını desteklemektedir. Alt grup incelemesinde, erkek kahve içicileri ve sigara kullanmayan kahve içicilerinde mesane kanseri gelişimi daha fazla görülmüş (20).

Alkol tüketimi ile mesane kanseri arasındaki ilişki tartışmalı olup erkekler için bir risk artışının olduğunu ifade eden yayınların yanında bir ilişki saptamadığını ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır (21,22).

Yapay tatlandırıcı kullanımı konusunda yayınlanan bir sistematik değerlendirme sonucunda belirli kanserler için yoğun kullanıma bağlı artmış riskin olabileceği ifade edilmektedir (23). Tüm yapay tatlandırıcıların (sakarın, siklamat, aspartam, asesülfam) insanların günlük kullanım dozunda 10 yıl ve üzerinde kullanımına bağlı olarak mesane kanseri gelişme risk oranı 2,12 olarak verilmektedir (%95 CI: 1,22-3,89) (24).

Mesane Şistozomiazisi ve Kronik Üriner Sistem Enfeksiyonu

Mesane şistozomiazisi (bilaryasis), malaryadan sonra en sık ikinci parazitik enfeksiyondur. Parazitik trematod olup tekrarlayan enfeksiyonlar temelinde gelişen kronik bir endemik sistit nedenidir. Şistozomiazis ile mesanenin skuamöz hücreli kanseri arasındaki ilişki iyi bilinmektedir (16). Hastalığın endemik olduğu bölgelerde kontrol altına alınması mesanenin skuamöz hücreli kanserinin sıklığını azaltmıştır (25,26). Benzer şekilde kronik üriner sistem enfeksiyonu ile invaziv skuamöz hücreli kanser arasında da bağlantı kurulmuştur. Mesane kanseri ile tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu arasındaki direkt ilişki çoğu olgu-kontrol çalışmalarında gözlenmiş ve bazı serilerde riskin 2 kat artmış olduğu rapor edilmiştir. Ancak bu sonuçlar için önyargılı geri dönüşe bağlı olabilir denilmektedir (27). Üriner sistem taşlarına bağlı oluşan iritasyon ve enflamasyona sekonder hücresel değişiklikler gelişmektedir. Bir epidemiyolojik çalışmada malignite riskinin 2 kat arttığı bildirilmiştir (28).

Cinsiyet

Mesane tümörü erkeklerde daha sık görülmesine rağmen kadınlar daha çok ilerlemiş hastalık ve daha kötü yaşam beklentisine sahiptirler. Tanı anında kadınlar erkekler göre daha ileri yaşa sahiptirler ve bu durumun yaşam beklentisini doğrudan etkilediği ileri sürülmektedir. Ayrıca kadınlarda tanının geciktiği görülmektedir. Bu durumun altında yatan neden, kadınlarda görülen hematürinin ayırıcı tanısında mesane kanserinden daha yaygın olan hastalıkların bulunmasıdır (29). Mesane kanserinin cinsiyet dağılımındaki farklılık, sigara ve kimyasal maruziyet dışında kalan diğer faktörlere bağlı olabilir. Büyük bir prospektif kohort çalışmada (sigara kullanımı ile ilgili durum hariç tutulduğunda) postmonepozal durum mesane kanseri risk

artışı ile ilişkili bulunmuştur. Kadın ile erkek arasındaki androjen ile östrojen düzeylerindeki farklılık mesane kanserinin sıklığındaki cinsiyet ayrımının sebebi olabilir denilmektedir (30,31,32). Bir başka çok merkezli çalışmada, 2,483 hasta değerlendirilmiş ve radikal sistektomili kadınlarda kansere özgü ölüm oranının daha fazla bulunduğu ifade edilmiştir. Bu fark erken dönemde daha belirgindir. Bu bulgular, tümör biyolojisindeki farklılık ve kadınlarda farkındalığın zayıf olmasına bağlı erken dönemde cerrahi uygulanamamasını desteklemektedir (33).

Genetik Faktörler

Mesane kanseri ile aile ilişkisi ve genetik faktörler arasında artan kanıtlar vardır. Genetik olarak belirlenmiş bazı faktörler, tütündeki karsinojenlerin vücuttaki metabolizmasında oluşturduğu değişiklikler ile mesane kanserine bireysel duyarlılığı etkileyebilir. Sigara ve genetik faktörlerin ortak etkilerinden kaynaklanan risklerin değerlendirilmesi kritik öneme sahiptir. Bir olgu kontrol çalışmasında, 731 mesane kanserli hasta ile 740 kişilik kontrol grubunda, mesane kanser riski ile glutasyon S-transferaz (GST) M1, GSTP1, GSTT1, N-asetiltransferaz (NAT) 1, NAT2 fenotipi ve sitokrom P (CYP) 450 1A2 arasındaki ilişki incelenmiştir. GSTM1, GSTP1, GSTT1'in null/düşük aktiviteli genotipleri ile mesane kanseri risk oranında %19-48'lik artış bulunmuştur. En güçlü ilişki GSTM1'in null genotipi için risk oranı 1,48 olarak saptanmıştır (%95 CI, 1,19-1,83). NAT2 yavaş asetilleyici genotipinde, karsinojenik arilaminlere yoğun maruziyette 2,03 kat artmış risk oranı (%95 CI, 1,12-3,69) saptanmış. NAT2 yavaş asetilleyicinin etkisi iki yada daha fazla null/düşük aktiviteli GST varlığında daha güçlü görülmüş. Mesane kanseri riski ile NAT1 genotipi ve CYP 450 1A2 fenotipi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (34). İspanya mesane kanser çalışmasında, özellikle birinci derece akrabalar arasında artmış mesane kanser ilişkisi bulunmuştur. Bu ilişki genç hastalar arasında daha güçlü olup ortak çevresel maruziyetin potansiyel karıştırıcı olarak tanımlanması çalışmanın sınırlayıcısı olarak ifade edilmiştir. Mesane kanseri aile öyküsü olanlarda NAT2 yavaş asetilleyici genotipinde risk oranı 4,76 iken (%95 CI, 1,25-18,09), NAT2 hızlı/orta asetilleyici genotipinde 1,17 (%95 CI, 0,17-7,86) bulunmuştur (35).

Mesane kanserinde genomik çalışma sonucunda mesane kanseri ile ilişkili üç yeni gen bölgesi tanımlanmıştır. Bu genler ve üzerinde bulunduğu kromozomlar; 22q13.1, 19q12 ve 2q37.1'dir. Ayrıca daha önce tanımlanan kromozomlar üzerindeki dört genomik bölgede (3q28, 4p16.3, 8q24.21, 8q24.3) bu çalışmada doğrulanmıştır (36). Avrupa kaynaklı olan yedi çalışmayı içeren bir başka analizde, sigara kullanımı ile duyarlı 12 genetik lokusun arasındaki etkileşimin katkısı test edilmiştir. On iki varyantın altısında önemli gen-çevre etkileşimi gösterilmiştir. Bunların en önemlileri NAT2 ve UGT1A6'dır. Genetik risk olanlarda sigara kullanımında olduğu gibi karsinojenlere maruziyet ilave risk artışına yol açtığı için yüksek risk gruptaki kişilerin sigaradan uzaklaştırılması mesane kanseri sayısındaki artışı engelleyebileceği ifade edilmektedir (37).

Diğer Faktörler

Yapılan çalışmalarda fenasetin içeren ağır kesicilerin kullanımı ile hem üst hem de alt üriner sistemde ürotelyal karsinom gelişim riskindeki artış ortaya konulmuştur (8,38). Risk üst

üriner sistem tümörü için daha yüksek orana sahiptir. Bir olgu kontrol çalışmasında, mesane kanseri gelişimi için rölatif risk fenasetin kullananlarda 2,6 iken sigara kullanıcılarında 2,7 oranında saptanmıştır. Aynı çalışmada üst üriner sisten tümörü gelişimi için rölatif risk fenasetin kullananlarda 5,4 iken sigara kullanıcılarında 4,7 oranında bulunmuştur. Her iki etkene birlikte maruz kalınması durumunda etkinin sinerjik olduğu ifade edilmekte (38). Fenasetin içeren ağır kesicilerin 1970'li yıllarda yasaklanmasından sonra fenasetin kaynaklı üst üriner sistem tümörleri neredeyse kaybolmuştur (8).

Ayrıca siklofosamid tedavisi sonrası mesane kanseri gelişimi de çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (39).

Metabolik sendrom ile mesanenin ürotelyal karsinomu arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir olgu kontrol çalışmasında risk oranları; diyabet için 2,20 (%95 CI: 1,42-3,38), obezite için 1,63 (%95 CI: 1,22-2,19), hiperkolesterolemi için 1,16 (%95 CI: 0,80-1,67) ve hipertansiyon için 0,88 (%95 CI: 0,66-1,17) olarak verilmiştir. Bu çalışmanın, metabolik sendrom ile mesane kanseri arasındaki ilişkiyi desteklediği vurgulanmaktadır (40).

Özellikle üst üriner sisteme daha spesifik olan risk faktörleri bulunmaktadır. Balkan endemik nefropatisi, Çin bitkileri nefropatisi, Siyah ayak hastalığı bu grupta yer alır.

Balkan endemik nefropatisi, uzun vadede son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyen, iki taraflı, yavaş seyirli tubulointerstisyel bir hastalıktır. 1950'li yıllarda tanımlanmıştır. Balkan nefropatisinin endemik olduğu Güney Morava Nehri havzasında ve kollarında hem renal pelvis ve üreter hem de mesane kanseri sıklığında artış saptandığı bildirilmektedir. Hastalığın etiyojisi bilinmemektedir. Kalıtımın önemi dışında çevresel faktörler ve immün sistem bozuklukları olabileceği ifade edilmiştir. Çevresel faktörler arasında aristoloşik asit içeren bitkilerin, mikotoksinlerin, kömür yataklarından sızan organik bileşiklerin Balkan endemik nefropatisinin patogeneğinde etkili olabileceği öne sürülmüştür (41,42).

Çin bitkileri nefropatisi (aristoloşik asit nefropatisi), üriner sistem kanserleriyle ilişkili, ilerleyici interstisyel fibrozis ile karakterize, toksik kökenli bir böbrek hastalığıdır. İlk kez Çin bitkilerinin (Aristolochia fangchi) kök ekstraktını içeren zayıflama haplarının alımı sonrası Belçika'dan rapor edilmiştir (43). Daha sonra özellikle Asya ülkelerinden olmak üzere çok sayıda olgu bildirilmiştir. Çok sayıda deneysel model dizayn edilerek aristoloşik asite maruziyet ile akut ve kronik renal toksisitenin başlangıcı ve üriner sistem kanseri arasındaki ilişki onaylanmıştır (44).

Siyah ayak hastalığı olarak bilinen periferik vasküler hastalığın endemik olduğu Taiwan'ın güney batı kıyısında artmış mesane kanseri rapor edilmiştir. Bu durum, bölgedeki artezyen kuyu suyundaki artmış arsenik ve yüksek konsantrasyonlu 'floresan madde' düzeyi ile ilişkilendirilmiştir (45). Ayrıca P53 gen mutasyonunun incelendiği bir çalışmada, Siyah ayak hastalığında mesane kanseri riski yüksekliğinden sorumlu olan mekanizmanın, enflamasyon tabanlı bir durum olabileceği ve bunun mutajenik olay başına DNA hasarı miktarını arttırdığı ifade edilmektedir (46).

Ürotelyal kanserler, panürotelyal hastalık olup mesane tümörlü hastaların, üst üriner sistemde ve üst üriner sistemde tümörü olan hastalarında mesanede tümör geliştirme riski taşıdığı unutulmamalıdır. Üst üriner sistem tümörlerinin %17'sinde eş zamanlı mesane tümörü eşlik etmektedir (47). Üst üriner sistem

tümörlerinin %22-47'sinde mesanede nüks oluşur (48,49,50). Karşı tarafta tümör nüksü oranı %2-6 dır (51,52). Bu açıdan hastaların takibinde dikkatli olunması önemlidir.

Sonuç

Ürotelyal kanselerlerin gelişimi için risk faktörlerinin iyi tanımlanmış olması önemlidir. Bu faktörler içinde çevresel faktörlerin ağırlığı oldukça fazladır. Bu faktörlerden sakınmak hastalıktan korunma açısından son derece önemlidir. Bireysel farkındalığın oluşturularak alınacak önlemler dışında ilgili sektörlerde çalışanların korunması açısından işverenlerin gerekli tedbirleri alması ve devlet eli ile koruyucu önlemlerin denetlenmesi de son derece önem arz etmektedir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Barış Kuzgunbay, Dizayn: Barış Kuzgunbay, Veri Toplama veya İşleme: Ümit Gül, Analiz veya Yorumlama: Barış Kuzgunbay, Literatür Arama: Ümit Gül, Yazan: Ümit Gül, Barış Kuzgunbay.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir. Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol* 2000;164:1523-1525.
2. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013;64:639-653.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
4. Levin ML, Lilienfeld AM, Moore GE. The association of smoking with cancer of the urinary bladder in humans. *AMA Arch Intern Med* 1956;98:129-135.
5. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306:737-745.
6. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000;86:289-294.
7. McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW, et al. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. *Cancer Res* 1992;52:254-257.
8. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 2009;104:1436-1440.
9. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract* 2002;10:311-322.
10. Harling M, Schablon A, Schedlbauer G, et al. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2010;67:351-358.
11. Weistenhofer W, Blaszkewicz M, Bolt HM, Golka K. N-acetyltransferase-2 and medical history in bladder cancer cases with a suspected occupational disease (BK 1301) in Germany. *J Toxicol Environ Health A* 2008;71:906-910.
12. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, et al. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2005;174:107-110.
13. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol* 2008;180:2005-2009.
14. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:953-959.
15. Zamora-Ros R, Sacerdote C, Ricceri F, et al. Flavonoid and lignan intake in relation to bladder cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Br J Cancer* 2014;111:1870-1880.
16. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:234-241.
17. Steinmaus C, Ferreccio C, Acevedo J, et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:1529-1538.
18. Ros MM, Bas Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, et al. Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2011;128:2695-2708.
19. Wu S, Li F, Huang X, et al. The association of tea consumption with bladder cancer risk: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013;22:128-137.
20. Wu W, Tong Y, Zhao Q, et al. Coffee consumption and bladder cancer: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep* 2015;5:9051.
21. Zeegers MP, Tan FE, Verhagen AP, et al. Elevated risk of cancer of the urinary tract for alcohol drinkers: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 1999;10:445-451.
22. de Menezes RF, Bergmann A, Thuler LC. Alcohol consumption and risk of cancer: a systematic literature review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:4965-4972.
23. Mishra A, Ahmed K, Froghi S, Dasgupta P. Systematic review of the relationship between artificial sweetener consumption and cancer in humans: analysis of 599,741 participants. *Int J Clin Pract* 2015;69:1418-1426.
24. Andreatta MM, Muñoz SE, Lantieri MJ, et al. Artificial sweetener consumption and urinary tract tumors in Cordoba, Argentina. *Prev Med* 2008;47:136-139.
25. Gouda I, Mokhtar N, Bilal D, et al. Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. *J Egypt Natl Canc Inst* 2007;19:158-162.
26. Salem HK, Mahfouz S. Changing patterns (age, incidence, and pathologic types) of schistosoma-associated bladder cancer in Egypt in the past decade. *Urology* 2012;79:379-383.
27. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, et al. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2006;3:327-340.
28. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, et al. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1984;119:510-515.
29. Cárdenas-Turanzas M, Cooksley C, Pettaway CA, et al. Comparative outcomes of bladder cancer. *Obstet Gynecol* 2006;108:169-175.
30. McGrath M, Michaud DS, De Vivo I. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women. *Am J Epidemiol* 2006;163:236-244.
31. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, Messing E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer* 2009;115:68-74.
32. Stenzl A. Words of wisdom. Re: sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Eur Urol* 2010;57:729.
33. Otto W, May M, Fritsche HM, et al. Analysis of sex differences in cancer-specific survival and perioperative mortality following radical cystectomy: results of a large German multicenter study of nearly 2500 patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Gend Med* 2012;9:481-489.
34. Yuan JM, Chan KK, Coetzee GA, et al. Genetic determinants in the metabolism of bladder carcinogens in relation to risk of bladder cancer. *Carcinogenesis* 2008;29:1386-1393.
35. Murta-Nascimento C, Silverman DT, Kogevinas M, et al. Risk of bladder cancer associated with family history of cancer: do low-penetrance

- polymorphisms account for the increase in risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1595-1600.
36. Rothman N, Garcia-Closas M, Chatterjee N, et al. A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:978-984.
 37. Garcia-Closas M, Rothman N, Figueroa JD, et al. Common genetic polymorphisms modify the effect of smoking on absolute risk of bladder cancer. *Cancer Res* 2013;73:2211-2220.
 38. McCredie M, Stewart JH, Ford JM, MacLennan RA. Phenacetin-containing analgesics and cancer of the bladder or renal pelvis in women. *Br J Urol* 1983;55:220-224.
 39. Pathak AB, Advani SH, Gopal R, et al. Urinary bladder cancer following cyclophosphamide therapy for Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 1992;8:503-504.
 40. Montella M, Di Maso M, Crispo A, et al. Metabolic syndrome and the risk of urothelial carcinoma of the bladder: a case-control study. *BMC Cancer* 2015;15:720.
 41. Cukuranović R, Ignjatović M, Stefanović V. Urinary tract tumors and Balkan nephropathy in the South Morava River basin. *Kidney Int Suppl* 1991;34:S80-84.
 42. Jankovic Velickovic L, Dolicanin Z, Stefanovic V. Endemic nephropathy and upper urothelial carcinoma--new insights in molecular biology. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2014;35:57-64.
 43. Violon C. Belgian (Chinese herb) nephropathy: why? *J Pharm Belg* 1997;52:7-27.
 44. Nortier J, Pozdzik A, Roumequere T, Vanherweghem JL. [Aristolochic acid nephropathy ("Chinese herb nephropathy")]. *Nephrol Ther* 2015;11:574-588.
 45. Chiang HS, Guo HR, Hong CL, et al. The incidence of bladder cancer in the black foot disease endemic area in Taiwan. *Br J Urol* 1993;71:274-278.
 46. Shibata A, Ohneseit PF, Tsai YC, et al. Mutational spectrum in the p53 gene in bladder tumors from the endemic area of black foot disease in Taiwan. *Carcinogenesis* 1994;15:1085-1087.
 47. Cosentino M, Palou J, Gaya JM, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol* 2013;31:141-145.
 48. Xylinas E, Rink M, Margulis V, et al. Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence. *Eur Urol* 2012;61:1069-1070.
 49. Zigeuner RE, Hutterer G, Chromecki T, et al. Bladder tumour development after urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumour location. *BJU Int* 2006;98:1181-1186.
 50. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, et al. Independent predictors of metachronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract. *BJU Int* 2008;101:1368-1374.
 51. Li WM, Shen JT, Li CC, et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2010;57:963-969.
 52. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, et al. Independent predictors of contralateral metachronous upper urinary tract transitional cell carcinoma after nephroureterectomy: multi-institutional dataset from three European centers. *Int J Urol* 2009;16:187-191.



Prostat Kanserinde Ürolog için Bilgiler: Ga-68-Prostat Spesifik Membran Antijen Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi Sintigrafisi

Information about Prostate Cancer for Urologist: Ga-68 Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scintigraphy

Dr. Levent Kabasakal

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Bir glutamat karboksipeptidaz II enzimi olan prostat spesifik membran antijen (PSMA), bu enzimin inhibisyonu için geliştirilen küçük molekülü peptidlerin radyo işaretlenmesi sonucunda son yıllarda heyecan verici bir radyofarmasötikçe dönüşmüştür. Ga-68-PSMA pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (BT) sintigrafisi ile yapılan çalışmalar bu ajanın prostat kanserinin kendisinde ve lenf, kemik ve organ metastazlarında yoğun olarak tutulum gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Özellikle biyokimyasal nüksü olan hastalarda %80'lere varan oranlarda, prostat spesifik antijen düzeyi ile ilişkili olarak pozitiflik oranı yakalamıştır. Sensitivitesinin hem BT ve manyetik rezonans görüntüleme hem de F18-kolinden daha iyi olduğu gözükmemektedir. Evreleme endikasyonu için de çok başarılı olabileceğine dair bulgular mevcuttur. Lu-177-PSMA ise prostat kanserine spesifik olarak kastrasyona dirençli hastalarda yeri olabileceği gözükmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, prostat spesifik membran antijen, Ga-68-prostat spesifik membran antijen, Lu-177-prostat spesifik membran antijen, biyokimyasal nüks

Giriş

Bir fizikçi, felsefeci ve bilim tarihçisi olan Khun (1) (1922-1996), "Bilimsel Devrimlerin Yapısı" adlı kitabında ilk kez "paradigma" kavramını kullanmıştır. 1962 yılında yayınlanan kitap bilim çevrelerinde büyük yankı uyandırmıştır ve halen de tartışılmaktadır. Khun'a (1) göre bilimsel gelişmeler süreklilik oluşturmaz ve önceki bilgilerin birbiri üzerine toplanmasıyla gerçekleşmez. Tam aksine sürekli kesintiye uğrar ve zıplamalar şeklinde oluşur. Yeni gelişen duruma da "paradigma sapması" (paradigm shift) adını verir. Günümüze baktığımızda Khun'un (1) açıkladığı bu durum prostat spesifik membran antijen (PSMA) pozitron emisyon tomografisi (PET)/bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesiyle prostat kanserinde (PK) ortaya

Summary

Recently, prostate-specific membrane antigen (PSMA), a glutamate carboxypeptidase II enzyme, has transformed into an excited radiopharmaceutical agent as a result of radiolabeling of small peptides that are developed for the inhibition of this enzyme. Studies performed with Ga-68 PSMA positron emission tomography/computed tomography (CT) scintigraphy revealed an intensive involvement of this agent in prostate cancer itself and in the metastasis of lymph nodes, bones and organs. Positive rates associated with prostate-specific antigen levels were detected in the ratio of approximately 80% especially in patients with biochemical relapse. The sensitivity was found to be better than both CT and magnetic resonance imaging, and F18 choline as well. There are also findings that might be considered as successful for the staging of indication. Lu-177 PSMA might be effective in patients resistant to castration as being specific to prostate cancer.

Keywords: Prostate cancer, positron emission tomography/computed tomography, prostate-specific membrane antigen, Ga-68 prostate specific membrane antigen, Lu-77 prostate specific membrane antigen, biochemical relapse

çıkması gözükmemektedir ve PK'da gerçekten de olağanüstü bir devrimsel özellik gösterip bir paradigma değişikliğine yol açmıştır. PK'nın daha iyi evrelemesinin yapılması, daha iyi ve doğru yeniden evrelemesinin yapılması ve tedavi cevabının daha iyi değerlendirilebiliyor olması, hastaların gerçek klinik durumlarının anlaşılması kullanılan tedavilerin sonuçlarını da etkileyeceğini ve daha rafine hale getireceğini şimdiden öngörmek yanlış olmayacaktır.

Prostat Spesifik Membran Antijen

PSMA esasında glutamat karboksipeptidaz II denilen ve görevi tam olarak tanımlanmayan çinko bağımlı bir enzimdir (2). Bu enzim bir nöropeptid olan N-asetilspartilglutamati, N-asetilspartat

ve glutamata hidrolize eder ve en çok beyinde bulunur. Bir nörotransmitter olarak beyindeki glutamat miktarının bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda çok arttığı bulunmuş ve 90'lı yılların başında bu tür hastalıkları tedavi etmek amacıyla, beyindeki glutamat miktarını azaltmak için bu enzimi inhibe etmeye yönelik çeşitli inhibitör ilaçlar geliştirilmek istenmiş, ancak hiçbiri klinik sonuç elde edememiştir. Daha sonra bu enzimin tükürük bezleri, ince barsak, böbrek, karaciğer, prostat gibi diğer organlarda da bulunduğu ama en çok PK'da bulunduğu ve miktarının kanser gradı ve saldırganlığıyla arttığı hastalığın lenf ve kemik metastazlarında ise en çok olduğu saptanmış ve PSMA adı verilmiştir (3). Daha da önemlisi enzim herhangi bir şekilde bir inhibitör ile karşılaştığında inhibitör ile beraber hücre içerisine girdiği ve orada kaldığı bulunmuştur ki, bu nedenle nükleer tıp hekimlerinin ve radyofarmasistlerin ilgi odağı olmuştur.

Prostat Spesifik Membran Antijen Radyofarmasötikleri

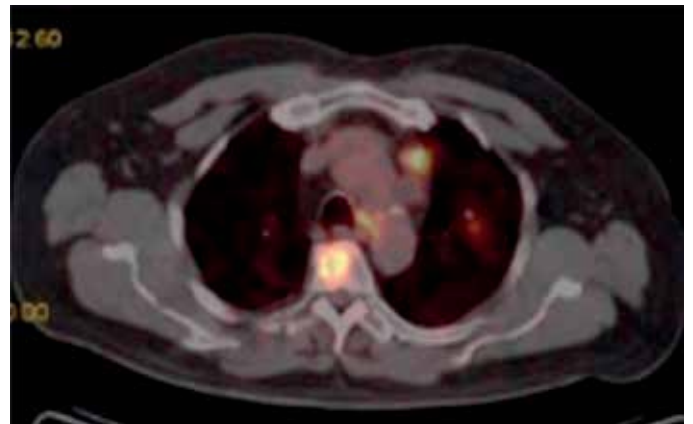
Radyofarmasötikler bir radyoaktif madde ve bir taşıyıcı molekül olmak üzere iki bileşenden oluşur. Başlangıçta PSMA'ya karşı geliştirilmiş monoklonal antikolar, In-111 ve Tc-99m ile işaretlenmiş ve 1990'lı yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Gıda ve İlaç İdaresi onayı alarak kullanıma girmiştir. Ancak bir makro-molekül olan monoklonal antikolar, yeteri kadar tümör hücresi içerisine internalize olamadığı için ve görüntüleme teknolojisinin PET/BT sintigrafisi kadar iyi olmadığı için yeterli sensitiviteye ulaşmamış ve çok da geniş bir uygulama alanı bulamamıştır (2). Daha sonra, küçük molekül PSMA inhibitörleri radyofarmasistler tarafından fark edilince F-18, I-123, I-124 ve I-131 gibi radyoaktif maddeler ile işaretlenmiştir

Tablo 1. Ga-68-prostat spesifik membran antijen pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi sintigrafisinde pozitiflik oranları ve prostat spesifik antijen düzeyleri

| | PSA seviyesi | Avg PSA | n | Pozitiflik oranı |
|----------------------------|--------------|---------|-----|------------------|
| Kabasakal et al. (7) | 0-5 | 1,532 | 50 | %58 |
| | 0,2-5 | 2,00 | 38 | %88 |
| Verburg et al. (14) | (2->2000) | 4 | 155 | %80 |
| | <1 | N/A | 27 | %44 |
| | 1-2 | N/A | 19 | %79 |
| Afshar-Oromieh et al. (11) | >2 (2-2000) | N/A | 109 | %89 |
| | 0,01-41395 | 161 | 311 | %82,8 |
| | <0,2 | N/A | 17 | %47,1 |
| Eiber et al. (12) | 0,2-5 | N/A | 146 | %76,02 |
| | 0,2-59,4 | 4,78* | 248 | %89,5 |
| | 0,2-0,5 | N/A | 19 | %57,9 |
| | 0,5-1 | N/A | 33 | %72,7 |
| | 1-2 | N/A | 72 | %93 |
| Ceci et al. (13) | 2-59,4 | N/A | 124 | %96,8 |
| | 0,2-32,2 | 3,5±5,3 | 70 | %74,2 |
| | 0,2-2 | 0,81 | 36 | %55 |

PSA: Prostat spesifik antijen

(2). Son olarak üre temelli PSMA inhibitörü olan Glu-NH-CO-NH-Lys (Ahx) peptidi HBED-CC bağlaç molekülü kullanılarak bir jeneratör ürünü olan Ga-68 ile işaretlenmiştir (4,5). Aynı molekül DOTA bağlaç molekülü kullanılarak Lu-177 ile de işaretlenerek tedavi radyofarmasötigi olarak kullanıma girmiştir.



Şekil 1. Ga-68-prostat spesifik membran antijen pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi sintigrafisi radikal prostatektomi olan ve prostat spesifik antijen (PSA) değeri yükselen (PSA: 0,9 ng/mL) kemik ve lenf nodu metastazları

Ga-68-Prostat Spesifik Membran Antijen Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi Sintigrafisi

İlk insan çalışmaları Ga-68-PSMA'nın normal olarak, biyolojik dağılımıyla da benzer şekilde, lakrimal bezlerde, tükürük bezlerinin tamamında ve böbreklerde çok yoğun tutulum gösterdiğini ortaya koymuştur (Şekil 1) (6,7). Bu organlara ilave olarak, daha düşük yoğunlukta jejunumda, karaciğerde ve daha da düşük yoğunlukta, dalak ve tükürük bezinde tutulum göstermektedir. Prostat glandının kendisinde düşük yoğunlukta ve düzensiz tutulumu vardır. Primer tümörün kendisinde genel sağkalım arttıkça tutulum yoğunluğu artmaktadır. En yoğun metastatik lenf bezlerinde ve kemik metastazlarında tutulum olmaktadır. Ga-68-PSMA'nın biyolojik dağılım şekli PK'nın metastazlarının saptanmasında diğer anatomik ve metabolik görüntüleme yöntemlerine göre çok önemli bir üstünlük sağlamıştır. Afshar-Oromieh ve ark. (8) 38 nüks şüphesi olan PK'lı hastada birebir F-18 kolin ile Ga-68-PET/BT sintigrafilerini karşılaştırmış ve Ga-68-PSMA'nın pozitivite oranını (%86,5) F-18-koline (%70,3) göre çok daha yüksek bulmuşlardır. Bu oran düşük prostat spesifik antijen (PSA) düzeylerinde çok daha belirgindir ve lezyonların SUVmaks değerlerini de çok daha yüksek bulmuşlardır.

Ga-68-PET/BT sintigrafisinin tüm vücudu aynı anda görüntülemesi ve tüm doku ve organlarda benzer sensitivitede görüntülemesi nedeniyle şaşırtıcı sonuçlar da ortaya çıkmıştır. Örneğin, PK metastazlarının dağılımının incelendiğinde 315 hasta içerisinde supraklaviküler lenf nodu metastazının sıklığının %17 gibi çok yüksek bir oranda olduğu bulunmuştur (9). Bu nedenle Wirchow nodüllerinin ayırıcı tanısında PK'nın de yer alması gerektiği gözükmektedir. Ayrıca, gen PK'nın metastazlarının dağılımına bakıldığında, hastalık çok ileri dönemde olsa bile hastaların %37'sinin sadece lenf nodu metastazı olduğu eşlik

eden kemik metastazı olmadığı, %30'unda ise çok yaygın kemik metastazı olmasına rağmen lenf nodu metastazı gözükmediği ortaya çıkmıştır. Bu bulgu, PK'nın biyolojik davranışının 3 temel özellik gösterdiğini düşündürmektedir ki önemli klinik sonuçları vardır. Birinci grup sadece kemik metastazı yaptığı, ikinci grup ise sadece lenf nodu metastazı yaptığı ve son olarak üçüncü grup tümörün hem lenf nodu hem de kemik metastazı yaptığını düşündürmektedir.

Prostat Kanseri Evrelemesi

Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisi PK lenf nodu metastazlarının bulunmasında, anatomi temelli BT veya manyetik rezonans görüntülemesine (MRG) göre çok daha iyi olduğu anlaşılmaktadır. Giesel ve ark. (10) nüks PK olan hastalarda Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisini 3D volümetrik BT ile karşılaştırmıştır. PSMA PET/BT sintigrafisi yedi hastada 31 lenf nodu bulmuştur ve bulunan lenf nodlarının en küçüğünü 2,4 mm olduğu ortaya çıkmıştır. Yapılan analizde pozitif bulunan lenf nodlarının sadece %36'sı, anatomik görüntüleme yöntemleri için sınır olan 8 mm'den büyük bulunmuştur. Afshar-Oromieh ve ark. (11) 42 hastada Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisi sonuçlarını radikal prostatektomi sonrası histopatoloji sonuçlarıyla karşılaştırmıştır. Bu verilere göre lenf nodunda patolojik radyofarmasötik tutulumunu %100 spesifik olarak bulmuşlardır. Radikal prostatektomi öncesi, Ga-68-PSMA görüntülemesi, lenf nodları için %76,6 sensitif ve %100 spesifik olarak bulmuşlardır. Bu sonuçlar, evreleme için Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisinin önemli bir klinik katkısının olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Prostat Kanseri Yeniden Evrelemesi

Özellikle biyokimyasal nüksü olan hastalarda nüks yerinin belirlenebilmesi, bir tedavi planı oluşturabilmek açısından önemli klinik sonuçları olmaktadır. Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisinin bu alanda olağanüstü bir başarısı olduğu gözükmektedir ve muhtemelen uluslararası kılavuzlarda da yerini alacağı gözükmektedir (Tablo 1). Afshar-Oromieh ve ark. (11) PK nüksü olan 318 hastada Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisinin değerini incelemişlerdir. Tüm hasta grubunda pozitiflik oranını %82,2 gibi oldukça yüksek bulmuşlardır. PSA değeri <0,2 ng/mL olan hastalarda %47,1, PSA değeri 0,2-2,0 ng/mL olan hastalarda ise %64,3 bulmuşlardır. Yaptıkları analizde pozitiflik oranının PSA düzeyi ve androjen deprivasyon tedavisi ile ilişkili olarak arttığını bulmuşlardır. Eiber ve ark. (12) radikal prostatektomi sonrası nüks olan 258 hastada çok daha yüksek pozitiflik oranlarını bildirmişlerdir. PSA değeri <0,5 olan hastalarda pozitiflik oranını %57,9 bulmuşlar ve oranın PSA düzeyiyle ve PSA hızı ile ilişkili, ancak PSA ikilenme zamanı (PSAdt) ile ilişkisiz olduğunu bulmuşlardır. Ceci ve ark. (13) ve Verburg ve ark. (14) Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisinin biyokimyasal nüksü olan hastalarda pozitiflik oranına etki eden faktörleri incelemişlerdir. Ceci ve ark. (13) nüks hastalığı olan 70 hastada pozitiflik oranını %70 olarak bulmuşlardır. Yaptıkları ROC analizinde PSAdt için 6,5 ay ve PSA düzeyi için pozitiflik oranını 0,83 ng/mL eşik değer olarak bulmuşlardır. Buna göre PSA düzeyi düşük ve PSAdt süresi uzun olan hastalarda pozitifliğin düşük olasılık olduğu sonucuna varmışlardır. Verburg ve ark. (14) PSA düzeyi <1 ng/mL olan hastalarda pozitiflik oranını %44 olarak bulmuşlar ve bu oranının



Şekil 2. Dört kür Lu-177-prostat spesifik membran antijen tedavisi alan kastrasyona dirençli prostat kanseri olan hastanın tedavi öncesi ve sonrası yapılan Ga-68-prostat spesifik membran antijen pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi sintigrafileri, tedavi öncesi (Nisan 2015) prostat spesifik antijen (PSA): 143 ng/mL, tedavi sonrası (Kasım 2015) PSA: 1,43 ng/mL

PSA düzeyi ve PSA'dt ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Üstelik, bu iki parametrenin M1 hastalığın tanısı için bağımsız unsurlar olduğu sonucuna varmışlardır. Bizim PSA değeri 5 ng/mL'den düşük nüks şüphesi olan PK'lı hastalarda yaptığımız çalışmada da benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır (15). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre sensitivite %76,5, spesifisite %91,7, pozitif öngörüm oranı %96,3, negatif öngörüm oranı %57,9 bulunmuştur.

Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Hastalarda Lu-177-PSMA Tedavisi ve Sr-89, Sm-153-Etidronat ve Ra-223'den Farkı

Eğer hedef dokuya görüntüleme amacıyla yüksek oranda bir radyofarmasötüğü gönderebiliyorsanız, aynı radyofarmasötüğü Lu-177 gibi uzun yarı ömrü ve yüksek beta enerjisi olan radyoaktif bir maddeyle işaretleyip tedavi de edebilirsiniz ki buna "teranostik" denilir. Bu yaklaşımla Ga-68 yerine PSMA inhibitörleri Lu-177 ile işaretlenmiş ve kastrasyona dirençli ileri evre PK'larda kullanılmaya başlamıştır (16). Yapılan dozimetrik çalışmalar Lu-177-PSMA'nın özellikle kemik iliği toksisitesi oluşturmadan güvenle kullanılabileceğini ortaya koymuştur (17). Bizim de 57 hastadaki deneyimiz bu yöndedir (yayınlanmamış veri). Hastaların büyük kısmında PSA ve klinik cevap alınmış sadece küçük bir hasta grubunda görülen ağız kuruluğu dışında önemli bir yan etki oluşturmamıştır. Şekil 2'de kemoterapi sonrası yaygın lenf nodu metastazı gelişen hastanın PSA düzeyi 143 ng/mL iken yapılmış Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisi ve 4 kür 200 mCi Lu-177-PSMA tedavisi sonrası PSA düzeyi 1,43 ng/mL iken yapılan Ga-68-PSMA sintigrafisi görülmektedir. Üstelik özellikle ağrı palyasyonu açısından çok etkili olduğu gözükmektedir. Son yıllarda Ra-223 hem yaşam süresini uzatması hem de kemik metastazlarına bağlı komplikasyonları azaltarak yaşam kalitesini artırması nedeniyle hem ABD hem de AB'de kullanıma girmiştir. Tarihsel olarak Sr-89 ve Sm-153-etidronat da aynı amaçlarla kullanılmıştır. Ancak bu 3 radyofarmasötik de metabolik yöntemleri kullanarak hedef dokuya gitmekte, PK hücrelerinin kendisine değil yanına yerleşmektedir. Ra-223 kemikte kalsiyum gibi, Sm-153-etidronat ve Sr-89 ise fosfat gibi kemik dokusuna yerleşmektedir. Oysa Lu-177-PSMA PK hücresine yapışmakta ve hücre içerisine girmektedir yani PK için spesifiktir. Bu nedenle sadece kemik metastazlarına değil, lenf ve organ metastazlarına da etkilidir. Bu üstün özelliği nedeniyle klinik sonuçlarının daha iyi olabileceği öngörülebilir. Ancak, halen bir majistral ilaç olarak kullanılan Lu-177-PSMA'nın randomize klinik çalışmalarının sonuçlarını beklemek gerekir.

Sonuç

Şu ana kadar elde edilen bilimsel verilere göre Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisi biyokimyasal nüksü olan hastalarda yüksek doğruluk oranına ve sensitiviteye sahip olduğu gözükmektedir. Bu grup hastalarda, nüksün lokalizasyonu, bir tedavi planı oluşturmak açısından olağanüstü önemlidir ve Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisi bu açıdan önemli klinik katkı yapmaktadır. Sensitivitesi BT, MRG gibi diğer anatomik görüntüleme yöntemlerine ve F-18-kolin F-18-NAF gibi diğer metabolik görüntüleme yöntemlerine göre karşılaştırılmayacak oranda yüksek gözükmektedir. Evreleme endikasyonu ile özellikle yüksek risk PK hastalarında potansiyel olarak değerli gözükmektedir. Lu-177-PSMA tedavisi ise en azından bir grup hasta için umut vaat etmektedir.

Yazarlık Katkıları

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Khun T. Çev: Nilüfer Kuyaş. Bilimsel Devrimlerin Yapısı. Kırmızı Yayınları. 2010.
2. Başınka C, Rojas C, Slusher B, Pomper M. Glutamate carboxypeptidase II in diagnosis and treatment of neurologic disorders and prostate cancer. *Curr Med Chem* 2012;19:856-870.
3. Wright GL Jr, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol* 1995;1:18-28.
4. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. 68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Biconjug Chem* 2012;23:688-697.
5. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. Preclinical evaluation of a bispecific low-molecular heterodimer targeting both PSMA and GRPR for improved PET imaging and therapy of prostate cancer. *Prostate* 2014;74:659-668.
6. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [68Ga] gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:486-495.
7. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, et al. Evaluation of PSMA PET/CT imaging using a 68Ga-HBED-CC ligand in patients with prostate cancer and the value of early pelvic imaging. *Nucl Med Commun* 2015;36:582-587.
8. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:11-20.
9. Nematyazar J, Sahin OE, Razavi B, et al. Cervical lymph node metastases is not an uncommon finding in Ga-68-DKFZ-PSMA-11 PET/CT imaging in patients with prostate cancer. In *EUR J Mol Imaging (abs)*, 2015. 42. S35-S35.
10. Giesel FL, Fiedler H, Stefanova M, et al. PSMA PET/CT with Glu-urea-Lys-(Ahx)-[68Ga (HBED-CC)] versus 3D CT volumetric lymph node assessment in recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1794-1800.
11. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:197-209.
12. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of Hybrid 68Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med* 2015;56:668-674.
13. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1284-1294.
14. Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [(68)Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:397-403.
15. Demirci E, Nematyazar J, Akyel R, et al. Diagnostic value of (68) Ga-PSMA PET/CT in biochemical recurrence of prostate carcinoma with low PSA levels. *Eur J Nucl Med Mol Imaging (abs)*, 2015. 42. S224-S224.
16. Kratochwil C, Giesel FL, Eder M, et al. [177Lu]Lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:987-988.
17. Kabasakal L, AbuQbeith M, Aygün A, et al. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of (177)Lu-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1976-1983.



Prostat Kanserinde Aktif İzlem: Endikasyonlar Genişleyebilir mi?

Active Surveillance in Prostate Cancer: Can We Expand the Indications?

Dr. Hacı Murat Akgül¹, Dr. Asgar Garayev², Dr. İlker Tinay²

¹Tuzla Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

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

Öz

Prostat spesifik antijen taramalarının ve prostat biyopsilerinin yaygın kullanımı 'klinik olarak önemsiz prostat kanseri' tanısında artışı da beraberinde getirmiştir. Günümüzde 'düşük riskli lokalize prostat kanseri' tanısı alan hastalarda sıklıkla önerilen aktif izlem seçeneği, gereksiz ve fazla tedaviden kaçınmak adına önemli bir alternatif yaklaşımdır. Hastalara uygulanacak ideal aktif izlem protokolü için hasta dahil etme ve takip kriterleri ile ilgili kesin bir konsensus olmamakla beraber, farklı merkezlerde uygulanan ve kabul görmüş kriterlere sahip protokollerin kansere özgü sağkalım sonuçlarının küratif radikal tedaviler kadar başarılı olduğu bildirilmiştir. Prostat kanseri tanısında ve hastaların takibinde kullanılabilecek yeni görüntüleme yöntemleri ve biyo-/genomik-belirteçler ile ilgili çalışmalar ümit vericidir. Tüm bu olumlu gelişmeler 'prostat kanserinde aktif izlem endikasyonları genişleyebilir mi?' sorusunu akla getirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Aktif izlem, prostat kanseri, prostat spesifik antijen

Summary

Common usage of prostate-specific antigen screening and prostate biopsies increases diagnosis rate of "clinically insignificant prostate cancer". Nowadays, active surveillance is an alternative approach for overtreatment of patients diagnosed with "low-risk, localized prostate cancer". Although there is no consensus on ideal active surveillance protocol for patient-inclusion and follow-up, it was reported that protocols that are in use and accepted by various centers are as successful as curative radical therapies concerning survival of cancer. New screening methods for diagnoses of prostate cancer, the follow-up and studies on bio-/genomic markers are promising. These positive developments bring one question on mind: "Can we expand the indications for active surveillance in prostate cancer"?

Keywords: Active surveillance, prostate cancer, prostate-specific antigen

Giriş

Erkeklerde ikinci en sık görülen kanser olan prostat kanseri (PK), mortalite oranlarına bakıldığı zaman kendine daha arka sıralarda yer bulmaktadır (1). Bunun sebebi PK doğal seyrinin diğer birçok organda görülen kanserlere oranla daha kabul edilebilir olmasıdır ve hatta belki de organın yaşlanma sürecinin bir sonucu olmasıdır. Yapılan otopsi çalışmalarında, 30-39 yaş arası erkeklerde %0,9-30,4 oranlarında eşlik eden gizli PK olduğu, 70-79 yaş aralığında ise bu oranın %21,2-50,5 oranlarına kadar çıktığı gösterilmiştir (2). Surveillance, Epidemiology and End Results veri tabanı kullanılarak yapılan çalışmada ise Gleason skorunun 2 ile 4 arasında olanların ölüm riskinin toplumun genelinden farklı olmadığı ortaya konulmuştur (3).

Prostat spesifik antijenin (PSA) kanser tarama amaçlı kullanılmaya başlandığı 1990'lı yıllardan sonra PK insidansı hızlı bir şekilde artış göstermekle birlikte PK bağlı ölüm oranlarında ise benzer şekilde düşüş gözlemlenmiştir (4). European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer olarak isimlendirilen çalışmada, 11 yıllık takip sonrası PK'ye bağlı tek 1 ölümün önlenmesi

için 1,055 erkeğe tarama yapılmasının ve 37 kanserli hastanın tedavi edilmesi gerektiği ortaya çıkmıştır (5). Bu veriler önemli bir grup hastaya fazla tedavi uygulandığı şeklinde yorumlanmış ve düşük riskli hastalarda tedavisiz izlem seçeneklerinin tekrar sorgulanmasını sağlamıştır. PK'de tedavisiz izlem seçenekleri; "Aktif izlem (AI)" ve "Tetikte bekleme" olarak isimlendirilir. AI seçeneği düşük riskli PK hastalarının; belirli aralıklarla yapılan PSA ölçümleri, parmakla rektal muayene (PRM) ve tekrarlanan prostat biyopsileri ile takip edilmesine dayanan ve böylece hastalığın ilerlemesinin erken bulgularının saptanarak küratif amaçlı tedavi uygulama şansının korunduğu bir yaklaşımdır. Tetikte bekleme seçeneği ise belirgin eşlik eden morbiditeleri olan ileri yaştaki PK hastalarında semptomlar ortaya çıkana kadar tedavinin ertelenmesi ve semptomlar ortaya çıktığında da hastaya palyatif tedavi seçeneklerinin önerilmesidir.

Tedavinin ertelendiği AI seçeneğinde, tetikte beklemekten farklı olarak hastalara gerektiğinde kesin küratif tedavilerin uygulanması mümkün olmaktadır (6). Bu yaklaşım kesin tedavi seçeneklerinden biri olmasa da sıkı takip ölçütleri ile donatılmış ve gerektiğinde radikal prostatektomi (RP) ve radyoterapi gibi kesin

tedavi seçeneklerine yönlendiren etkin bir yaklaşımdır ve klinik olarak önemsiz olduğu düşünülen PK hastalarının kesin tedavi yöntemlerinin olası morbidite, mortalite ve bozulmuş yaşam kalitesi gibi ciddi yan etkilerinden korunması amaçlanmaktadır (7).

Aktif İzlem Yaklaşımı için Uygunluk Kriterleri

Bu yaklaşımında gerektiğinde küratif tedavi modalitelerine geçiş olacağından ve bu tedavilerin başarı oranlarını etkilememek için hasta seçimi son derece önemlidir. İdeal AI protokolündeki hasta uygunluk kriterleri günümüzde halen tartışmalı olup ortak bir görüş yoktur ancak genel olarak uygun görülen kriterler temel olarak D'amico risk sınıflandırmasındaki 'düşük risk grubu ölçütleri' (Gleason skoru \leq 6, cT1c-T2a ve PSA \leq 10 ng/mL) (8) ve bu değerlere Epstein ve ark.'nın (9) eklediği 'klinik olarak önemsiz kanser' (kor sayısının \leq 2 ve kanser saptanan korda kanser yüzdesinin \leq %50) tanımlaması ölçütlerinden oluşmaktadır. Literatürde önde gelen AI çalışmaları incelendiğinde, hasta dahil edilme ölçütlerinin merkezler arasında bazı küçük farklılıklar gösterdiği görülmektedir (Tablo 1) (10).

Aktif İzlem Protokolüne Alınan Hastanın Takip ve Progresyon Kriterleri

Aktif izlem protokolünde hastalık progresyonunu takip edebilmek için hasta takibi ve uyumu son derece önemlidir. Bu amaçla periyodik olarak PSA kontrolü, PRM ve prostat biyopsisi yapılmaktadır. Tablo 2'de en sık kullanılan takip protokolleri özetlenmiştir.

Aktif izlem protokolünde progresyon tanımlamaları temel olarak biyokimyasal ve tümörün histolojik değişikliklerine göre yapılmaktadır. Biyokimyasal değişiklikler; PSA ya da türevlerinde değişiklikler (PSA katlanma zamanı), histolojik değişiklikler ise kontrol biyopsilerinde Gleason skorunda ya da tutulan kor sayı veya yüzdesindeki değişikliklerdir (Tablo 3). Aktif izlem protokolü için progresyon kriteri olarak tümör evresi ise (PRM ya da görüntülemelerdeki değişiklikler) nadiren rapor edilmiştir (17).

| AI protokolü | Klinik evresi | PSA | Gleason | Pozitif kor | Tm yüzdesi |
|--|---------------|-----------|------------|-------------|------------|
| Tosoian ve ark. (11) (Johns Hopkins) | <T2a | - | \leq 3+3 | \leq 2 | \leq 50 |
| Klotz ve ark. (12) (University of Toronto) | | \leq 10 | \leq 3+3 | - | - |
| Bul ve ark. (13) (PRIAS) | \leq T2 | \leq 10 | \leq 3+3 | \leq 2 | |
| Dall'Era ve ark. (14) (UCSF) | \leq T2a | \leq 10 | \leq 3+3 | \leq %33 | \leq 50 |
| Berglund ve ark. (15) (MSKCC) | \leq T2a | \leq 10 | \leq 3+3 | \leq 3 | \leq 50 |
| Roemeling ve ark. (17) (Royal Marsden) | \leq T2a | \leq 15 | \leq 3+3 | \leq %50 | - |
| Soloway ve ark. (16) (Miami) | \leq T2a | \leq 10 | \leq 3+3 | \leq 2 | \leq 20 |

AI: Aktif izlem, PSA: Prostat spesifik antijen

Aktif İzlem Yaklaşımının Sonuçları

Aktif izlem protokolünün sonuçları temel olarak gereksiz tedaviden kaçınılması aynı zamanda gerektiğinde kesin tedaviye geçilip, kesin tedavinin hemen uygulandığı durumlardaki benzer onkolojik başarıyı yakalama esasına dayanmaktadır. Bu konudaki önde gelen çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, AI protokolüne dahil edilme kriterleri farklı olmasına rağmen bu serilerde özellikle PK'ye özgü sağkalım oranlarının %98-100 arasında değiştiği görülmektedir (Tablo 4).

Klotz ve ark.'nın (12) AI protokolüne aldıkları hastaların uzun dönem sonuçlarında, takibe aldıkları 993 hastanın 200'ünü 10 yıldan fazla, 50'sini de 15 yıldan fazla süre takip etmişlerdir. Ortanca 6,4 yıl sonra 726 (%73) hastanın AI protokolünde izlenmeye devam edildiği ve herhangi bir küratif tedaviye geçilmediği görülmüştür (5. yılda %75,7, 10. yılda %63,5 ve 15. yılda %55). Kanserine özgü sağkalım ortanca 7,3 yıl sonra %98,5 olarak hesaplanmış ve takiplerdeki metastaz oranının ise %2,8 olduğu bildirilmiştir (12).

Hastaların büyük çoğunluğuna AI protokolünden küratif tedaviye genellikle ilk 3 yıl içinde tekrar evreleme yapıldıktan sonra geçilmiştir. Bunun sebebinin hastalığın progresyon göstermesinden ziyade ilk biyopside düşük evreleme yapılması sebebiyle olduğu düşünülmektedir (18). Üroonkoloji Derneğimiz bünyesinde yapılan ve 981 hastanın dahil edildiği çalışmada AI protokolüne uygun/aday olan düşük riskli PK'li Türk erkeklerinde RP patolojik sonuçları değerlendirilmiş ve RP patolojik T evresi ile preoperatif klinik T evresi karşılaştırıldığında hastaların %11,5'inin patolojik evrelemede 'evre yükselmesi' olduğu ve

| AI protokolü | PRM | PSA | Biyopsi | Görüntüleme |
|--|---|---|--|-----------------------------------|
| Tosoian ve ark. (11) (Johns Hopkins) | Her 6 ayda bir | Her 6 ayda bir | Yılda 1 kez | |
| Klotz ve ark. (12) (University of Toronto) | Her 3 ayda bir (2 yıl), sonrasında her 6 ayda bir | Her 3 ayda bir (2 yıl), sonrasında her 6 ayda bir | 6-12 ay arası konfirmasyon biyopsisi, sonrasında 2 yılda bir | MRG opsiyonel |
| Bul ve ark. (13) (PRIAS) | Her 3 ayda bir (2 yıl süreyle), sonrasında her 6 ayda bir | | 1, 4 ve 7. yıllar | |
| Dall'Era ve ark. (14) (UCSF) | Her 3 ayda bir | Her 3 ayda bir | 1-2 yılda bir | TRUS (6-12 ay) |
| Berglund ve ark. (15) (MSKCC) | Her 6 ayda bir | | 3 ay sonra konfirmasyon biyopsisi, sonrasında yılda bir | Konfirmasyon biyopsisi öncesi MRG |
| Soloway ve ark. (16) (Miami) | Her 6 ayda bir | Her 3 ayda bir (2 yıl), sonrasında her 6 ayda bir | 9-12 ay arası konfirmasyon biyopsisi, sonrasında yılda bir | |

AI: Aktif izlem, PSA: Prostat spesifik antijen, PRM: Parmakla rektal muayene, TRUS: Transrektal ultrason, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

%30,6'sında da Gleason skorunda 'derece yükselmesi' olduğu görülmüştür (21).

Aktif İzlemedeki Prostat Kanseri Tanı ve Takibinde Yeni Yaklaşımlar

Multiparametrik manyetik rezonans görüntülemesinin (MRG) PK hastalarında kullanılmaya başlanması ve her geçen gün sayısı artan ve de kabul gören yeni biyo-belirteçler, PK tanı ve takibi ile ilgili yeni yaklaşımların ve protokollerin geliştirilmesine olanak vermektedir.

Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntülemesi: İnvaziv olmayan bir görüntüleme yöntemi olması ve PK tanı ve takibinde bildirilen olumlu sonuçlar nedeniyle günümüzde daha sık tercih edilmeye başlanmıştır. Yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde, Aİ protokolündeki hastaların multiparametrik MRG (mpMRG) ile takibi ve MRG kılavuzluğunda yapılan biyopsi kontrollerinin, 'klinik olarak anlamlı hastalık' tanısı koymada önemli bir yöntem olduğunu görülmektedir (22). Bildirilen RP verileri, MRG pozitif hasta grubunun MRG negatif hasta grubuna göre derece yükselmesi (Gleason>3+3) durumu göstermede anlamlı derecede etkili olduğunu göstermiştir (%43'e karşı %27) (22). Günümüzde mpMRG'nin 'klinik olarak anlamlı hastalık' tanısı koymada standart prostat biyopsi protokolünün yerini alabileceği ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Ancak MRG-transrektal ultrason (TRUS) füzyon biyopsilerinin standart TRUS biyopsilere göre iki kat daha etkili şekilde tümör tanısı koyduğu gösterilmiştir.

| Aİ protokolü | Gleason | Pozitif kor | Kor tutulumu | PSADT |
|---|---------|-------------|--------------|-------|
| Tosoian ve ark. (11) (Johns Hopkins) | >6 | >2 | >50 | - |
| Klotz ve ark. (12) (University of Toronto) | 4+3 | - | - | <3 |
| Dall'Era ve ark. (14) (UCSF) | Artış | - | - | - |
| Soloway ve ark. (16) (Miami) | >3+3 | >2 | - | - |
| Thomsen ve ark. (18) (University of Copenhagen) | ≥4+3 | >3 | - | <3/5 |

Aİ: Aktif izlem, PSADT: Prostat spesifik antijen katlanma zamanı

| Aİ protokolü | Hasta sayısı | Ortanca takip (yıl) | Kansere özgü sağkalım |
|---|--------------|---------------------|-----------------------|
| Tosoian ve ark. (11) (Johns Hopkins) | 769 | 2,7 | 0 |
| Bul ve ark. (13) (PRIAS) | 2,494 | 1,6 | 0 |
| Soloway ve ark. (16) (Miami) | 230 | 2,6 | 0 |
| Cooperberg ve ark. (19) (UCSF) | 321 | 3,6 | 0 |
| Selvadurai ve ark. (20) (Royal Marsden) | 471 | 5,7 | 8. yılda %2 |

Aİ: Aktif izlem

Yüksek dereceli tümör tanısını koymadaki başarılı sonuçlar, MRG-TRUS füzyon biyopsilerinin Aİ protokollerinde gelecekte kendine yer bulabileceği düşünülmektedir (23). Avrupa Ürogenital Radyoloji Birliği 2012 yılında MRG'nin PK'sinde kullanımı ile ilgili kılavuz yayınlamıştır (24) ve günümüzde bazı merkezlerde Aİ takip protokolüne dahil edilmiştir. Ancak mpMRG'nin rutin Aİ takip protokollerinde kendine yer bulabilmesi için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bir gerçektir.

Biyo-Belirteçler: AS protokolündeki hastalar ile ilgili yapılan çalışmalar, PSA3 ve benzeri belirteçlerin takipte önemli bilgiler verdiğini göstermiştir. Özellikle PSA3, tümör boyutu ve agresifliğini anlamada kullanışlı bir belirteçtir (25) ve PSA3 değerinin 20'nin altında olduğu hasta grubunda PK'nin ilerleyici olmadığı ve bu hastaların Aİ protokolüne daha uygun olabileceği bildirilmiştir (26). Yakın zamanda yapılan diğer bir çalışmada Aİ protokolündeki hastalar bir PSA izoformu olan [-2]proPSA (p2PSA) belirteci ile değerlendirilmiş ve sonuçlarda %p2PSA (p2PSA/serbest PSA oranı) ve phi'nin (prostate health index) 1. yıldıki patolojik sınıflandırmayı öngörmeye bağımsız prediktif faktör olduğu gösterilmiştir (27).

Yakın gelecekte, genomik ve proteomik biyobelirteçlerin PK agresifliğini anlamada ve Aİ protokollerinde rutin kullanımda kendine yer bulabileceği düşünülmektedir. Bu biyobelirteçler arasında Genomic Health'in geliştirdiği Oncotype Dx ve Myriad Genetic'in geliştirdiği Prolaris moleküler testleri öne çıkmaktadır. Oncotype Dx PK çalışmasında, prostat iğne biyopsisi ile elde edilen örneklerde 12 adet kanser ile ilişkili gen ekspresyonu ve 5 adet referans gen değerlendirilmektedir. Elde edilen sonuçlar ışığında 'çok düşük, düşük ve orta riskli' olmak üzere genomik prostat skoru oluşturulmuştur (28). Prolaris moleküler testinde ise 46 farklı gen ekspresyonu incelenmektedir ve bu genlerin ekspresyon oranları ne kadar fazla olursa, hastalığın progresyon riskinin de o kadar fazla olacağı gösterilmiştir (29).

Orta Risk Prostat Kanseri Aktif İzlem: Orta risk grubunda sınıflandırılan hastalar için kriterler; PSA değerinin 10-20 ng/mL arasında olması ve/veya Gleason skorunun ≤7 olması ve/veya klinik T2b/2c hastalık varlığı şeklindedir. Son zamanlarda yapılan yayınlar orta riskin heterojen bir hasta grubunu tanımladığını ve alt grupların tedavi seçimi açısından gerekli olduğunu bildirmektedir. Özellikle üzerinde durulan bir konu da "olumlu hastalık özellikleri" olarak nitelendirilebilecek kriterlerine sahip hastalara en azından başlangıçta radikal küratif tedavilerin uygulanmayarak Aİ ile takiplerinin mümkün olup olmadığıdır. Zumsteg ve ark. (30) orta riskli alt grup sınıflamasına göre; primer Gleason derecesi <4 ve prostat biyopsisi kor yüzdesi <%50 ve de kriterlerden sadece birinin varlığı durumunda hastalara Aİ yaklaşımının uygun olabileceğini bildirmişlerdir (30). Ancak orta risk grubundaki hastalarda uygulanabilecek Aİ yaklaşımı için daha net görüşe sahip olmak için hali hazırda hasta kabulüne devam eden PREFERE çalışması ve benzeri çok merkezli randomize prospektif çalışmalarının sonuçlarının beklenmesi daha uygun olacaktır (31).

Sonuç

Aktif izlem yaklaşımı, düşük riskli lokalize PK'de yapılan takip değerlendirmelerinde hastalığın progresyon göstermesi durumunda küratif tedaviye geçilmesine imkan veren bir takip protokolüdür. Çalışmalar bu yaklaşım ile kansere bağlı ölüm

oranlarını etkilenmeden, gereksiz küratif tedaviden kaçınıldığını göstermiştir ve bu yaklaşım küratif tedavilerin olası morbidite ve komplikasyonlarına maruz kalmak istemeyen hastalarda önemli bir seçenek olarak kendine yer bulmuştur. Aktif izlem protokolüne dahil edilme ve takip kriterleri günümüzde halen standardize edilememiştir ve farklı merkezlerde farklı uygulamalar söz konusudur. Yeni görüntüleme yöntemlerinin ve biyo-belirteçlerin günlük pratikte PK tanı ve takibinde daha sık olarak kullanıma girmesi ile AI yaklaşımında kullanılan kriterlerin ve de endikasyonların değiştirilmesi ve/veya genişletilebilmesi olasıdır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: İlker Tinay, Dizayn: İlker Tinay, Veri Toplama veya İşleme: Hacı Murat Akgül, Asgar Garayev, Analiz veya Yorumlama: İlker Tinay, Literatür Arama: Asgar Garayev, Yazan: Hacı Murat Akgül. Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir. Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012;61:1079-1092.
- Jahn JL, Giovannucci EL, Stampfer MJ. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. *Int J Cancer* 2015;137:2795-2802.
- Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, et al. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *Jama* 1995;274:626-631.
- Ip S, Dahabreh IJ, Chung M, et al. An evidence review of active surveillance in men with localized prostate cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2011;(204):1-341.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366:981-990.
- Tinay İ, Türkeri L. Lokalize prostat kanserinde aktif izlem seçeneği. *Üroonkoloji Bülteni* 2012;11:114-118.
- Özkan TA, Dillioğlugil Ö. Aktif İzlem: Lokalize prostat kanserinde hakkettiği ilgiyi bekleyen tedavi modalitesi. *Üroonkoloji Bülteni* 2014;13:41-45.
- D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, et al. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2003;21:2163-2172.
- 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.
- Garcia Gonzalez L, Romero Otero J, Sopena Sutil R, et al. Prospective Evaluation of the Early Impact of the Lhrh Analogues in the Treatment of Prostate Cancer in Sexual, Psycho-Cognitive, Emotional and Quality of Life Parameters. *Journal of Sexual Medicine* 2015;12:238-238.
- Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 2011;29:2185-2190.
- Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:272-277.
- Bul M, Zhu X, Valdagni R, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013;63:597-603.
- Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008;112:2664-2670.
- Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, et al. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J Urol* 2008;180:1964-1967.
- Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, et al. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol* 2010;58:831-835.
- Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, et al. Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. *Eur Urol* 2007;51:1244-1251.
- Thomsen FB, Røder MA, Hvarnæs H, et al. Active surveillance can reduce overtreatment in patients with low-risk prostate cancer. *Dan Med J* 2013;60:4575.
- Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol* 2011;29:3669-3676.
- Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2013;64:981-987.
- Tinay I, Aslan G, Kural AR, et al. MP42-20 Pathologic Outcomes of Candidates for Active Surveillance Undergoing Radical Prostatectomy: Results From a Contemporary Turkish Patient Cohort. *The Journal of Urology* 2015;4(193):e517.
- 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.
- Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol* 2013;64:713-719.
- Iu PP. ESUR prostate MR guidelines. *Eur Radiol* 2013;23:2320-2321.
- Tosoian JJ, Loeb S, Kettermann A, et al. Accuracy of PCA3 measurement in predicting short-term biopsy progression in an active surveillance program. *J Urol* 2010;183:534-538.
- van Poppel H, Haese A, Graefen M, et al. The relationship between Prostate Cancer gene 3 (PCA3) and prostate cancer significance. *BJU Int* 2012;109:360-366.
- Hirama H, Sugimoto M, Ito K, et al. The impact of baseline [-2] proPSA-related indices on the prediction of pathological reclassification at 1 year during active surveillance for low-risk prostate cancer: the Japanese multicenter study cohort. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:257-263.
- Knezevic D, Goddard AD, Natraj N, et al. Analytical validation of the Oncotype DX prostate cancer assay - a clinical RT-PCR assay optimized for prostate needle biopsies. *BMC Genomics* 2013;14:690.
- Sartori DA, Chan DW. Biomarkers in prostate cancer: what's new? *Curr Opin Oncol* 2014;26:259-264.
- Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol* 2013;64:895-902.
- Wiegel T, Albers P, Bussar-Maatz R, et al. [PREFERE - the German prostatic cancer study: questions and claims surrounding study initiation in January 2013]. *Urologe A* 2013;52:576-579.



Erkeklerde Mesane Leiomyomu: İki Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

Bladder Leiomyoma in Men: Report of Two Cases and Review of the Literature

Dr. Özgür Çakmak¹, Uzm. Hem. Sevgi Vermişli², Dr. Okan Nabi Yalbuздаğ¹, Dr. Dudu Solakoğlu Kahraman³, Dr. Samir Abdullazade³

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

²İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

³İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Leiomyomlar düz kas hücrelerinden gelişen benign mezenkimal neoplaziler olup mesanede nadiren görülürler. Mesane leiomyomlarının semptomları tümörün boyutuna ve lokalizasyonuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Günümüzde mesane leiomyomu için optimal tedavi seçeneğinin ne olacağı halen tartışmalıdır. Her ne kadar cerrahi rezeksiyon tüm leiomyom tipleri için tercih edilen tedavi şekli olsa da, bazı yazarlar mesane leiomyomlarında henüz malign transformasyonun bildirilmemiş olması nedeniyle asemptomatik, non-obstrüktif lezyonların takip edilebileceği yönünde görüş bildirmişlerdir. Tedavide genellikle endoskopik tümör rezeksiyonu uygulanabileceği gibi bazı olgularda parsiyel sistektomi de gerekebilir. Bu çalışmada mesane leiomyomu tanısıyla takip edilen iki erkek hasta literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Leiomyom, mesane, mezenkimal tümör

Summary

Leiomyomas, which originate from smooth muscle cells, are considered as a benign mesenchymal neoplasm and rarely seen in the bladder. The clinical presentation of bladder leiomyoma might vary according to the size and location of the lesion. Recently, an optimal treatment option for bladder leiomyoma is still contradictive. Although surgical resection is the treatment of choice for all types of leiomyomas, some authors claim that asymptomatic and non-obstructive leiomyoma might be followed up since no malignant transformation of bladder leiomyoma has been reported. The treatment mainly consists of endoscopic resection; however, partial cystectomy may be required in some cases. We presented two male cases that had been followed up with the diagnosis of bladder leiomyoma in accordance with the literature review.

Keywords: Leiomyoma, bladder, mesenchymal tumor

Giriş

Benign mezenkimal tümörler tüm mesane tümörlerinin %1-5'ini oluşturur. Mesane leiomyomu mezenkimal kaynaklı nadir görülen benign tümördür (1,2). Semptomlar tümörün bulunduğu yer ve büyüklüğüne bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Depolama semptomları, boşaltım semptomları ya da hematüri görülebilmektedir. Asemptomatik hastalarda radyolojik incelemeler sırasında insidental olarak da mesane leiomyomu saptanabilmektedir (1,3). Mesane leiomyomunun radyolojik değerlendirilmesi ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans inceleme (MRI) ile yapılabilir (4). Tedavi modalitesi ise tümör lokalizasyonu ve boyutuna göre değişkenlik gösterebilir (2).

Olgu Sunumları

Olgu 1

Kırk yaşında erkek hasta hipertansiyon etiyolojisi araştırması amacıyla yapılan USG incelemesinde mesane sağ yan duvarda

33x30 mm boyutlu lezyon saptanması üzerine hastanemiz üroloji polikliniğine başvurdu. Hastanemizde yapılan batin MRI'de mesane tabanından sağ laterale uzanan, 30x30 mm boyutunda, düzensiz sınırlı, hipodens kitlesel lezyon izlendi (Resim 1).

Hastaya transüretral tümör rezeksiyonu (TUR-Tm) operasyonu planlandı. TUR-Tm sırasında yapılan mesane içi bakıda trigondan sağ yan duvar birleşim yerine uzanan, 3-4 cm'lik solid görünümde kitle rezeke edildi. Preoperatif ve postoperatif dönemde herhangi bir komplikasyon gözlenmeyen hasta postoperatif birinci gün taburcu edildi. Yapılan histopatolojik değerlendirmede lamina propria ve kas dokusu içerisinde demet yapıları şeklinde gelişim gösteren, atipi göstermeyen mezenkimal hücrelerden oluşan lezyon izlendi (Resim 2).

Tümör hücrelerinin immünohistokimyasal olarak düz kas aktini protein ekspresyonu (SMA), Desmin ve Caldesmon ile pozitif boyandığının görülmesi üzerine patolojik inceleme mesane leiomyomu olarak rapor edildi. Postoperatif birinci ayda yapılan BT incelemesinde mesane tabanından sağ laterale uzanan 30x20 mm boyutlarında kitle gözlenen hastaya tekrar TUR-Tm

uygulandı. Yapılan patoloji incelemesi leiomyom olarak rapor edilen hasta postoperatif dönemde sistoskopik ve radyolojik inceleme planlanarak takip altına alındı.

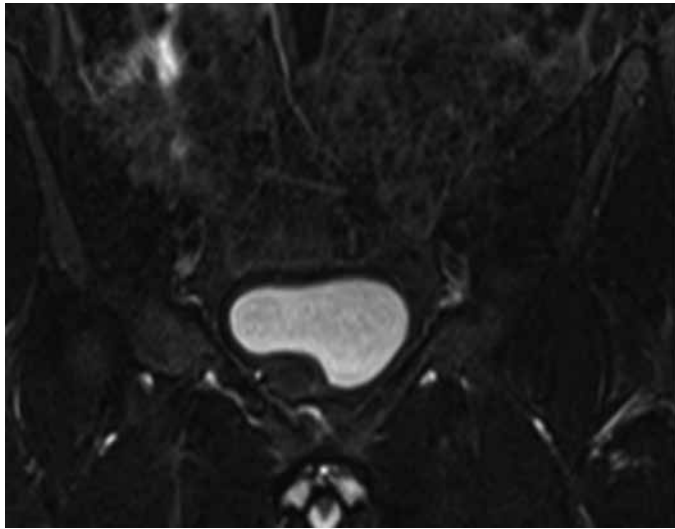
Olgu 2

Kırk üç yaşında erkek hasta idrar yaparken yanma, dizüri ve hematüri nedeniyle hastanemiz üroloji polikliniğine başvurması üzerine yapılan üriner sistem USG'de mesane sol yan duvarda 18x27 mm boyutunda düzgün sınırlı, hipoeoik kitlesel lezyon izlendi. Batın BT incelemesinde ise mesane tabanından sol duvara uzanan laterale uzanan, 30x30 mm boyutunda, düzensiz sınırlı, hipodens kitlesel lezyon ve sol hidroüreteronefroz gözlemlendi (Resim 3).

Hastaya TUR-Tm operasyonu planlandı. TUR-Tm sırasında sol orifis superiorundan sol yan duvara uzanan, normal mesane mukozası ile kaplı 3x4 cm'lik kitle rezektü edildi. Operasyon sırasında veya sonrasında herhangi bir komplikasyon gözlenmeyen hasta postoperatif birinci gün taburcu edildi. Histopatolojik değerlendirmede yüzey epitelinin altında demetler tarzında, atipi içermeyen düz kas hücrelerinden oluşan, arada damar yapılarının bulunduğu tümöral doku izlendi. Uygulanan immünohistokimyasal çalışmada tümör hücrelerinin SMA, Desmin, Caldesmon ve vimentin pozitif boyanması üzerine patolojik inceleme mesane leiomyomu olarak rapor edildi. Postoperatif dönemde yapılan batın BT incelemesinde, mesane tabanından sol-yan duvara ve anteriora uzanım gösteren 2,5*1,5 cm boyutlarında geniş tabanlı kitle izlenmesi üzerine hastaya uygulanan re-TUR operasyonun patoloji sonucu da Desmin ve SMA'nın fokal pozitif boyanma gösteren düz kas kökenli mezenkimal tümör olarak rapor edildi. Hasta postoperatif dönemde sistoskopik ve radyolojik inceleme planlanarak takip altına alındı.

Tartışma

Düz kas içeren herhangi bir yerden köken alabilen leiomyomlar, mesanenin en sık görülen benign mezenkimal tümörleridir (1). Literatürde ilk mesane leiomyomu olgusu 1931 yılında

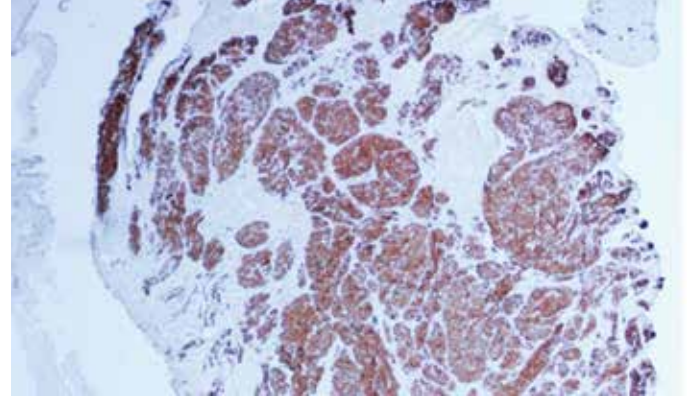


Resim 1. Manyetik rezonans incelemede mesane tabanından sağ laterale uzanan kitle görünümü

Kretschmer (5) tarafından bildirilmiştir. Etiyolojide kromozomal anomaliler, hormonal değişiklikler, mesane düz kas ve perivasküler enfeksiyonlarının rol oynayabileceği öne sürülmüştür (6). Doğurganlık çağındaki kadınlarda daha yüksek insidansa sahip olması etiyolojide hormonal etkinin diğer faktörlerden daha fazla öneme sahip olduğunu düşündürür (7).

Makroskopik olarak iyi sınırlara sahip olan leiomyomlar mikroskopik olarak ise düz kas hücrelerinin demetler halinde değişik yönlere dağılımı ve birbiriyle çaprazlaması ile karakterizedir. Mesane leiomyomunun ayırıcı tanısında fibröz doku kaynaklı tümörler ve sinir kılıfı kökenli tümörler de göz ardı edilmemelidir. Kas, sinir ve bağ dokusuna yönelik immünohistokimyasal çalışmalar ayırıcı tanı için mutlaka yapılmalıdır (8,9). Her iki hastamızın immünohistokimyasal incelenmesinde de fusiform, küt uçlu ve birbiri çaprazlayan demetler teşkil eden düz kas hücrelerinin SMA, desmin ve caldesmon ile pozitif, sitokeratin ile negatif boyandığı saptanmıştır.

Genitoüriner leiomyomlar tek veya birden fazla organı tutabilir. Mesanede lokalize olanlar tüm yaş grubunda görülebilir. Kadınlarda görülme insidansı erkeklerden daha yüksek olup yaşamın üçüncü ve dördüncü dekadında daha sık görüldüğü bildirilmiştir (1,9,10). Her iki hastamız da erkek olup yaşamın 4. dekadındadır.



Resim 2. Lamina propria ve kas dokusu içerisinde demet yapıları şeklinde gelişim gösteren, desmin ile pozitif boyanan mezenkimal hücreler (H&E; x40)



Resim 3. Bilgisayarlı tomografide mesane sol yan duvarda kitle, sol hidroüreteronefroz görünümü

Mesane leiomyomu genellikle mesane tümörü ön tanısıyla TUR yapılan hastaların histopatolojik incelemesi sonucunda konulan bir tanıdır (6). Mesane leiomyomu klinik olarak asemptomatik olabileceği gibi hematüri, dizüri ve sık tekrarlayan üriner enfeksiyonlar ile de karşımıza çıkabilir (5,8). Jiang ve ark.'nın (8) değerlendirdiği 61 olguyu kapsayan seride hastaların %37,7'sinde depolama, %31,1'inde boşaltım semptomları, %24,6'sında hematüri, %14,8'inde karında kitle ya da ağrı saptanırken, hastaların %27,9'u ise asemptomatik olarak rapor edilmiştir. Goluboff ve ark.'nın (10) çalışmasında hastaların %49'unda boşaltım semptomları, %38'inde dolun semptomları, %11'inde hematüri saptanırken, hastaların yalnızca %19'unun asemptomatik olduğu bildirilmiştir. Hastalarımızdan biri asemptomatik iken diğer hastamızda idrar yaparken yanma, dizüri ve hematüri semptomları mevcut idi.

Mesane leiomyomları endovezikal (%63), intramural (%30) veya ekstravezikal (%7) yerleşimli olabilir (3). Sistoskopik olarak endovezikal yerleşimli olanlar normal mesane mukozası ile kaplı, tek veya pediküllü olabileceği gibi intramural ve ekstravezikal formlarda sistoskopik olarak patoloji saptanmayabilir. İlk olgumuzda normal mesane mukozası ile kaplı olduğu görülen intramural leiomyom saptanırken ikinci olgumuzda endovezikal formada gözlenen leiomyom mevcut idi.

Küçük ve endovezikal leiomyomların tedavisinde transüretal rezeksiyon uygulanırken, büyük-intramural veya ekstravezikal tümörlerde ise parsiyel sistektomi gerekebilmektedir (2). Birçok mesane leiomyomu iyi kapsüllü olduğu için TUR ile total enükleasyon genellikle tercih edilen tedavi yöntemidir (11). Silva-Ramos ve ark.'nın (12) mesane leiomyomu olan 90 olguyu değerlendirdiği çalışmasında hastaların %62,2'sine laparotomi (%32,2 enükleasyon; %27,8 parsiyel sistektomi; %2,2 total sistektomi), %30'una TUR, %5,6'sına ise transvajinal rezeksiyon işlemi uygulanmış. Transüretal olarak rezeke edilen endovezikal leiomyomların %18'inde inkomplet rezeksiyon nedeniyle yineleyen rezeksiyona ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (13). Her iki hastamıza da ilk cerrahideki inkomplet rezeksiyon nedeniyle re-TUR işlemi uygulandı.

Literatürde henüz mesane leiomyomunun malign transformasyonu rapor edilmediği için semptomatik hastalarda tedavinin amacı semptomları hafifletmektir (9). Sistoskopi sırasında mesane mukozası ile örtülü bir kitle saptanması durumunda mesane leiomyomu tanısı akla getirilmelidir. Malign tümörlerin ekarte edilmesi amacıyla kitle rezeke edilerek histopatolojik incelemesi yapılmalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Dudu Solakoğlu Kahraman, Samir Abdullazade, Konsept: Sevgi Vermişli, Özgür Çakmak, Okan Nabi Yalbuздаğ, Dudu Solakoğlu Kahraman, Samir Abdullazade, Dizayn: Özgür Çakmak, Veri Toplama veya İşleme: Okan Nabi Yalbuздаğ, Analiz veya Yorumlama: Özgür Çakmak, Literatür Arama: Sevgi Vermişli, Yazan: Özgür Çakmak, Sevgi Vermişli.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir. Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Tarhan H, Divrik RT, Koca O ve ark. Mesane leiomyomu: İki olgu. Türkiye Klinikleri J. Urology 2010;1:91-94.
2. Goktug GH, Ozturk U, Sener NC, et al. Transurethral resection of a bladder leiomyoma: A case report. Can Urol Assoc J 2014;8:E111-E113.
3. Fekkek H, Moufid K, Jounal A, et al. [Leiomyoma of the urinary tract]. Ann Urol (Paris) 2001;35:47-50.
4. Park JW, Jeong BC, Seo SI, et al. Leiomyoma of the urinary bladder: a series of nine cases and review of the literature. Urology 2010;76:1425-1429.
5. Kretschmer JL. Leiomyoma of the bladder with a report of a case and a review of the literature. J Urol 1931;26:575.
6. Kim IY, Sadeghi F, Slawin KM. Dyspareunia: an unusual presentation of leiomyoma of the bladder. Rev Urol 2001;3:152-154.
7. Kalathia J, Agrawal S, Chipde SS, Agrawal R. Total endoscopic management of a large bladder leiomyoma. Urol Ann 2015;7:527-529.
8. Jiang XZ, Xu C, Zhang NZ, Xu ZS. Influence of clinical characteristics and tumor size on symptoms of bladder leiomyoma: a pooled analysis of 61 cases. Chin Med J (Engl) 2012;125:2436-2439.
9. Öztürkmen HA, Akay AF, Büyükbayram H, ve ark. Bladder Leiomyoma: Case Report. Dicle Medical Journal 2004;31:62-64.
10. Goluboff ET, O'Toole K, Sawczuk IS. Leiomyoma of bladder: report of case and review of literature. Urology 1994;43:238-241.
11. Brande SD, Katz S. In: Non-epithelial tumors of the ureters and urinary bladder, in Uropathology. Hill GS, eds. Churchill Livingstone; 1989;861-872.
12. Silva-Ramos M, Massó P, Versos R, et al. [Leiomyoma of the bladder. Analysis of a collection of 90 cases]. Actas Urol Esp 2003;27:581-586.
13. Chen CC, Huang CH, Chu CH, et al. Leiomyoma of the urinary bladder: a case report. Kaohsiung J Med Sci 2003;19:141-145.



Bellini Kanal Karsinomu: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Bellini Duct Carcinoma: Case Report and Review of the Literature

Dr. Gökçe Dünder, Dr. Esat Korğalı

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Öz

Bellini kanal karsinomu böbreğin son derece kötü prognozlu agresif bir tümördür. Çoğu hastada metastaz gelişir. Erken tanı çok önemlidir ve hastanın yaşam süresini artırabilir. Kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi de dahil olmak üzere çeşitli tedavi protokolleri denenmiştir. Bununla birlikte, bu tedaviler yüz güldüren cevap oluşturmamaktadır. Seksen yaşındaki kadın hastanın sol böbrek üst pol orjinli 96x91x118 mm boyutlarında kistik kitlesine uyguladığımız sol radikal nefrektomi olgumuzu sunmayı amaçladık. Patolojisi "toplayıcı kanal karsinomu" gelen hastanın lenf nodunda metastazı mevcuttu. Postoperatif 10. gün hemifasiyal parali ile acil servise başvurulduğunda çekilen manyetik rezonans görüntüleme bilateral serebellar hemisferlerde, beyin sapında, serebral hemisferde metastatik lezyonlar izlendi. Bellini kanal karsinomu böbrek tümörleri arasında nadir görülen ve agresif bir tümör türüdür ve düşük sağkalım oranına sahiptir. Tanı anında çoğunlukla lokal ileri ya da metastatik olan bu tümör için halen küratif bir tedavi seçeneği günümüz literatüründe yer almamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bellini, toplayıcı kanal karsinomu, böbrek tümörü

Summary

Bellini duct carcinoma is highly aggressive tumor with poor prognosis. Metastases develop in most patients. Early diagnosis is very important and might increase the patient's life span. Various treatment protocols including radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy have been adopted. However, these treatments do not create satisfactory results. We aimed to present an 80-year-old female patient who underwent left radical nephrectomy due to the presence of a cystic mass with the dimensions of 96x91x118 mm that was located in the upper pole of the left kidney. Pathology resulted as "collecting duct carcinoma" with lymph node metastasis. Metastatic lesions were observed in bilateral cerebellar hemispheres, cerebral hemispheres and brain stem of the patient on the magnetic resonance images that were obtained when the patient was admitted to the emergency service at the postoperative 10th day with hemifacial paralysis. Bellini duct carcinoma is a rare and aggressive type of kidney tumor with a low survival rate. A curative treatment option is still not available in the contemporary literature for this tumor which is mostly locally advanced or metastatic at the time of diagnosis.

Keywords: Bellini, collecting duct carcinoma, renal tumor

Giriş

Bellini kanal karsinomu (BKK) böbreğin son derece kötü prognozlu agresif bir tümördür. Bu durum, renal medulla içinde yer alan bellini toplayıcı kanallarının distalinden kaynaklanan renal hücreli karsinomun (RHK) nadir görülen bir çeşididir ve tüm renal kitlelerin %2'den azını oluşturur (1,2,3,4,5,6,7). İlk olarak 1976 yılında Mancilla-Jimenez ve ark. (8) 34 papiller tip RHK'li olgunun üçünde bitişik toplama kanallarının epitelleri arasında atipik hiperplastik değişiklikleri gösterdiler. Fleming ve Lewi (9) ise altı BKK olgusu tarifleyerek bunları RHK'nin alt tipi olarak tanımak için özgün patolojik tanı kriterlerini sundular. BKK 2013 yılında ISUP'nin Vancouver sınıflandırmasında böbrek hücreli kanserler arasında yer almaktadır (10).

Tüm böbrek kanserleri içerisinde BKK en kötü prognoza sahip olanıdır. Çoğu hastada metastaz gelişir. Erken tanı çok önemlidir ve hastanın yaşam süresini artırabilir. Organa sınırlı küçük tümörü olan hastalarda cerrahi tedavi yapılırsa uzun sağkalım oranları verir (11). Olguların çoğu tanı anında metastatiktir.

Kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi de dahil olmak üzere çeşitli tedavi protokolleri kabul edilmiştir. Ancak, bu tedavi seçenekleri BKK tanılı hastalarda yüz güldüren tedavi yanıtı oluşturamamaktadır.

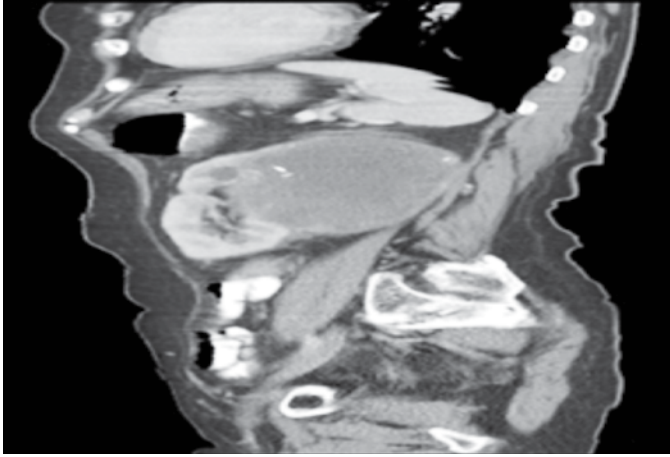
Karın ağrısı şikayeti nedeni ile başvurduğu başka bir hastanenin dahiliye polikliniğinde yapılan tetkikler sırasında sol renal kitlesi tespit edilen 80 yaşındaki kadın hastaya uyguladığımız sol radikal nefrektomi olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Seksen yaşında kadın hastaya karın ağrısı şikayeti nedeni ile başvurduğu dahiliye polikliniğinde istenen ultrasonografisinde, sol böbrek üst polde yaklaşık 10 cm boyutlu kistik kitle tespit edilmişti. Bunun üzerine yapılan bilgisayarlı tomografisinde (BT) sol böbrek üst pol orjinli 96x91x118 mm (Resim1) boyutlarında kistik kitlesi ve renal hilus ile paraaortik alanda lenf nodları saptanmıştı. Bu tetkikler ile kliniğimize başvuran hastaya sol radikal nefrektomi operasyonu planlandı. Sol semiflank

pozisyonda sol subkostal insizyon ile gerçekleştirilen cerrahi 110 dakika sürdü. Intraoperatif renal arter ve ven askılandığında aralarındaki mesafenin fazla olduğu görüldü (Resim 2). Böbrek çıkartıldıktan sonra hiler bölgede arter ve ven arasında yer alan ve lenf nodu olduğu düşünülen kitle de diseke edilerek çıkartıldı. 80 mL kanama ile sonlanan cerrahi sonrası loja yerleştirilen dren postoperatif 2. gün çekildi. Intraoperatif ve postoperatif transfüzyon ihtiyacı olmayan ve vitalleri normal olan hasta postoperatif 3. gün taburcu edildi.

Tümör makroskopik olarak (Resim 3) böbrek alt polde yerleşmiş, 11x10x6 cm boyutunda, gri beyaz renkli, düzensiz sınırlı idi. Mikroskopik olarak (Resim 4) böbrek parankim komşuluğunda, daha çok medullada lokalize, çoğu nekrotik görünümde malign tümörden oluşmakta idi. Nekrotik olmayan alanlarda desmoplastik stroma içerisinde iri nükleuslu, belirgin nükleollü ve eozinofilik sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu duktus ve tübül yapıları görüldü. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda tümöral hücreler CK7, CK19, CD15, EMA ve Vimentin ile pozitif, RHK, mCEA ve CD10 ile negatif boyandı. Tek bir mikroskopik alanda az miktarda berrak hücreli RHK odağı mevcuttu. Lenf nodunda BKK metastazı mevcuttu. Postoperatif 10. gün hemifasiyal paralizi ile acil servise başvurulduğunda çekilen manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) bilateral serebellar hemisferlerde, beyin sapında, serebral hemisferde yaygın olmak üzere büyüğü sağ paryetal lobda 49x30 mm



Resim 1. Sol böbrek üst pol orijinli 96x91x118 mm boyutlarında kistik kitle



Resim 2. Operasyon anında renal arter ve venin görüntüsü

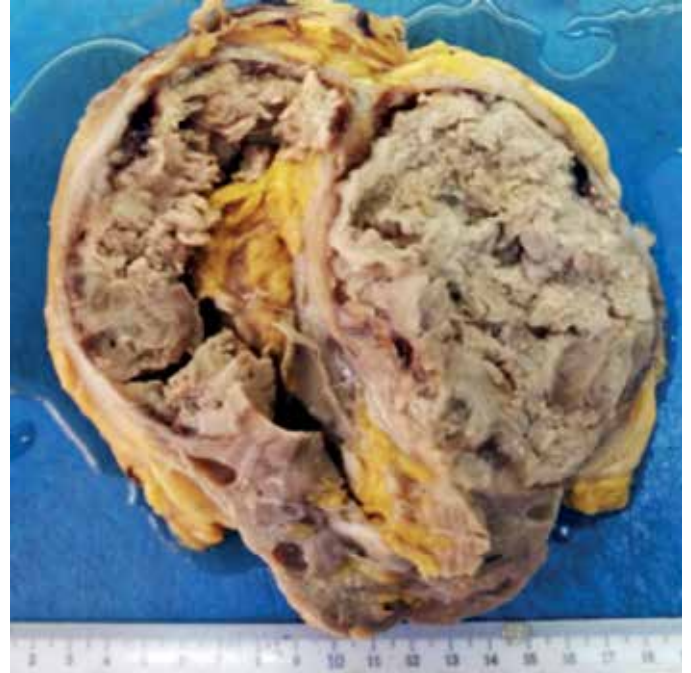
boyutlarında, subkortikal-derin beyaz cevher yerleşimli flair hiperintens lezyonlar izlendi. Bu lezyonlar metastaz lehine değerlendirildi. T2bN2M1 sonucu ile hasta onkoloji kliniğimize refere edildi. Postoperatif 1. ayda 10x3 Gy, toplamda 30 Gy total kraniyal radyoterapi yapıldı. Radyoterapi sonrası nörolojik semptomlarında kısmi düzelme oldu. Postoperatif 5. ayda düşmeye ikincil gelişen femur intertorakanterik kırık nedeniyle ortopedi kliniğine yatışı yapılan hastaya parsiyel kalça protezi operasyonu yapıldı.

Tartışma

Bu konu hakkında son yıllarda yayınlanan birkaç çalışma dışında, sadece izole olgular bildirilmiştir (1,2,3,4,5,6,7). BKK epidemiyolojisi ile ilgili Amerika kaynaklı SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) veritabanında BKK'nin Afro-Amerikan (%23) ve erkeklerde (%70) daha sık olduğu görülmektedir. Ortalama hasta yaşı tanı anında 63 olarak yer almaktadır. Bu veritabanına göre BKK tanı anında sıklıkla lokal ileri evrededir (%33) veya metastatiktir (%28). Berrak hücreli karsinom ile karşılaştırıldığında hastalığa özgü sağkalımı çok daha kısadır ve 1 ile 3 yıllık sağkalım sırasıyla %70'le %58'dir (1). Avrupa (3) ve Japon (5) çalışmaları da BKK'nin ileri evrede tanı aldığını ve kötü prognoza sahip olduğunu sunmaktadır. BKK'nin sık görülen klinik belirtileri; ağrısız gros hematüri, lomber ve/veya karın ağrısı, bel ve karında kitle ile yorgunluk, ateş ve kilo kaybıdır.

Ayrıca, başvuru anında çoğu BKK hastaları lokorejyonel veya sistemik hastalık sergiler. En sık metastaz bölgesel lenf düğümleri, akciğer ve kemiklere olur (5).

Bizim olgumuz ortalama tanı yaşı SEER verilerine göre 63 iken, 80 yaşında ve cinsiyeti açısından farklılık göstermektedir.



Resim 3. Makroskopik patoloji görüntüsünde böbrek alt polde yerleşmiş, 11x10x6 cm boyutunda, gri beyaz renkli, düzensiz sınırlı kitle

May ve ark. (4) BKK'ye özgü mortalite için prognostik parametreler bildirdiler. BKK'li 95 hasta üzerinde klinik ve patolojik verileri analiz ettiler. Şu faktörler bağımsız olarak hastalığa özgü mortaliteyi tahmin etmekte kullanıldı: Amerikan Anestezi Derneği (ASA) skoru 3-4, 7 cm'den büyük tümör boyutu, evre M1, Fuhrman derecesi 3-4 ve lenfovasküler invazyon.

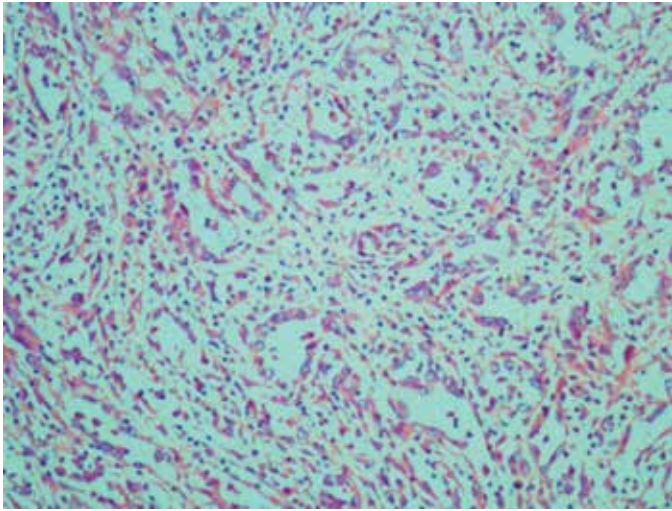
Risk skorlaması 0'dan 7'ye puanlar verilmesinin ardından çok değişkenli regresyon modeli sonuçları kullanılarak oluşturuldu. Bu parametrelere dayanılarak, hastalar düşük (0-2 puan), orta (3 puan) ve yüksek riskli (4-7 puan) gruplara ayrıldı. Bu gruplara göre hastalığa özgü sağkalım oranları sırasıyla %96, %62 ve %8 idi ($p<0,001$) (4).

Görüntüleme incelemeleri (ultrason, BT veya MRG) BKK teşhisinin ana yollarındandır.

Soliter tümör, medüller konum, zayıf ve heterojen çoğalma, böbrek sinüs tutulumu, infiltratif büyüme, korunmuş böbrek konturları, kalsifikasyonlar ve kistik component BKK olgularında en sık olan BT bulgularıdır. BT bulguları BKK'ye özgü değildir ve BKK'yi, renal medüller karsinom, sarkomatoid RHK ve renal pelvis karsinomu olarak diğer RHK alt tiplerinden kolayca ayırt edilmesine izin vermez (12,13). Bu nedenle tanı ayrıntılı patolojik incelemeyi gerektirir. Ayrıca MR sonuçları da BKK'ye özgü değildir. Zhu ve ark. (13) MRG'deki kistik yapıların tümör lehine değerlendirilmesinin zayıf olduğunu, T1 sekansında izo intens, T2 sekansında ise izo veya hipointens olduğunu gösterdiler.

Çoğu BKK hastaları cerrahi (nefrektomi, nefron koruyucu cerrahi) ile tanı almıştır. Sadece birkaç durumda tanısız renal kitle biyopsileri yapılmıştır (1,5,6). Perkütan böbrek kitlesi biyopsisi histoloji elde etmek ve metastatik hastalıkta tedavinin en uygun formu seçmek için bir seçenektir. BKK tedavisinde sitoredüktif nefrektominin rolü hakkındaki klinik veriler azdır.

2003 yılında Mejean ve ark. (14), radyolojik bulgular BKK'yi düşündürüyorsa ilk olarak renal kitle biyopsisi yapılmalıdır sonucuna vardılar; çünkü serilerinde 10 hastanın üçü perioperatif



Resim 4. Kitlenin mikroskopik patoloji görüntüsünde desmoplastik stroma içerisinde iri nükleuslu, belirgin nükleollü ve eozinofilik sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu duktus ve tübül yapıları

dönemde kaybedildi (14). Tersine, Abern ve ark. (2) 2012 yılında SEER veritabanından 227 BKK olgusunu inceledikleri çalışmalarında; sitoredüktif cerrahi için seçilen hastalarda daha fazla sağkalım olduğunu ortaya koymuştur.

İmmünoterapi, agresif kemoterapi ile hedefe yönelik tedavi hastalığı kontrol altına alma girişimlerinde çok sınırlı bir başarıya ulaşmıştır. BKK mezonefrik orijinli olduğundan ürotelyal kanserler için olan kemoterapi rejimleri genellikle kullanılmaktadır (6). Bu konuda en büyük prospektif çalışma Gemsitabin ve Sisplatin (GS) rejimi ile tedavi edilen 23 olgudan oluşmaktadır. Oudard ve ark. (6) metastatik BKK olgularında %26 objektif yanıt oranı elde ederek GS rejiminin etkinliğini göstermişlerdir. Başka yararlı ajan eksikliği göz önüne alındığında, GS rejimi metastatik BKK olgularında standart olarak sistemik tedavinin birinci basamağında düşünülmelidir (15). Barrascout ve ark. (16) GS, ve bevacizumab ile tedavi edilen bir olguda akciğer metastazlarında tam remisyon ve uzun süreli sağkalım göstermişlerdir. Tokuda ve ark. (5) immünoterapi [interferon İNF)- α , interferon- γ , interlökin (IL)-2] ile tedavi edilen 34 hasta üzerinde çalıştılar ve hiçbir yanıt bulunamadılar. Benzer şekilde Motzer ve ark. (7) 15 BKK hastasında immünoterapi ile tedavide hiçbir yanıt bulunamadılar. Procopio ve ark. (17) hedef tedavilerin uygulandığı 13 BKK olgusunu değerlendirdi ve üç hastada hastalığın stabilize seyrettiği dönemleri gözlediler. Miyake ve ark. (18) ile Chua ve ark. (19) sundukları olgularda sunitinib tedavisi sonrası metastatik BKK'de kısmi yanıt elde ettiler. Ansari ve ark. (20) metastatik BKK hastasında sorafenibin minimal yan etkileri ile birlikte bir yanıt oluşturduğunu bildirdi. Bir başka derlemede ise immünoterapinin metastatik BKK tedavisinde etkili olmadığı gösterilmiştir (15).

Ülkemizden de sınırlı sayıda da olsa BKK olguları bildirilmiştir. Turunç ve ark.'nın (21) iki olguyu sunmuşlardır. İlk olguda palpabl sol böbrek kitlesi olan 55 yaşında erkek hastanın tomografik incelemesinde 8,5 cm çapa ulaşan renal kitle ayrıca sol paraaortik alanda lenf nodları görülmüştür. Radikal nefrektomi esnasında kitlenin çevre dokulara ileri derecede yapışık olduğu hiler bölgede ve paraaortik alanlarda konglomere lenf nodları gözlenmiştir. Renal vende de tümör invazyonu izlenmiştir. Patolojik inceleme sonucunda BKK tanısı alan hastanın çıkartılan lenf nodlarında da karsinom metastazı saptanmıştır. Postoperatif erken dönemde hastaya lenf pozitifliği nedeniyle interferon tedavisi ve paraaortik alana radyoterapi başlanmış bu tedaviye rağmen hastalığın ilerlemesi nedeniyle bu tedaviye IL-2 ve 5-flourourasil eklenmiş, tedaviye cevap alınamayan hasta 10. ayda kaybedilmiştir. Diğer olguları ise aşırı kilo kaybı ve sol böğür ağrısı şikayetleri nedeniyle yapılan tetkiklerinde sol böbrekte 7x5 cm boyutlu sol böbrek kitlesi saptanmış olan erkek hastadır. Bu hastada da radikal cerrahi planlanmış ancak ileri derecede çevre dokuya fikse olması nedeniyle kitle çıkartılamamış sadece doku örnekleme yapılmıştır. Örneklenen dokunun patolojik incelemesi sonucunda BKK tanısı alan hasta 1. ayda kaybedilmiştir. Ceylan ve ark. (22) 52 yaşında kadın hastada sol böğür ağrısı ve palpable kitle nedeniyle yapılan tetkiklerinde sol böbrekte kitle ve renal hilusta konglomere lenf nodları olan hastaya yapılan radikal nefrektomi ve lenfadenektomi sonrasında böbrekte BKK, lenf nodlarında ise karsinom metastazı saptamışlardır. Hastanın postop erken dönemde karaciğerinde metastatik kitle tespit edilmiştir. Hastaya İNF tedavisi başlanmış ancak tedavi sırasında postoperatif 5. ayda sepsis nedeni ile kaybedilmiştir. Bizim

hastamız benzer semptomlarla başvurmasına rağmen diğer hastalardan ileri yaşı nedeniyle ayrılmaktadır. Bizim hastamızda da tanı anında lenf nodu metastazı mevcuttu. Hastanın ileri yaşı ve performans durumunun kötü olması (ECOG 3) nedeni ile kemoterapi ve immünoterapi verilemedi. Postoperatif dönemde saptanan beyin metastazına palyatif radyoterapi uygulandı. Hastamız postoperatif 5. ayında total kalça protezi uygulanan hasta halen takibimizdedir.

Sonuç

BKK böbrek tümörleri arasında nadir görülen ve agresif bir tümör türüdür ve düşük sağkalım oranına sahiptir. Tanı anında çoğunlukla lokal ileri yada metastatik olan bu tümör için halen küratif bir tedavi seçeneği günümüz literatüründe yer almamaktadır.

Patoloji yorumunu yapan ve görüntüleri sağlayan Dr. Esin Yıldız ve Dr. Neşe Yeldir'e teşekkürlerimizi sunarız.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Esat Korğalı, Gökçe Dünder, Konsept: Esat Korğalı, Dizayn: Esat Korğalı, Gökçe Dünder, Veri Toplama veya İşleme: Gökçe Dünder, Esat Korğalı, Analiz veya Yorumlama: Esat Korğalı, Literatür Arama: Gökçe Dünder, Yazan: Gökçe Dünder, Esat Korğalı.

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. Wright JL, Risk MC, Hotaling J, Lin DW. Effect of collecting duct histology on renal cell cancer outcome. *J Urol* 2009;182:2595-2599.
2. Abern MR, Tsivian M, Polascik TJ, Coogan CL. Characteristics and outcomes of tumors arising from the distal nephron. *Urology* 2012;80:140-146.
3. Karakiewicz PI, Trinh QD, Rioux-Leclercq N, et al. Collecting duct renal cell carcinoma: a matched analysis of 41 cases. *Eur Urol* 2007;52:1140-1145.
4. May M, Ficarra V, Shariat SF, et al. Impact of clinical and histopathological parameters on disease specific survival in patients with collecting duct renal cell carcinoma: development of a disease specific risk model. *J Urol* 2013;90:458-463.
5. Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O, et al. Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma: a nationwide survey in Japan. *J Urol* 2006;176:40-43.

6. Oudard S, Banu E, Vieillefond A, et al. Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales) study. *J Urol* 2007;177:1698-1702.
7. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, et al. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol* 2002;20:2376-2381.
8. Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath RA. Papillary renal cell carcinoma: a clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. *Cancer* 1976;38:2469-2480.
9. Fleming S, Lewi HJ. Collecting duct carcinoma of the kidney. *Histopathology* 1986;10:1131-1141.
10. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1469-1489.
11. Gupta R, Billis A, Shah RB, et al. Carcinoma of the collecting ducts of Bellini and renal medullary carcinoma: clinicopathologic analysis of 52 cases of rare aggressive subtypes of renal cell carcinoma with a focus on their interrelationship. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1265-1278.
12. Yoon SK, Nam KJ, Rha SH, et al. Collecting duct carcinoma of the kidney: CT and pathologic correlation. *Eur J Radiol* 2006;57:453-460.
13. Zhu Q, Wu J, Wang Z, et al. The MSCT and MRI findings of collecting duct carcinoma. *Clin Radiol* 2013;68:1002-1007.
14. Méjean A, Roupêt M, Larousserie F, et al. Is there a place for radical nephrectomy in the presence of metastatic collecting duct (Bellini) carcinoma? *J Urol* 2003;169:1287-1290.
15. Dason S, Allard C, Sheridan-Jonah A, et al. Management of renal collecting duct carcinoma: a systematic review and the McMaster experience. *Curr Oncol* 2013;20:e223-232.
16. Barrascout E, Beuselinc B, Ayllon J, et al. Complete remission of pulmonary metastases of Bellini duct carcinoma with cisplatin, gemcitabine and bevacizumab. *Am J Case Rep* 2012;13:1-2.
17. Procopio G, Testa I, Iacovelli R, et al. Treatment of collecting duct carcinoma: current status and future perspectives. *Anticancer Res* 2014;34:1027-1030.
18. Miyake H, Haraguchi T, Takenaka A, Fujisawa M. Metastatic collecting duct carcinoma of the kidney responded to sunitinib. *Int J Clin Oncol* 2011;16:153-155.
19. Chua ME, Olondriz K, Maniwa M, et al. Collecting duct of Bellini renal carcinoma with psoas muscle recurrence: A case report and review of literature. *Can Urol Assoc J* 2014;8:e167-171.
20. Ansari J, Fatima A, Chaudhri S, et al. Sorafenib induces therapeutic response in a patient with metastatic collecting duct carcinoma of kidney. *Onkologie* 2009;32:44-46.
21. Turunç T, Bolat F, Eçilmez T, et al. Böbreğin toplayıcı kanal kanseri: iki olgu sunumu. *Türk Urol* 2005;31:280-283.
22. Ceylan C, Odabaş Ö, Şahin A, et al. Toplayıcı Kanal Karsinomu. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32(4):1159-62.

2016 Hakem Dizini - 2016 Referee Index

Afet Akdağ Köse
Ali Haydar Parlak
Ayşe Serap Karadağ
Berna Şanlı
Bilal Doğan
Can Ceylan
Cemal Bilaç
Dilek Seçkin
Emel Güngör
Ercan Arca
Ertan Yılmaz

Esra Adışen
Evren Odyakmaz Demirsoy
Filiz Canpolat
Gürsoy Doğan
İdil Ünal
İlknur Kıvanç Altunay
M. Turhan Şahin
Mehmet Harman
Mehmet Salih Gürel
Mustafa Özdemir
Nadir Göksügür

Ömer Çalka
Özlem Dicle
Özlem Su
Pınar Özüğuz
Recep Dursun
Savaş Yaylı
Sezai Şaşmaz
Soner Uzun
Şeniz Ergin

2016 Konu Dizini - 2016 Subject Index

| | | | |
|--|----------|--|--------------------------------------|
| Adrenal kitle/ <i>Adrenal mass</i> | 129 | İndosiyanın yeşili/ <i>Indocyanine green</i> | 69 |
| Adrenalektomi/ <i>Adrenalectomy</i> | 129 | İnflamatuvar miyofibroblastik tümör/ <i>Inflammatory myofibroblastic tumor</i> | 38 |
| Ağrı/ <i>Pain</i> | 13, 86 | Inguinal herni/ <i>Inguinal hernia</i> | 123 |
| Akciğer metastazı/ <i>Pulmonary metastasis</i> | 90 | İnmemiş testis/ <i>Undescended testes</i> | 123 |
| Aktif izlem/ <i>Active surveillance</i> | 163 | İnsidental prostat kanseri/ <i>Incidental prostate cancer</i> | 48, 61 |
| Amiloidozis/ <i>Amyloidosis</i> | 41 | İnvaziv mesane kanseri/ <i>Invasive bladder cancer</i> | 61 |
| Anjiyogenezis/ <i>Angiogenesis</i> | 144 | Kadın/ <i>Female</i> | 80 |
| Apoptozis/ <i>Apoptosis</i> | 144 | Kemoterapi/ <i>Chemotherapy</i> | 44, 65 |
| Basil calmette-guerin/ <i>Bacille calmette guerin</i> | 26 | Kistik nefroma/ <i>Cystic nephroma</i> | 83 |
| Bellini/ <i>Bellini</i> | 170 | Kombinasyon/ <i>Combination</i> | 65 |
| Benign prostat hiperplazisi/ <i>Benign prostatic hyperplasia</i> | 119 | Komplikasyon/ <i>Complication</i> | 8, 113 |
| Bilateral/ <i>Bilateral</i> | 127 | Laparoskopi/ <i>Laparoscopy</i> | 8, 107, 129 |
| Biyokimyasal nüks/ <i>Biochemical recurrence</i> | 52, | Leiomyom/ <i>Leiomyoma</i> | 167 |
| Biyokimyasal nüks/ <i>Biochemical relapse</i> | 159 | Lokal ileri prostat kanseri/ <i>Locally advanced prostate cancer</i> | 52 |
| Biyopsi/ <i>Biopsy</i> | 69, 86 | Lu-177-prostat spesifik membran antijen/ <i>Lu-77 prostate specific membrane antigen</i> | 159 |
| Böbreğin kistik hastalıkları/ <i>Cystic renal disease</i> | 83 | Manyetik rezonans görüntüleme/ <i>Magnetic resonance imaging</i> | 4 |
| Böbrek kanseri/ <i>Renal cell cancer</i> | 136, 140 | Manyetik rezonans kılavuzluğunda biyopsi/ <i>Magnetic resonance guided biopsy</i> | 76 |
| Böbrek tümörü/ <i>Renal tumor</i> | 170 | Mesane kanseri/ <i>Bladder cancer</i> | 1, 22, 26, 31, 94, 107 |
| Çevresel etkiler/ <i>Environmental impacts</i> | 154 | Mesane/ <i>Bladder</i> | 167 |
| COX-2/ <i>COX-2</i> | 144 | Metastatik prostat kanseri/ <i>Metastatic prostate cancer</i> | 65 |
| D'Amico risk sınıflaması/ <i>D'Amico risk classification</i> | 98, 148 | Mezenkimal tümör/ <i>Mesenchymal tumor</i> | 167 |
| Değişici epitel hücreli karsinoma/ <i>Transitional epithelial cell carcinoma</i> | 80 | Minimal invaziv tedavi/ <i>Minimally invasive therapy</i> | 119 |
| Derecede yükselme/ <i>Upgrading</i> | 148 | Miyofibroblastik tümör/ <i>Myofibroblastic tumor</i> | 38 |
| Düşük-risk ve orta-risk prostat kanseri/ <i>Low-risk and intermediate-risk prostate cancer</i> | 148 | Multipl primer kanser/ <i>Multiple primary tumor</i> | 31 |
| Ek cerrahi/ <i>Additional surgery</i> | 44 | Nefrektomi/ <i>Nephrectomy</i> | 8 |
| Ekstraprostatik yayılım/ <i>Extraprostatic extension</i> | 52 | Nötrofil-lenfosit oranı/ <i>Neutrophil-lymphocyte ratio</i> | 18 |
| Erişkin hasta/ <i>Elderly patient</i> | 83 | Nükleer görüntüleme/ <i>Nuclear imaging</i> | 69 |
| Erkek hasta/ <i>Male patient</i> | 83 | Parsiyel nefrektomi/ <i>Partial nephrectomy</i> | 136, 140 |
| Erken sistektomi/ <i>Early cystectomy</i> | 26 | Periprostatik sinir blokajı/ <i>Periprostatic nerve block</i> | 13 |
| Ertelenmiş sistektomi/ <i>Deferred cystectomy</i> | 26 | Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, prostat spesifik membran antijen/ <i>Positron emission tomography/computed tomography</i> | 159 |
| Evrede yükselme/ <i>Upstaging</i> | 148 | Prilokain/ <i>Prilocaine</i> | 13 |
| Ga-68-prostat spesifik membran antijen/ <i>Ga-68 prostate specific membrane antigen</i> | 159 | Prokalsitonin/ <i>Procalcitonin</i> | 18 |
| Hematüri/ <i>Hematuria</i> | 1 | Prostat biyopsisi/ <i>Prostate biopsy</i> | 4, 41, 57, 76 |
| Hemostaz/ <i>Hemostasis</i> | 140 | Prostat iğne biyopsisi/ <i>Prostate needle biopsy</i> | 98, 148 |
| Histopatoloji/ <i>Histopathology</i> | 136 | Prostat kanseri/ <i>Prostate cancer</i> | 4, 41, 57, 69, 76, 98, 103, 159, 163 |
| Histopatolojik parametreler/ <i>Histopathological parameters</i> | 48 | Prostat karsinomu/ <i>Prostate carcinoma</i> | 144 |
| Hormonal tedavi/ <i>Hormonal treatment</i> | 65 | | |
| İlk deneyim/ <i>Initial experiences</i> | 8 | | |

2016 Konu Dizini - 2016 Subject Index

| | | | |
|---|--------------|--|-----------|
| Prostat spesifik antijen dansitesi/ <i>Prostate specific antigen density</i> | 103 | Seminal vezikül/ <i>Seminal vesicle</i> | 41 |
| Prostat spesifik antijen/ <i>Prostate specific antigen</i> | 86, 103, 163 | Seminom/ <i>Seminoma</i> | 123 |
| Prostat spesifik membran antijen/ <i>Membrane antigen</i> | 159 | Senkron ve metakron tümörler/ <i>Synchronous and metachronous tumors</i> | 31 |
| Prostat/ <i>Prostate</i> | 13, 86 | Sentinel lenf nodu/ <i>Sentinel lymph node</i> | 69 |
| Prostatik üretral askı/ <i>Prostatic urethral lift</i> | 119 | Sistektomi/ <i>Cystectomy</i> | 107, 113 |
| Pseudokapsül/ <i>Pseudocapsule</i> | 136 | Spermatosel/ <i>Spermatocele</i> | 127 |
| Radikal prostatektomi/ <i>Radical prostatectomy</i> | 103 | Stromal nodül/ <i>Stromal nodules</i> | 48 |
| Radikal retropubik prostatektomi/ <i>Radical retropubic prostatectomy</i> | 127 | Tedavi/ <i>Treatment</i> | 94 |
| Radikal sistoprostektomi/ <i>Radical cystoprostatectomy</i> | 61 | Testis tümörü/ <i>Testicular tumor</i> | 44 |
| Re-transüretral rezeksiyon/ <i>Re-transurethral resection</i> | 94 | Testosteron/ <i>Testosterone</i> | 52, 98 |
| Renal agenezi/ <i>Renal agenesis</i> | 123 | Tıbbi görüntüleme/ <i>Medical imaging</i> | 22 |
| Renal hücreli kanser/ <i>Renal cell cancer</i> | 18 | Toplayıcı kanal karsinomu/ <i>Collecting duct carcinoma</i> | 170 |
| Renal hücreli karsinom/ <i>Renal cell carcinoma</i> | 90 | Toraks görüntülemesi/ <i>Thoracic imaging</i> | 90 |
| Renal kitle/ <i>Renal mass</i> | 90 | Transrektal ultrason/ <i>Transrectal ultrasound</i> | 4, 13, 76 |
| Retroperiton/ <i>Retroperitoneum</i> | 38 | Tümör evrelemesi/ <i>Tumor staging</i> | 22 |
| Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu/ <i>Retroperitoneal lymph node dissection</i> | 44 | Üretra/ <i>Urethra</i> | 80 |
| Risk faktörleri/ <i>Risk factors</i> | 154 | Üriner diversiyon/ <i>Urinary diversion</i> | 113 |
| Robotik cerrahi/ <i>Robotic surgery</i> | 107 | Üriner kaçak/ <i>Urinary extravasation</i> | 140 |
| Sekonder tümör/ <i>Secondary tumor</i> | 31 | Üriner sistem kanseri/ <i>Urinary tract cancer</i> | 154 |
| Seminal vezikül agenezi/ <i>Seminal vesicle agenesis</i> | 123 | Vezikal arter embolizasyonu/ <i>Embolization of vesical artery</i> | 1 |
| Seminal vezikül invazyonu/ <i>Seminal vesicle invasion</i> | 52 | Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi/ <i>High grade prostatic intraepithelial neoplasia</i> | 57 |

2016 Yazar Dizini - 2016 Author Index

| | | | |
|------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Abdullah Erdoğan..... | 83 | Hacı Murat Akgül..... | 163 |
| Adil Esen..... | 103 | Hakan Demirci..... | 8 |
| Ahmet Cihan..... | 140 | Hakan Özkardeş..... | 13, 31 |
| Ahmet Şahan..... | 90 | Halil Başar..... | 127 |
| Ali Gurağaç..... | 123 | Halil Çağrı Aybal..... | 127 |
| Ali Rıza Kural..... | 76 | Hasan Batırel..... | 90 |
| Ali Rıza Türkoğlu..... | 8 | Henk van der Poel..... | 69 |
| Ali Tekin..... | 119 | Hüseyin Alperen Yıldız..... | 52, 98 |
| Alpaslan Yüksel..... | 119 | İbrahim İlker Öz..... | 22 |
| Arbil Açıklan..... | 144 | İbrahim Küçüktürkmen..... | 86 |
| Asgar Garayev..... | 163 | İbrahim Yıldırım..... | 123 |
| Asgar Garayev..... | 90 | İlhan Çelebi..... | 57, 140 |
| Aydın Mungan..... | 22 | İlker Tinay..... | 1, 65, 90, 163 |
| Aydın Özgül..... | 136 | İstem Köse..... | 136 |
| Ayhan Dirim..... | 31 | İyimser Üre..... | 129 |
| Aykut Akıncı..... | 4 | Kaan Çömez..... | 57, 103 |
| Aykut Kefi..... | 140 | Kadir Türkölmöz..... | 4, 44 |
| Ayşe Nur İhvan..... | 48 | Kayhan Başak..... | 136 |
| Bahadır Şahin..... | 1 | Kutluhan Erdem..... | 94 |
| Barış Esen..... | 18 | Kutsal Yörükoğlu..... | 52, 57, 98, 148 |
| Barış Kuzgunbay..... | 154 | Levent Kabasakal..... | 159 |
| Bilal Fırat Alp..... | 123 | Levent Türkeri..... | 1, 65, 90 |
| Bülent Günlüsoy..... | 41, 61, 86 | Mehmet Bilgehan Yüksel..... | 80 |
| Bülent Öztürk..... | 13 | Mehmet Erhan Aydın..... | 86 |
| Burçin Tuna..... | 52, 57, 98, 148 | Mehmet İlker Gökçe..... | 4, 18, 44 |
| Çağatay Göğüş..... | 4 | Mehmet Kaynar..... | 107 |
| Can Öbek..... | 76 | Mehmet Yüksel..... | 38 |
| Caner Buğra Akdeniz..... | 80 | Metin Kılıç..... | 83 |
| Caner Ediz..... | 48 | Muhammed Sulukaya..... | 1 |
| Cenk Acar..... | 69, 129 | Muhammet Güzelsoy..... | 8 |
| Deniz Bolat..... | 41, 61, 86 | Murat Akgül..... | 90 |
| Dudu Solakoğlu Kahraman..... | 167 | Murat Demirbaş..... | 8 |
| Dursun Ünal..... | 8 | Murat Koşan..... | 13, 113 |
| Emine Baş Bozkurtlar..... | 90 | Murat Öztürk..... | 8 |
| Emine Kılıç Bağır..... | 144 | Murat Şambel..... | 83 |
| Emre Çamur..... | 94, 136 | Murat Tuncer..... | 136 |
| Ender Cem Bulut..... | 129 | Murat Yavuz Koparal..... | 129 |
| Enis Kervancıoğlu..... | 13 | Mustafa Murat Aydos..... | 83 |
| Eray Hasırcı..... | 31 | Mustafa Sertaç Yazıcı..... | 26 |
| Erdem Öztürk..... | 127 | Nermin Koç..... | 48 |
| Eriz Özden..... | 4 | Noyan Can Akdur..... | 83 |
| Erkin Sağlam..... | 94 | Nurullah Hamidi..... | 4, 18, 44 |
| Ertuğrul Şefik..... | 86 | Okan Nabi Yalbuздаğ..... | 167 |
| Esat Korğalı..... | 170 | Oktay Üçer..... | 38, 80 |
| Evren Süer..... | 4, 18, 44 | Onur Telli..... | 4 |
| Fatih Tarhan..... | 94, 136 | Ozan Bozkurt..... | 52, 57, 98, 103, 148 |
| Fehmi Narter..... | 94, 136 | Ömer Burak Argun..... | 76 |
| Feyyaz Baltacıoğlu..... | 1 | Ömer Demir..... | 52, 57, 98, 103, 140, 148 |
| Gökçe Dünder..... | 170 | Ömer Gülpınar..... | 4 |
| Gökhan Faydacı..... | 94 | Önder Çınar..... | 140 |
| Gökhan Temeltaş..... | 38, 80 | Övünç Kavukoğlu..... | 94 |
| Gülşah Şeydaoğlu..... | 144 | Özgür Çakmak..... | 167 |
| Güven Aslan..... | 52, 57, 98, 103, 140, 148 | Özgür Gürboğa..... | 103 |

2016 Yazar Dizini - 2016 Author Index

| | | | |
|-------------------------|-------------|---------------------------|------------|
| Peyker Temiz..... | 38 | Taha Numan Yıkılmaz | 127 |
| Rengin Ahıskalı | 90 | Talha Müezzinoğlu..... | 38, 80 |
| Sait Ően | 41 | Tamer Şahin | 41 |
| Őakir Ongün | 57 | Tansu Değirmenci..... | 41, 61, 86 |
| Salih Polat..... | 41, 61 | Tarik Emre Őener..... | 90 |
| Sami Uğuz..... | 123 | Tevfik Sinan Sözen | 129 |
| Samir Abdullazade..... | 167 | Tufan Çiçek..... | 13 |
| Sedat Öner | 83 | Tuncay Özgünay..... | 8 |
| Semih Tangal..... | 18 | Umut Gönülalan | 13, 113 |
| Őenol Tonyalı | 26 | Uygar Bağcı | 44 |
| Serdar Çelik | 52, 98, 148 | Ümit Gül | 154 |
| Serdar Evman | 90 | Ünsal Eroğlu | 129 |
| Serdar GöктаŐ | 107 | Volkan İzol | 144 |
| Serhat Çetin..... | 129 | Volkan Ően..... | 61 |
| Sevgi Vermişli..... | 167 | Yaşar Bedük | 44 |
| Soner Çoban | 8 | Yasin Ceylan | 61, 86 |
| Süleyman Minareci | 41 | Yilören Tanıdır..... | 1 |
| Sümer Baltacı..... | 4, 18, 44 | Yusuf Kadir Topçu..... | 61, 86 |
| Şeyda Erdoğan | 144 | Zafer Demirer | 123 |
| Şükran Sarıkaya..... | 136 | Zafer Kozacıoğlu..... | 41, 61 |

ÜROONKOLOJİ BÜLTENİ



Yazarlık, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzni
TEŞEKKÜR VE KABUL BEYANI BÖLÜMÜ, SORUMLU YAZAR TARAFINDAN İMZALANMALI. SON BÖLÜM İSE MAKALEDE İSMİ GEÇEN BÜTÜN YAZARLAR TARAFINDAN İMZALANMALIDIR.

MAKALE BAŞVURUSUNDA FORM DOLDURULARAK ONLINE SİSTEME YÜKLENMELİDİR.
BU FORM GEREKİRSE, İMZA İÇİN HER BİR YAZAR TARAFINDAN DOLDURULMAK ÜZERE FOTOKOPİ İLE ÇOĞALTILABİLİR.

Adı Soyadı :
Makale Numarası :
Makalenin İsmi :
Sorumlu Yazar :

YAZARLIK KRİTERLERİ

Bu makalenin yazarı olarak, aşağıda yer alan koşulları kabul ediyorum:

- Çalışmanın içeriğine yönelik sorumluluk aldım.
- İçeriğinin oluşturulmasına, verilerin toplanmasına veya analizine katkımdır.
- Makalenin taslağına veya içeriğindeki eleştirel düzeltmelerde katkımdır.
- Makalenin son şeklini okudum ve onayladım.

Telif HAKKI

Telif hakkı oluşturulmuş olup toplum tarafından kullanıma açıktır. Orijinal olduğunu, daha önce yayınlanmadığını ve yayınlanmak üzere değerlendirme aşamasında olmadığını beyan ederim.

YAYIN HAKKI ŞARTNAMESİ

Bu başvuru ile makalemizin değerlendirme ve düzeltilmesinin, *Üroonkoloji Bülteni* tarafından yapılma haklarını; imza yetkisi, kopyalama ve başka şekillerde çoğaltılmasını da içeren yayın haklarını ve basım haklarını Galenos Yayınevi'ne veriyorum.

Bu çalışmanın daha önce yayınlanmadığını, yayınlanması için değerlendirilmek üzere gönderilmediğini ve değerlendirme aşamasında olmadığını, belirtilen sunum(lar) dışında başka bir yerde yayınlanmadığını onaylıyorum.

AÇIKLAMA

DOĞRUDAN DESTEK KAYNAKLARI

- Bu çalışmaya destek veren kaynak(lar) yoktur.
- Bu çalışma için maddi ve materyal destek kaynakları makalede tanımlanmış ve aşağıda sıralanmıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASININ BELİRTİLMESİ

- Ben ve arkadaş(lar)ımın birbiriyle çelişen maddi veya kişisel ilişkimiz olmamıştır.
- Bu makale için ben ve arkadaş(lar)ımın doğrudan veya dolaylı ilişkileri veya Maddi ilgileri aşağıda belirtilmiştir:

| Maddi veya diğer ilişki | Organizasyon (lar) adı |
|---------------------------------------|------------------------|
| İşveren | |
| Konsültan..... | |
| Ödül/Maddi yardım | |
| Honorarium..... | |
| Konuşmacı veya danışmanlık..... | |
| Vakıf veya Dernek..... | |
| Diğer maddi veya materyal yardım..... | |

TEŞEKKÜR VE KABUL BEYANI

Sorumlu yazar olarak, aşağıdaki maddeleri onaylıyorum:

- Bu makalede yer alan ancak; yazarlık kriterlerini tam karşılamayan kişilerin tümü (teknik yardım, yazma ve düzeltme yardımı, veri toplama, analiz) belirtilmiştir.
- (1) isimleri Teşekkür bölümünde yer almaktadır.
- (2) Teşekkür bölümünde profesyonel veya maddi ilişkiler açıklanmıştır.
- Teşekkür bölümünde isimleri bulunan kişilerin tümü, bu bölümde yer alacaklarına ilişkin yazılı onay vermiştir.

İmza

Tarih

Yazarın Adı, Soyadı

Çalışmaya katkısı

Tarih

İmza

| | | | |
|--------|-------|-------|-------|
| 1..... | | | |
| 2..... | | | |
| 3..... | | | |
| 4..... | | | |
| 5..... | | | |
| 6..... | | | |
| 7..... | | | |

BULLETIN OF UROONCOLOGY



Authorship Statement, Copyright Transfer, Financial Disclosure, and Acknowledgment Permission

THE CORRESPONDING AUTHOR MUST SIGN THE SECTION OF ACKNOWLEDGMENT STATEMENT. EACH AUTHOR MUST READ AND SIGN THE LAST SECTION.

THIS COMPLETED FORM MUST BE UPLOADED TO THE ONLINE SYSTEM AT THE TIME OF MANUSCRIPT SUBMISSION
THIS DOCUMENT MAY BE PHOTOCOPIED FOR DISTRIBUTION TO COAUTHORS FOR SIGNATURES, AS NECESSARY

Your Full Name :
 Manuscript Number :
 Manuscript Title :
 Corresponding Author :

AUTHORSHIP CRITERIA

As an author of this manuscript, I certify that I have met the following criteria:

- I have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content
- I have made substantial contributions to the conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; and
- I have participated in drafting the article or revising it critically for important intellectual content
- I have read and approved the final version of the manuscript.

COPYRIGHT

Copyright has been created and is the refere in the public domain. I affirm that this work represents original material, has not been previously published, and is not under consideration for publication elsewhere.

COPYRIGHT ASSIGNMENT

In consideration of action taken by The *Bulletin of Urooncology* in reviewing and editing this submission, I hereby transfer, assign, or other wise convey all copyright ownership, including the right to reproduce the article in all forms and media, to Galenos Publication.

I affirm that this work represents original material, has not been previously published, and is not under consideration for publication elsewhere, except as described in writing in an attachment to this form.

DISCLOSURE

SOURCES OF DIRECT SUPPORT

- I have no sources of support to report for this work.
- I certify that all sources of financial and material support for this work are clearly identified both in the manuscript and on the lines below:

CONFLICT OF INTEREST NOTIFICATION

- I and my spouse/partner have had no relevant financial interests or personal affiliations.
- I certify that I have disclosed below all direct or indirect affiliations or financial interests in connection with the content of this paper:

| Financial or other interest | Name of organization(s) | Name of |
|---|-------------------------|---------|
| Employee | _____ | _____ |
| Consultant | _____ | _____ |
| Grant/research support | _____ | _____ |
| Honoraria | _____ | _____ |
| Speakers or advisory boards | _____ | _____ |
| Foundation or Association..... | _____ | _____ |
| Other financial or material support | _____ | _____ |

ACKNOWLEDGMENT STATEMENT

As the corresponding author, I certify that:

- All persons who have made substantial contributions to the work reported in this manuscript (e.g., technical assistance, writing or editing assistance, data collection, analysis) but who do not fulfill authorship criteria are (1) named in an Acknowledgment section and (2) their pertinent professional or financial relationships have been disclosed in the Acknowledgment section.
- All persons named in the Acknowledgment section have provided me with written permission to be acknowledged.

Signature

Date

| Full name of the co-author | Contribution to the study | Date | Signature |
|----------------------------|---------------------------|-------|-----------|
| 1..... | | | |
| 2..... | | | |
| 3..... | | | |
| 4..... | | | |
| 5..... | | | |
| 6..... | | | |
| 7..... | | | |