

ISSN 2147-2270

# ÜROONKOLOJİ

## bülteni

BULLETIN OF UROONCOLOGY

ÜROONKOLOJİ BÜLTENİ / BULLETIN OF UROONCOLOGY • CİLT/VOL.: 16  
SAYI/ISSUE: 1 MART/MARCH 2017

galenos  
yayınevi

ÜROONKOLOJİ  
DERNEĞİ - 1999



Mart/ March  
**2017**

Cilt/Volume

**16(1)**

Üroonkoloji Derneği'nin Resmi Yayın Organıdır

# 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

Forte 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. 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 Bilenç

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. Saadetin 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, Manisa, 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 Özkardeş

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

### Dr. Tefvik 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. Yilören 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 Uygur

Gezbe 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 izinsiz materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İllkeleri'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.



Yayıncı/Publisher  
Erkan Mor

Yayın Yönetmeni/Publication Director  
Nesrin Çolak

Yayın Koordinatörü/Publication Coordinator  
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators  
Eren Arsel  
Soner Yıldırım  
Turgay Akpınar

Araştırma&Geliştirme/Research&Development  
Büşrah Toparslan

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators

Ebru Boz  
Eda Kolkukisa  
Hatice Balta  
Melis Kuru  
Zeynep Altındağ

Grafik Departmanı/Graphics Department  
Ayda Alaca  
Çiğdem Birinci

Mali İşler Koordinatörü/Finance Coordinator  
Sevinç Çakmak

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1  
34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25 Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27  
E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

Basım Yeri/Printing at: Özgün Ofset Ticaret Ltd. Şti.  
Yeşilce Mah. Aytekin Sk. No: 21 34418 4. Levent, İstanbul, Türkiye  
Telefon/Phone: +90 (212) 280 00 09

Basım Tarihi/Printing Date: Mart 2017/March 2017  
ISSN: 2147-2270

Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır.  
International scientific journal published quarterly.

## 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), Directory of Open Access Journals (DOAJ), 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 verilmektedir.

### 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](http://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](mailto: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](mailto: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), Directory of Open Access Journals (DOAJ), 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](http://www.uroonkolojibulteni.org) or [www.uroonkoloji.org/ebulten](http://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](mailto: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](mailto: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 üreter 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 yazarlarının 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](http://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, yanıtma ve kopya yayın açısından denetlenecek 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 firmalarınca 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 yardımcıları ile en az iki danışman (hakem) incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır.

Hakem belirleme yetkisi tamamen editör ve editörler kuruluna aittir. Hakemler belirlenirken derginin ulusal veya uluslararası yayın danışma kurulundan isimler seçilebileceği gibi yazının konusuna göre ihtiyaç duyulduğunda yurtiçinden veya yurtdışından bağımsız hakemler de belirlenebilir. Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile editör, editör yardımcıları, düzeltme yapmalarını kabul etmiş sayılır.

## 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.

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 yayınlır.

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.

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.



## Yazarlara Bilgi

### 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](http://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 anahtarlarını 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 konusuyula 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 hazırlanmalıdır. 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" arasında 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 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

inde 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.

### Yazışma

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](http://www.icmje.org)).

It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criteria 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](http://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 disapprove 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](http://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 acceptance of full responsibility for the accuracy of all contents in accordance with the order of authors. They should also declare 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 a 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 criteria.

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](http://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. 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

## Intructions to Author

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. Editioal 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.

### 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](http://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](mailto:muratkosan@yahoo.com)

# İçindekiler/Contents

## Orijinal Makaleler / Original Articles

- 1 Patolojik T2 Evreli Renal Hücreli Karsinom Olgularında Tümör Boyutunun Onkolojik Sonuçlar Üzerine Etkisi**  
*The Effect of Tumor Size on Oncologic Outcomes in Pathological T2 Stage Renal Cell Carcinoma Patients*  
Dr. Nurullah Hamidi, Dr. Evren Süer, Dr. İlker Gökçe, Dr. Yaşar Bedük, Dr. Sümer Baltacı
- 4 Prostat Biyopsisi Öyküsü Olan Hastalarda Transrektal Ultrason Kılavuzluğunda Yapılan Prostat Rebiyopsisi Sırasında Ağrı Skorları Değişiyor mu?**  
*Do the Pain Scores During Transrectal Ultrasound-guided Prostate Rebiopsy Change in Patients with a Prior History of Prostate Biopsy?*  
Dr. Deniz Bolat, Dr. Mehmet Erhan Aydın, Dr. Bülent Günlüsoy, Dr. Tansu Değirmenci, Dr. Yusuf Kadir Topçu, Dr. İbrahim Küçüktürkmen, Dr. Zafer Kozacıoğlu
- 8 What is the Color of Cancer?**  
*Kanserin Rengi Nedir?*  
Volkan Tatlı MD, Oktay Üçer MD, Talha Müezzinoğlu MD
- 12 Mesane Kanseri Erken Tanı ve Tedavisinde Toplumsal Farkındalık: Yaş ve Eğitim Düzeyinin Önemi**  
*Social Awareness on Early Diagnosis and Treatment of Bladder Cancer: Importance of Age and Education*  
Dr. Doğan Değer, Dr. Öner Deniz Aslan, Dr. Kaan Çömez, Dr. Feyzullah Eren, Dr. Sedik Adırbelli, Dr. Güven Aslan

## Derlemeler / Review

- 17 Epigenetik Değişiklikler ve Mesane Kanseri Arasındaki İlişki**  
*The Relationship between Bladder Cancer and Epigenetic Alterations*  
Dr. Ata Özen, Dr. Ali Ülgen, Dr. Cavit Can
- 22 Prostat Kanseri Tedavisinin Geleceği Apoptotik İndükleyicilerde mi?**  
*Does the Future of Prostate Cancer Treatment Lie with Apoptotic Inducers?*  
Dr. Ece Konaç, Dr. Sinan Sözen

## Olgu Sunumları / Case Reports

- 28 İnsidental Olarak Saptanan Paratestiküler Rabdomiyosarkom: Olgu Sunumu**  
*Incidentally Found Paratesticular Rhabdomyosarcoma: Case Report*  
Dr. Halil Çağrı Aybal, Dr. Taha Numan Yıkılmaz, Dr. Fatih Hızlı, Dr. Halil Başar, Dr. Emin Taha Keskin
- 31 Nadir Bir Tümör: Prostat Nöroendokrin Karsinomu Olgu Sunumu**  
*A Rare Tumor: Prostate Neuroendocrine Carcinoma Case Report*  
Dr. Eşref Oğuz Güven, Dr. Numan Yıkılmaz, Dr. Erdem Öztürk, Dr. Erman Damar, Dr. Halil Başar





# Patolojik T2 Evreli Renal Hücreli Karsinom Olgularında Tumor Boyutunun Onkolojik Sonuçlar Üzerine Etkisi

## The Effect of Tumor Size on Oncologic Outcomes in Pathological T2 Stage Renal Cell Carcinoma Patients

Dr. Nurullah Hamidi<sup>1</sup>, Dr. Evren Sürer<sup>2</sup>, Dr. İlker Gökçe<sup>2</sup>, Dr. Yaşar Bedük<sup>2</sup>, Dr. Sümer Baltacı<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** T2 evreli renal hücreli karsinom (RHK) olgularında açık radikal nefrektomi yapılan hastalarda onkolojik sonuçları ve bu hastalarda tümör boyutunun onkolojik sonuçlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2000 ile Ocak 2014 tarihleri arasında RHK ön tanısı ile açık radikal nefrektomi yapılan ve tümör boyutu >7 cm olan olguların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Nihai patoloji sonucu RHK olan 236 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgular tümör boyutuna göre (≤10 cm ve >10 cm) 2 gruba ayrıldı. Olguların demografik özellikleri, histolojik tümör alt tipi, tümör derecesi, nefrektomi sonrası sağkalım, lokal nüks ve metastaz verileri kaydedildi.

**Bulgular:** Hastaların tanı anında ortalama yaşı ve ortalama tümör boyutu sırasıyla 58±11,5 (28-80) ve 10,4±2,6 cm (7,1-20) idi. Çalışmaya alınan 236 olgunun 120 tanesinde tümör boyutu ≤10 cm iken (grup 1), 116'sında tümör boyutu >10 cm (grup 2) idi. Ortanca 36 (16-176) ay takip süresi sonunda hastalarda lokal rekürens oranı, uzak metastaz oranı, hastalığa özgü sağkalım oranı ve genel sağkalım oranı sırasıyla %19,4, %7,6, %82,6 ve %77,6 idi. Her iki grup karşılaştırıldığında; grup 1'deki hastaların istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek hastalığa özgü sağkalım oranı (%89'a %75, p=0,007) daha yüksek genel sağkalım oranı (%86'ya %81, p=0,001), daha düşük lokal nüks oranı (%13'e %25, p=0,023) ve daha düşük lokal metastaz oranlarına (%5'e %12, p=0,01) sahip olduğu belirlendi.

**Sonuç:** Tümör boyutu 10 cm'den büyük olan olgularda hastalığa özgü sağkalım ve genel sağkalım oranının daha düşük olduğu, lokal rekürens ve uzak metastaz oranlarının daha yüksek olduğu izlendi. Bu nedenle bu hastalar nefrektomi sonrası dönemde daha dikkatli takip edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Renal hücreli kanser, sağkalım, tümör boyutu

### Abstract

**Objective:** To evaluate the oncologic outcomes in T2 stage renal cell carcinoma (RCC) patients who underwent open radical nephrectomy and the effect of patient's tumor size on the oncologic outcomes.

**Materials and Methods:** Data of patients who underwent open radical nephrectomy due to pre-diagnostic RCC between January 2010 and January 2014 and had the tumor size >7 cm were retrospectively evaluated. Two hundred thirty six patients with final pathologic diagnosis of RCC were included in the study. Patients were divided into two groups according to their tumor sizes (≤10 cm and >10 cm). The data of demographics, histological tumor subtype, tumor grade, survival after nephrectomy, local recurrence and metastasis were recorded.

**Results:** Mean age and mean tumor size of patients at diagnosis were 58±11.5 years (28-80) and 10.4±2.6 cm (7.1-20), respectively. Out of 236 patients included in the study tumor size were ≤10 cm (group 1) in 120 patients and >10 cm (group 2) in 116 patients. After median 36 (16-176) months follow up time, local recurrence, distant metastasis, disease specific survival and overall survival rates of the patients were 19.4%, 7.6%, 82.6% and 77.6%, respectively. When the two groups were compared; patients in group 1 were determined to have significantly higher disease specific survival (89% vs. 75%, p=0.007), higher overall survival rate (86% vs. 81%, p=0.001), lower local recurrence rate (13% vs. 25%, p=0.023) and lower local distant metastasis rates (5% vs. 12%, p=0.01).

**Conclusion:** In patients whose tumor sizes are larger than 10 cm, lower disease specific survival and overall survival, higher local recurrence and distant metastasis rates were observed. Therefore, those patients should be followed more carefully after nephrectomy.

**Keywords:** Renal cell carcinoma, survival, tumor size

## Giriş

Renal hücreli kanser (RHK) tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturmaktadır, ürolojik tümörler arasında en sık görülen 3. kanser türüdür. Özellikle 6. ve 7. dekatta ve erkeklerde daha sık izlenmektedir (1,2). Tümörün etiolojisinde altta yatan neden olarak sigara kullanımı, obezite ve hipertansiyon gibi faktörler suçlanmaktadır (2). Hastaların yaklaşık yarısı asemptomatiktir ve RHK hastalarının çoğunda tanı başka nedenlerle yapılan radyolojik tetkikler sırasında kitle henüz küçük boyutta iken konur (3).

RHK'lerde birçok prognostik faktör tanımlanmış olsa da en yaygın kullanılanı şüphesiz ki tümör boyutu, tümörün lokal yayılımı, Gerota fasyasına invazyon gibi anatomik faktörlerdir. Avrupa Üroloji Derneği böbrek tümörleri kılavuzunda RHK hastalarında tümör-nod-metastaz (TNM), Fuhrman tümör derecesi ve RHK histolojik alt tipinin önemli prognostik faktör olduğu ve her hastada bu faktörlerin göz önünde tutulması şiddetle önerilmektedir (4). Önceki çalışmalarda hastalığa özgü sağkalım (HÖS) oranlarının tümör evresi arttıkça azaldığı (T1 evreli tümör referans olarak alındığında; HÖS oranı T2 evre hastada 2,7 kat, T3 evreli hastada 5,2 kat, T4 evreli hastada ise 16,8 kat daha düşük) raporlanmıştır (5).

Bu çalışmada T2 evreli böbrek tümörüne sahip hastaların onkolojik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca çalışmada tümör boyutunu  $\leq 10$  ve  $>10$  cm olarak iki gruba ayırıp onkolojik sonuçlar açısından karşılaştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Ocak 2000 ile Ocak 2014 tarihleri arasında RHK ön tanısı ile açık radikal nefrektomi yapılan ve tümör boyutu  $>7$  cm olan olguların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Nihai patoloji sonucu RHK olan ve açık radikal nefrektomi yapılan 236 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların demografik özellikleri, tümör evresi, histolojik tümör alt tipi, tümör derecesi ve cerrahi sonrası sağkalım oranları, rekürens ve metastaz verileri kaydedildi. Tümör dereceleri ise Fuhrman sistemine göre belirlendi. Rutin serum ve idrar tahlilleri sonrasında tüm olgulara evreleme amacıyla aksiyel planda kontrastlı bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yapıldı. Olgular tümör boyutuna göre  $\leq 10$  cm ve  $>10$  cm olmak üzere 2 gruba ayrıldı ve her iki grup onkolojik sonuçlar açısından karşılaştırıldı.

## İstatistiksel Analiz

Tüm karşılaştırmalar için ki-kare ve Fisher exact testleri kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p < 0,05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Hastaların tanı anında ortalama yaşı  $58 \pm 11,5$  yıl (28-80), ortalama tümör boyutu  $10,4 \pm 2,6$  cm (7,1-20) olguların 154'ü (%65,2) erkek, 82'si (%34,8) kadın cinsiyette idi. Olguların 104'ünde (%44,1) renal kitle sol tarafta, 130'unda (%55,1) sağ tarafta, 2'sinde (%0,2) ise farklı zamanlarda ortaya çıkan her iki tarafta da kitle vardı. Olguların 193'ünde şeffaf hücreli, 33'ünde papiller hücreli, 8'inde kromofob hücreli RHK izlenirken, 2 hastada ise sınıflandırılmayan histolojik alt tip RHK olduğu izlendi.

Ortanca 36 (16-176) ay takip süresi sonunda hastalarda lokal rekürens oranı %19,4, uzak metastaz oranı %7,6, HÖS %82,6 ve genel sağkalım oranı (GS) %77,6 idi. Uzak metastazlar; 11 hastada akciğere, 4 hastada kemiğe, 2 hastada karaciğere ve bir hastada kolona olmuştur. Genel özellikler ve grupların karşılaştırılması Tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterildi. Olgular tümör boyutuna göre  $\leq 10$  cm (grup 1=120 hasta) ve  $>10$  cm (grup 2=116 hasta) olmak üzere 2 gruba ayrılıp karşılaştırıldığında; grup 1'deki hastaların istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek HÖS oranı (%89'a %75,  $p=0,007$ ) daha yüksek GS oranı (%86'a %81,  $p=0,001$ ), daha düşük lokal rekürens oranı (%13'e %25,  $p=0,023$ ) ve daha düşük metastaz oranlarına (%5'e %12,  $p=0,01$ ) sahip olduğu izlenmiştir.

## Tartışma

Böbrek tümör evrelemesinde TNM sınıflaması kullanılmaktadır. Bu evrelemeye göre T1 ve T2 evreler sadece tümör boyutuna göre sınıflandırılmaktadır. İlk TNM sınıflaması 1987 yılında yapılmıştır ve bu sınıflamada T1 ve T2 evreyi ayırmada tümör boyutu için eşik değer olarak 2,5 cm kabul edilmiştir (6). Yıllar içinde geniş hasta sayılı serilerdeki verilere göre TNM evreleme sisteminde tümör boyutu eşik değerleri için çeşitli değişiklikler yapılmıştır. Güncel olarak 2009 yılında yenilenen TNM sınıflaması kullanılmaktadır ve buna göre T1-T2 evreyi ayırmak için 7 cm değeri kullanılırken, T2a ve T2b alt evrelerini ayırmak için bu eşik

**Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve onkolojik sonuçları**

Özellik	Tüm hastalar (n=236)	Grup 1 (n=120)	Grup 2 (n=116)	p
Yaş, ortalama $\pm$ standart sapma	58 $\pm$ 11,5	58,2 $\pm$ 11,7	57,6 $\pm$ 11,3	0,09
Erkek cinsiyet, %	65,2	60,8	71,3	0,2
Tümör boyutu (cm), ortalama $\pm$ standart sapma	10,4 $\pm$ 2,6	8,7 $\pm$ 0,6	12,5 $\pm$ 2,5	*0,001
Histolojik alt tip				
Şeffaf hücreli, %	193 (%81,8)	96 (%80)	97 (%83,6)	
Papiller, %	33 (%13,9)	19 (%15,8)	14 (%12,1)	
Kromofob, %	8 (%3,4)	3 (%2,5)	5 (%4,3)	
Diğer, %	2 (%0,9)	2 (%1,6)	0	
Tümör derecesi (n)				0,08
Grade 1-2	83 (%35,1)	46 (%38,3)	37 (%31,8)	
Grade 3-4	153 (%64,9)	74 (%61,7)	79 (%68,2)	
Hastalığa özgü sağkalım oranı	%82,6	%89,2	%75	*0,007
Genel sağkalım oranı	%77,6	%86,6	%68,1	*0,001
Lokal rekürens oranı (n)	46 (%19,4)	16 (%13,3)	30 (%25,8)	*0,023
Uzak metastaz oranı (n)	18 (%7,6)	7 (%5,8)	11 (%12)	*0,01

değer 10 cm'dir (7). Bu eşik değerlerin doğruluğu bazı yazarlarca tartışılmaktadır. Örneğin Klatte ve ark. (8) T2 evreli böbrek tümörleri için eşik değerini ideal olarak 11 cm olması gerektiğini 2007 yılında raporlamıştır. Bu çalışmaya göre tümör boyutu  $\leq 11$  cm olan hastalarda  $>11$  cm olanlara göre daha uzun HÖS olduğu vurgulanmıştır. Biz bu çalışmada kendi verilerimizle T2 evreli hastalarda eşik değeri 10 cm olarak alarak hastaların sağkalım oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Tümör boyutu arttıkça HÖS oranlarının azaldığı bilinmektedir. Keegan ve ark. (5) 17605 hastanın değerlendirildiği geniş seride tümör evresi ve derecesinin HÖS üzerine olan etkilerini değerlendirmiştir. Bu geniş seride T1 evre referans olarak alındığında T2 evreli bir hastanın HÖS'ün 2,7 kat daha düşük olduğu sonucu çıkarılmıştır. Yıllardır tartışılan konu ise T2 alt evreleri ayırmada kullanılacak eşik değerini onkolojik sonuçları etkileyip etkilemediği sorusudur. Yüksek hasta sayısına (5122) sahip Alman üroonkoloji grubunun yayınladığı bir çalışmada patolojik evreye göre T2 evreye sahip hastalar T2a ve T2b olmak üzere iki grup halinde karşılaştırılmış (9). Beş yıllık HÖS oranları T2a evreli hastalarda %79 iken, T2b evreli hastalarda %74,1 olarak saptanmıştır. Yüzde 5'lik bir fark olmasına karşın bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ( $p=0,38$ ) raporlanmıştır. Buna karşılık, Novara ve ark. (10) yaptığı çok merkezli yüksek hasta sayısına sahip çalışmada 5339 hasta evrelere göre gruplandırılıp HÖS açısından karşılaştırılmış ve çalışmanın sonucuna göre T2a ve T2b evreli hastalarda 5 yıllık HÖS oranları sırasıyla %85,4 ile %70 olarak raporlanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada hastalığa özgü mortaliteyi etkileyen çok değişkenli analizde evrenin T2a olmasının mortaliteyi (T1a evresi referans olarak alındığında) 3,6 kat ( $p=0,001$ ), T2b olmasının ise 7,2 kat ( $p<0,001$ ) arttırdığı raporlanmıştır. Diğer güncel çalışmada 4963 hastanın verileri incelenmiş ve ortanca 48 aylık takip süresi sonunda T2a evreli hastalarda 5 yıllık HÖS oranı %86,2 iken, bu oran T2b evreli hastalarda %80,7 idi ( $p<0,001$ ) (11). Çalışmamızda benzer olarak T2a evreli hastalarda T2b evreli hastalara göre daha yüksek HÖS oranları (%89'a karşı %75,  $p=0,007$ ) izlendi.

Ayrıca bu çalışmada kitle boyutunun tümör nüksü ile ilişkisi incelendi ve çalışmamızda T2a evreli hastaların daha düşük lokal nüks oranına (%13,3'e karşı %25,8) sahip olduğu belirlendi. Daha önce yayınlanan çalışmada 4 cm'nin altındaki renal kitlelere sahip hastaların 4 cm'nin üzerinde renal kitlelere sahip hastalara göre lokal nüks oranlarının daha düşük, sağkalım oranlarının ise daha yüksek olduğu bildirilmiştir (her iki karşılaştırma için  $p=0,001$ ) (12). Diğer çalışmada da 7 cm'den daha büyük renal kitleye sahip hastalarda 7 cm'den daha küçük hastalara göre lokal nüks oranlarının daha fazla olduğu bildirilmiştir (%44'e karşı %14,6,  $p=0,029$ ) (13).

#### **Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Çalışmamızın düşük hasta sayısına sahip olması ve retrospektif dizaynda olması başlıca kısıtlayıcı faktörlerdir. Ayrıca hastaların peroperatif komplikasyon ve morbidite ile ilgili verilerine ulaşılabilmiştir. Ayrıca çalışmadaki tüm olgulara açık radikal nefrektomi uygulanmıştır. Bu nedenle farklı nefrektomi tekniklerinin karşılaştırması yapılamamıştır.

#### **Sonuç**

Evre 2 RHK olgularında tümör boyutunun  $>10$  cm'den büyük olduğu hastalarda HÖS oranının daha düşük olduğu, lokal rekürens ve uzak metastaz oranlarının daha yüksek olduğu izlendi. Bu nedenle büyük renal kitleye sahip olgularda nefrektomi sonrası

hastaları lokal rekürens ve metastaz açısından daha dikkatli takip etmek gerekir.

#### **Etik**

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışmadır, Hasta Onayı: Retrospektif çalışma olduğundan hasta onamı alınmamıştır. Kontrol için gelen ve yüz yüze görüşülen tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır. Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

#### **Yazarlık Katkıları**

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Yaşar Bedük, Sümer Baltacı, Konsept: Evren Süer, Dizayn: İlker Gökçe, Veri Toplama veya İşleme: Nurullah Hamidi, Analiz veya Yorumlama: İlker Gökçe, Sümer Baltacı, Literatür Arama: Evren Süer, Yazan: Nurullah Hamidi.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

#### **Kaynaklar**

1. Rendon RA, Kapoor A, Breaux R, et al. Surgical management of renal cell carcinoma: Canadian Kidney Cancer Forum Consensus. *Can Urol Assoc J* 2014;8:398-412.
2. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;176:2353-2358.
3. Klatte T, Patard JJ, de Martino M, et al. Tumor size does not predict risk of metastatic disease or prognosis of small renal cell carcinomas. *J Urol* 2008;179:1719-1726.
4. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 2015;67:913-924.
5. Keegan KA, Schupp CW, Chaime K, et al. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol* 2012;188:391-397.
6. Sobin LH. TNM classification of malignant tumors. In: Sobin LH, Hermanek P, editör. *UICC International Union Against Cancer*. 1th ed. Springer: Berlin, Germany; 1987. p. 256-278.
7. Sobin LH. TNM classification of malignant tumors. In: Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C, editör. *UICC International Union Against Cancer*. 7th ed. Wiley-Blackwell, Malden: USA; 2009. p. 235-255.
8. Klatte T, Patard JJ, Goel RH, et al. Prognostic impact of tumor size on pT2 renal cell carcinoma: an international multicenter experience. *J Urol* 2007;178:35-40.
9. Waalkes S, Becker F, Schrader AJ, et al. Is there a need to further subclassify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version? *Eur Urol* 2011;59:258-263.
10. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol* 2010;58:588-595.
11. Bianchi M, Becker A, Trinh QD, et al. An analysis of patients with T2 renal cell carcinoma(RCC) according to tumour size: a population-based analysis. *BJU Int* 2013;111:1184-1190.
12. Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *J Urol* 1999;162:1930-1933.
13. Yoo C, Song C, Hong JH, et al. Prognostic significance of perinephric fat infiltration and tumor size in renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;180:486-491.



# Prostat Biyopsisi Öyküsü Olan Hastalarda Transrektal Ultrason Kılavuzluğunda Yapılan Prostat Rebiyopsisi Sırasında Ağrı Skorları Değişiyor mu?

*Do the Pain Scores During Transrectal Ultrasound-guided Prostate Rebiopsy Change in Patients with a Prior History of Prostate Biopsy?*

Dr. Deniz Bolat, Dr. Mehmet Erhan Aydın, Dr. Bülent Günlüsoy, Dr. Tansu Değirmenci, Dr. Yusuf Kadir Topçu, Dr. İbrahim Küçüktürkmen, Dr. Zafer Kozacıoğlu

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

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmada prostat biyopsisi öyküsünün, transrektal ultrason kılavuzluğunda prostat biyopsisi (TRUS-PBx) yapılan hastalardaki ağrı üzerine etkisini değerlendirdik.

**Gereç ve Yöntem:** Ekim 2014 ve Nisan 2015 tarihleri arasında, anormal dijital rektal muayene bulgusu, yüksek prostat spesifik antijen (PSA) değeri ( $\geq 2,5$  ng/mL) ya da önceki biyopsilerinde prostat kanseri açısından şüpheli lezyonlar nedeniyle ilk kez ya da tekrar biyopsi yapılacak 198 hasta çalışmaya dahil edildi. Biyopsiden önce tüm hastalara 10 mL %2 prilokain ile transperineal periprostatik blok uygulandı. 10'luk vizüel analog skala (VAS) prob girişi esnasındaki (VAS-1) ve prostat örnekleme esnasındaki (VAS-2) ağrıları değerlendirmek için kullanıldı. Hastalar iki gruba ayrıldı: Prostat biyopsisi öyküsü olmayanlar grup 1'e, olanlar grup 2'ye dahil edildiler.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı  $64 \pm 7,3$  yıl, ortalama PSA değeri  $12,5 \pm 18,3$  ng/dL idi. Prostat kanseri tespit oranı %22,7 idi. Grup 1'de 173, grup 2'de 25 hasta vardı. VAS-1 skorları gruplar arasında karşılaştırılabilir düzeydeydi ( $1,7 \pm 2,0$  vs  $1,7 \pm 1,8$ ;  $p=0,957$ ). VAS-2 skoru grup 2'de grup 1'den daha düşük olmakla birlikte ( $2,0 \pm 2,3$  vs  $2,6 \pm 2,4$ ), aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p=0,290$ ).

**Sonuç:** Önceki prostat biyopsisi deneyimi TRUS-PBx sırasındaki ağrı skorlarını etkilememektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, prostat biyopsisi, lokal anestezi, ağrı, rebiyopsi

## Abstract

**Objective:** In this study we evaluated the effects of prior history of prostate biopsy on pain scores of patients who underwent transrectal ultrasound-guided prostate biopsy (TRUS-PBx).

**Materials and Methods:** Between October 2014 and April 2015, 198 patients who underwent primary or repeat prostate biopsy with abnormal digital rectal examination findings, high prostate specific antigen (PSA) levels ( $\geq 2.5$  ng/mL) or suspicious lesions for prostate cancer in prior biopsies were included in the study. Before the biopsy procedure, all patients underwent transperineal periprostatic block with 10 mL of 2% prilocaine. A 10-point linear visual analogue scale (VAS) was used to assess the pain arising from probe insertion (VAS-1) and prostate sampling (VAS-2). Patients were separated into two groups: Patients without a prior prostate biopsy were enrolled in group 1 and the patients with history of prostate biopsy were enrolled in group 2.

**Results:** The mean age of the patients was  $64 \pm 7.3$  years, and the mean PSA value was  $12.5 \pm 18.3$  ng/dL. Prostate cancer detection rate was 22.7%. There were 173 patients in group 1 and 25 patients in group 2. VAS-1 scores were comparable between the groups ( $1.7 \pm 2.0$  vs.  $1.7 \pm 1.8$ ;  $p=0.957$ ). VAS-2 score was lower in group 2 than group 1's ( $2.0 \pm 2.3$  vs.  $2.6 \pm 2.4$ ); however, the difference was not statistically significant ( $p=0.290$ ).

**Conclusion:** Prior prostate biopsy experience does not affect the pain scores during TRUS-PBx.

**Keywords:** Prostate cancer, prostate biopsy, local anesthesia, pain, rebiopsy



## Giriş

Prostat kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan erkeklerde en sık görülen malignite tipidir. İstatistiklere göre, 2016 yılında yaklaşık 180,890 Amerikalı erkeğe prostat kanseri tanısı konulması ve 26,120 erkeğin bu hastalıktan dolayı ölmesi beklenmektedir (1). Transrektal ultrason kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsisi (TRUS-PBx) prostat kanserinin tanısında günümüzdeki altın standart yöntemdir. Hastalardan bazıları bu işlemi rahatlıkla tolere edebilirken, bazıları çok ciddi ağrı ve rahatsızlık duymaktadırlar (2). Irani ve ark.'nın (3) çalışmasında, herhangi bir anestezi uygulanmayan hastaların çoğu TRUS-PBx işlemini yalnızca hafif derecede rahatsızlık verici olarak belirtirlerken, %19'u herhangi bir anestezi uygulanmadığı takdirde aynı işlemi bir daha yaptırmayacaklarını bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada ise işlemden önce intrarektal lidokain uygulaması yapılsa bile hastaların %50'sinin orta-dayanılmaz şiddette ağrı duydukları gösterilmiştir (4). Bu nedenle, TRUS-PBx işleminden önce ağrı kontrolünün etkili bir şekilde sağlanması gerekmektedir.

Biyopsi işleminden önce, hastayı yapılacak işlemin aşamaları hakkında bilgilendirmek hastanın anksiyetesinin azalmasına katkı sağlamaktadır (5). Günümüzde, prostati inerve eden nörovasküler demetin Denonvillier fasyası içerisinde direkt anestesisini içeren periprostatik sinir blokajı (PPSB) standart teknik olarak önerilmektedir (6). Bu tekniğe alternatif olarak ileri sürülen transperineal PPSB (TPPSB) ise, özellikle anorektal patolojisi olan hastalarda uygulanabilecek güvenli ve etkili bir yöntemdir (7).

Yapılan bazı çalışmalarda TRUS-PBx'ten önce uygulanan anestezi tekniğinin her hastada aynı etkiyi göstermediğini, bazı hastaların kombine yöntemlere ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir (8). Buradan hareketle biyopsi sırasında hissedilen ağrıya etki edebilecek faktörler inceleme konusu olmuştur. Yapılan çalışmalarda hasta yaşının, biyopside alınan kor sayısının ve lokalizasyonunun, prostat hacminin ve işlem sırasındaki hasta pozisyonunun TRUS-PBx sırasında hissedilen ağrı üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir (9,10,11). Biz bu çalışmada, prostat biyopsisi öyküsü olan hastaların tekrarlayan biyopsilerdeki ağrı düzeylerini ilk kez biyopsi uygulanacak olan hastalarla karşılaştırarak, biyopsi öyküsünün ağrı parametreleri üzerine etkisini araştırdık.

## Gereç ve Yöntem

Ekim 2014 ile Nisan 2015 tarihleri arasında kliniğimizde prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği ( $\geq 2,5$  ng/mL) olması, parmakla rektal incelemede prostatında şüpheli lezyon tespit edilmesi, önceki biyopsilerinde şüpheli lezyon (çok odaklı prostatik intraepitelyal neoplazm, atipik küçük asiner proliferasyon) olması üzerine ilk kez ya da tekrar TRUS-PBx yapılan toplam 198 hasta çalışmaya dahil edildi. İlk kez biyopsi yapılan hastalar grup 1'e, tekrar biyopsi yapılanlar ise grup 2'ye dahil edildiler.

Bu çalışma Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 10.03.2015 tarih ve 01 no'lu kararıyla onaylandı ve çalışmaya katılan hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Hastalara işlemden önce ve işlem sonrası 3 gün kullanmak üzere florokinolon profilaksisi verildi ve barsak temizliği olarak işlem günü rektal lavman uygulandı. Tüm hastalara biyopsi öncesinde 10 mL %2 prilokainle parmak kılavuzluğunda TPPSB uygulandı (7).

Tekrar biyopsi işlemi, persistan yüksek PSA'sı olan, ilk biyopsisi negatif olmasına rağmen şüpheli rektal muayene bulgusu olan, ilk biyopsi patoloji raporu multifokal yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi ya da atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) olarak gelen hastalara uygulandı.

**Anestezi tekniği:** Hastaya dorsal litotomi pozisyonu verildikten sonra perineal cilt antiseptik solüsyon kullanılarak temizlendi. Hastaya skrotumu perinenin üzerinde olacak şekilde kaldırıldı. Operatörün eldivenli sol işaret parmağı anal kanala yerleştirildi. Bu parmak kılavuzluğunda, 27 G iğneyle orta hattan 300 açıyla rektumun yaklaşık 1,5-2,0 cm üzerinden, sağ tarafta transperineal cilt ve cilt altı dokular sağ prostatik lob tabanına kadar geçildi. Intravasküler enjeksiyon önlemek için, enjektör aspire edildi. Aspirasyon kan gelmediği gözlemlendikten sonra, iğne prostatın tabanından apeksine doğru geri çekilirken 5 mL anestezi ajan enjekte edildi. Enjekte edilen ajan, anal kanalda işaret parmağı ucuyla prostat yüzeyinde şişlik olarak hissedildi. Aynı işlem, iğne perineal ciltten çıkarılmaksızın, sol taraf için de uygulandı (7).

**Biyopsi tekniği:** TRUS, ürolog tarafından BK Medical Flex Focus ultrason tarayıcıya bağlanmış çok düzlemlili çok frekanslı prob ile gerçekleştirildi. Biyopsi öncesinde prostat hacmi prostat elipsoid formülü ile hesaplandı. Örnekleme, anestezi ajan enjeksiyonundan beş dakika sonra başlatıldı. Biyopsi işlemi 18 G Trucut™ iğne ile, ilk kez biyopsi yapılacak olan hastalarda standard 10-12 kor şeklinde uygulanırken, tekrar biyopsi yapılacak olan hastalarda her iki transiyonel zonları ve şüpheli nodülden alınacak biyopsileri de içerecek şekilde en az 16 kor şeklinde otomatik biyopsi tabancası kullanılarak gerçekleştirildi. Ağrı skorları 10'luk lineer vizüel analog skala (VAS) kullanılarak, ultrason probu rektuma yerleştirildikten hemen sonra VAS-1 ve biyopsi esnasında iğne girişi sırasında VAS-2 ağrı düzeyi değerlendirildi. VAS skorunda 0 ağrısız (veya hiç rahatsızlık duymadım) olarak skorlandırılırken, 10 dayanılmaz ağrı (veya dayanılmaz rahatsızlık) olarak belirlendi.

## İstatistiksel Analiz

Veriler Statistical Package for Social Sciences (SPSS, version 17.0 for Windows, Chicago, IL, USA) programı ile analiz edildi ve değişkenin tipine göre ortalama  $\pm$  standart sapma, sayı ve yüzde olarak verildi. İki grup arasında sayısal verilerin karşılaştırılması için bağımsız gruplar t testi, kategorik verilerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı.  $P < 0,05$  değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamaları  $64 \pm 7,3$  (43-83), ortalama PSA değerleri  $12,5 \pm 18,3$  (0,6-142) ng/dL idi. Prostat kanseri tespit oranı %22,7 olarak bulundu (Tablo 1).

Çalışmaya dahil edilen hastaların patoloji sonuçları değerlendirildiğinde; 60'ında (%30,3) benign prostat hiperplazisi, 52'sinde (%26,3) kronik prostatit, 24'ünde (%12,1) prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN), 11'inde (%5,5) ASAP, 45'inde (%22,7) prostat adenokarsinomu ve 6'sında (%3,1) PIN + kronik prostatit tespit edildi (Tablo 1).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 173'üne ilk kez, 25'ine ise tekrar biyopsi yapılmıştı.

Hastaların VAS-1 ortalamaları karşılaştırıldığında, grup 1'de  $1,7 \pm 2,0$  ve grup 2'de  $1,7 \pm 1,8$  idi ( $p=0,952$ ). VAS-2 değerleri



ise grup 1 ve 2 için sırasıyla; 2,6±2,4 ve 12,0±2,3 idi (p=0,290) (Tablo 2).

## Tartışma

TRUS-PBx, kanser tespit olasılığını artırmanın yanı sıra aktif izlem yapılan hastaların takibi nedeniyle yapılan tekrar biyopsi sayısındaki artışa bağılı olarak yaygın olarak uygulanmaktadır (12). Eğer bu işlem herhangi bir analjezi ya da anestezi uygulaması yapılmaksızın gerçekleştirilirse hastalarda ağrıya ve rahatsızlığa neden olmaktadır (3).

Prostat biyopsisi sırasında hissedilen ağrının iki orijini vardır: Ultrason probunun rektuma girişi esnasında anal sfinkterdeki gerilmeye bağılı hissedilen ağrı ve biyopsi iğnesinin prostata girişi sırasında hissedilen ağrı (13). İlk kez Nash ve ark. (5) tarafından PPSB altında prostat biyopsisi uygulanmış ve bu hastalarda ağrı skorlarının hiçbir analjezi uygulanmayanlara göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Daha sonraki çalışmalarda ise PPSB ile kombine intrarektal jel uygulamasının ağrı kontrolünde PPSB'ye daha üstün olduğu gösterilmiştir (8). Bolat ve ark.'nın (7) transperineal periprostatik blok (TPPB) ile PPSB + rektal jel uygulamalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında ise prob girişi esnasındaki ağrının kontrolünde TPPB'nin PPSB + rektal jel uygulamasına kıyasla daha üstün olduğu gösterilmiştir.

Biz bu çalışmamızda tüm biyopsi uygulamalarımızı TPPB altında yaptık. Çalışmamızın sonuçlarına göre, TPPB altında TRUS-PBx yapılan hastalarda kanser tespit oranımız %22,7 olarak bulunmuştur. Her ne kadar bu çalışmada ortalama PSA değeri yüksek olsa da (12,5±18,3 ng/dL), kanser tespit oranımızın düşük olmasının sebebinin biyopsi işleminin farklı tecrübelerdeki ürologlar ve patolojik incelemelerin farklı tecrübelerdeki patolojiler tarafından yapıyor olmasından kaynaklandığı düşüncesindeyiz.

**Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri (ortalama ± standart sapma)**

Ortalama yaş (yıl)	64±7,3
Ortalama PSA (ng/dL)	12,5±18,3
Ortalama prostat hacmi (cc)	57,5±26,5
Anormal dijital rektal muayene, n (%)	76 (38,4)
Ortalama VKI (kg/m <sup>2</sup> )	38,1± 27,1
Biyopsi patoloji sonucu, n (%)	
BPH	60 (30,3)
PK	45 (22,7)
Kronik prostatit	52 (26,5)
PIN	24 (12,1)
PIN + Kronik prostatit	6 (3,0)
ASAP	11 (5,6)

VKI: Vücut kitle indeksi, PSA: Prostat spesifik antijen, BPH: Benign prostat hiperplazisi, PK: Prostat kanseri, PIN: Prostatik intraepitelyal neoplazisi, ASAP: Atipik küçük asiner proliferasyon

**Tablo 2. Vizüel analog skala skor ortalamaları (ortalama ± standart sapma)**

	Grup 1 (n=173)	Grup 2 (n=25)	p
VAS-1	1,7±2,0	1,7±1,8	0,957
VAS-2	2,6±2,4	2,0±2,3	0,290

VAS: Vizüel analog skala

Kullanılan anestezi tekniğinden bağımsız olarak hangi faktörlerin TRUS-PBx sırasında hissedilen ağrıya etki eden faktörleri bilmek ve bu durumlara özgü önlemler almak hasta konforunun sağlanması açısından önemlidir. Bastide ve ark. (14) hiçbir anestezi yöntemi uygulamadan yaptıkları TRUS-PBx sırasında hissedilen ağrıya etki eden faktörlerin araştırıldığı çalışmalarda hasta yaşını, prostat volümünü, alınan kor sayısını, operatörü, önceki biyopsi öyküsünü ve alınan ilk kor lokalizasyonunu (apeks ya da basis) değerlendirmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre hem tekli hem de çoklu analizlerde, sadece alınan ilk kor lokalizasyonunun ağrı ile ilişkili olduğu bulunmuş ve biyopsiye bazisten başlanması gerektiği vurgulanmıştır. Fakat, daha önceki biyopsi öyküsü ile ağrı skorları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (14). Djavan ve ark.'nın (9) çalışmasında, ilk ve tekrar TRUS-PBx yapılan hastaların ağrı skorlarının ve hasta konforlarının benzer olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, TPPB altında TRUS-PBx uygulanan hastalarda önceki biyopsi öyküsü ile hem prob girişi hem de örneklemeye sırasındaki ağrı skorları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bunun nedeni tekrar biyopsi uygulanan gruptaki hasta sayısının yetersiz olması, dolayısıyla gruplar arasındaki hasta sayısı dengesizliği olabilir. Bizim çalışmamız Bastide ve ark. (14) ile Djavan ve ark.'nın (9) bulgularını destekler nitelikte olmakla birlikte Gómez-Gómez ve ark.'nın (15) çalışmasını desteklememektedir. Çünkü Gómez-Gómez ve ark.'nın (15) çalışmasına göre, daha önceden yapılmış biyopsi öyküsü varlığı TRUS-PBx sırasındaki ağrı için bağımsız bir risk faktörüdür.

Prostat biyopsisi sırasındaki ağrıya etki eden faktörlerin araştırıldığı diğer çalışmalarda ise Moussa ve ark. (16) transrektal prob dizaynının ve iğne kalıvusunun TRUS-PBx işleminin her etabında ağrı üzerine etkili olduğunu göstermişlerdir. Bolat ve ark.'nın (17) yaptıkları çalışmalarda ise işlem sırasında hissedilen ağrı ile biyopsi patoloji sonucu arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bolat ve ark.'nın (18) beden kitle indeksi (BKİ) ile prostat biyopsisi sırasındaki ağrı skorları arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir başka çalışmalarında ise prob girişi esnasında hissedilen ağrı BKİ <30 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda diğerlerine kıyasla benzer düzeyde bulunurken, örneklemeye sırasında hissedilen ağrı BKİ <30 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

## Sonuç

TRUS-PBx yapılacak olan hastalarda daha önceden prostat biyopsisi öyküsünün bulunması ağrı skorlarını etkilememektedir. TPPB tekrar biyopsi yapılacak hastalarda etkili bir lokal anestezi yöntemidir. Bu hastalarda TRUS-PBx işlemi sırasında ağrıyı azaltmak ve hasta konforunu artırmak için fazladan önlemler almaya gerek yoktur. Fakat bu çalışmanın sonuçları, daha fazla sayıda tekrar biyopsi yapılan hastaların içerildiği geniş kapsamlı prospektif, kontrollü çalışmalarla desteklenmelidir.

## Etik

Etik Kurulu Onayı: Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 10.03.2015 tarih ve 01 no'lu kararıyla onaylanmıştır,

Hasta Onayı: Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

#### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Mehmet Erhan Aydın, Yusuf Kadir Topçu, İbrahim Küçüktürkmen, Konsept: Deniz Bolat, Bülent Günlüsoy, Dizayn: Deniz Bolat, Zafer Kozacıoğlu, Veri Toplama veya İşleme: Yusuf Kadir Topçu, Analiz veya Yorumlama: Deniz Bolat, Tansu Değirmenci, Literatür Arama: İbrahim Küçüktürkmen, Yazan: Mehmet Erhan Aydın, Deniz Bolat.

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. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30.
2. Wang J, Wang L, Du Y, et al. Addition of intrarectal local analgesia to periprostatic nerve block improves pain control for transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Urol* 2015;22:62-68.
3. Irani J, Fournier F, Bon D, et al. Patient tolerance of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Br J Urol* 1997;79:608-610.
4. Acar C, Eskiçorapçı S, Bolat D. Prostat biyopsisi. *Endoüroloji Bülteni* 2010;12:16-20.
5. Nash PA, Bruce JE, Indudhara R, Shinohara K. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. *J Urol* 1996;155:607-609.
6. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014;65:124-137.
7. Bolat D, Degirmenci T, Gunlusoy B, et al. A novel pain alternative for patients with anorectal pathologies: the comparison of transperineal prostatic blockage technique with periprostatic nerve blockage and rectal gel technique in initial transrectal ultrasound-guided prostate biopsy-a prospective, randomized trial. *Urol Int* 2016;97:416-420.
8. Obek C, Ozkan B, Tunc B, et al. Comparison of 3 different methods of anesthesia before transrectal prostate biopsy: a prospective randomized trial. *J Urol* 2004;172:502-505.
9. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *J Urol* 2001;166:856-860.
10. Rodríguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. *J Urol* 1998;160:2115-2120.
11. Kilciler M, Demir E, Bedir S, et al. Pain scores and early complications of transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: effect of patient position. *Urol Int* 2007;79:361-363.
12. Lee C, Woo HH. Current methods of analgesia for transrectal ultrasonography (TRUS)-guided prostate biopsy-a systematic review. *BJU Int* 2014;113:48-56.
13. Luscombe CJ, Cooke PW. Pain during prostate biopsy. *Lancet* 2004;363:840-841.
14. Bastide C, Lechevallier E, Eghazarian C, et al. Tolerance of pain during transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: risk factors. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003;6:239-241.
15. Gómez-Gómez E, Ramírez M, Gómez-Ferrer A, et al. Assessment and clinical factors associated with pain in patients undergoing transrectal prostate biopsy. *Actas Urol Esp* 2015;39:414-419.
16. Moussa AS, El-Shafei A, Diaz E, et al. Identification of the variables associated with pain during transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy in the era of periprostatic nerve block: the role of transrectal probe configuration. *BJU Int* 2013;111:1281-1286.
17. Bolat D, Aydın ME, Degirmenci T, et al. Is there a relationship between the pain scores and pathology results of transrectal-ultrasound guided prostate biopsy? *Eur Urol Suppl* 2016;15:1182.
18. Bolat D, Aydın ME, Degirmenci T, et al. The effect of body mass index in pain scores in patients who underwent prostate biopsy. *Eur Urol Suppl* 2016;15:1181.



# What is the Color of Cancer?

## Kanserin Rengi Nedir?

Volkan Tatlı MD, Oktay Üçer MD, Talha Müezzinoğlu MD

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

### Abstract

**Objective:** To investigate the colors that evokes cancer in the patients with prostate, lung and breast cancer, and in healthy controls.

**Materials and Methods:** A visual card in one of the 9 colors (white, red, orange, yellow, green, blue, purple, navy, black) was shown to totally 210 patients diagnosed with lung cancer (LC), prostate cancer (PC) or breast cancer (BC) and 200 healthy participants and the question of "What is the color of cancer?" was asked to them. Disease information of the cancer patients were also recorded.

**Results:** The mean ages of the patient and control groups were 61.54 and 20.49, respectively ( $p < 0.001$ ). While the most preferred color was yellow (24.8%) in the patient group, it was red (39%) in the control group. The patients were divided into three groups according to both type and stage of cancer. While the patients with PC and BC selected yellow color, the patients with LC selected black color. The patients without recurrent and residual diseases preferred yellow, patients with local recurrence preferred red and patients with distant metastasis preferred black colors.

**Conclusion:** While cancer patients selected yellow color which represents positive emotions, the healthy young individuals selected red color which represents negative emotions. However, progressive or aggressive cancer patients selected red and black colors which is associated with negative emotions.

**Keywords:** Cancer, color, prostate cancer, breast cancer, lung cancer

### Öz

**Amaç:** Prostat, akciğer ve meme kanseri olan hastalar ile sağlıklı kontrollerde kanseri çağrıştıran rengin incelenmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Akciğer kanseri (AK), prostat kanseri (PK) veya meme kanseri (MK) tanısı almış toplam 210 hastaya ve 200 genç sağlıklı katılımcıya 9 renkten (beyaz, kırmızı, turuncu, sarı, yeşil, mavi, mor, lacivert, siyah) görsel bir kart gösterildi ve "Kanserin rengi nedir?" sorusu soruldu. Kanser hastalarında hastalıkları ile ilgili bilgi ayrıca kaydedildi.

**Bulgular:** Hasta ve kontrol grubunun ortalama yaşları sırası ile 61,54 ve 20,49 idi ( $p < 0,001$ ). Hasta grubunda en fazla tercih edilen renk sarı (%24,8) iken, kontrol grubunda kırmızı (%39) en fazla söylenen renkti. Hasta grubu kanserin tipine ve evresine göre üç gruba ayrıldı. PK ve MK olan hastalar en çok sarı rengi söylerken, AK olan hastalar siyah rengi tercih ettiler. Nüksü ve metastazı olmayan kür sağlanmış hastalar sarı rengi, lokal nüksü olan hastalar kırmızı rengi ve uzak metastaz hastalığı olan hastalar ise siyah rengi tercih ettiler.

**Sonuç:** Kanser tanısı olan hastalar pozitif duyguları temsil eden sarı rengi seçerken, sağlıklı genç bireyler negatif duyguları temsil eden kırmızı rengi seçmektedirler. Ne var ki, hastanın hastalığı ilerlemiş ya da agresif seyreden bir kanser ise bu hastalar da negatif duyguları temsil eden kırmızı ve siyah rengi seçmektedirler.

**Anahtar Kelimeler:** Kanser, renk, prostat kanseri, meme kanseri, akciğer kanseri

### Introduction

According to the World Health Organization, the rate of cancer has been increasing worldwide due to the increase in population and average life expectancy (1). Lung cancer (LC) is currently responsible for the largest number of "neoplastic" deaths both among women and men (2). Breast cancer (BC) is the most common female cancer worldwide, and the second

cause of cancer death in women. Prostate cancer (PC) is the most common malignancy diagnosed in men and the second leading cause of cancer death for men in the general population (3).

Researches have indicated that individuals often associate colors with various emotional terms. For example, when participants were asked to associate an emotional response with a color, they often associate bright colors (e.g., white, pink) with

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Oktay Üçer MD, Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Urology, Manisa, Turkey

Phone: +90 505 211 46 18 E-mail: uceroktay@yahoo.com

Received/Geliş Tarihi: 19.12.2016 Accepted/Kabul Tarihi: 29.12.2016

This study was presented in 31<sup>st</sup> European Association of Urology Congress, 11-15 March 2016, in Munich, Germany.

positive emotions (e.g., happy, relaxed) and dark colors (e.g., black, brown) with negative emotions (anxious, sad) (4,5). The color is an important perceptual feature of six basic emotions: anger, disgust, fear, happiness, sadness, and surprise (6). Colors are often used to signify information in our environment. For example, the color red generally conveys information regarding threat (e.g., alarms) and failure, particularly in achievement settings (e.g., the red ink used by teachers to correct mistakes) (7).

The aim of the present study was to investigate the colors that evoke cancer in the patients with PC, LC and BC, and healthy controls.

## Materials and Methods

The study comprised 210 consecutive patients diagnosed with LC, PC or BC who had attended our hospital as outpatients between January and April 2015 and 200 healthy controls. Sociodemographic characteristics of the participants (in the patients, including the characteristics of cancer) were recorded via face-to-face interview with an open questionnaire. While all of the participants were shown a visual card, including 9 colors (white, red, orange, yellow, green, blue, purple, navy, black), they were asked "What was the color of cancer?". An informed consent form was obtained from all participants. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (approval number: 20478486-53).

Statistical analysis was performed with SPSS 16.0 (SPSS, 129 Chicago, IL). The demographic features and color selection of the patient and control groups were statistically compared. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

## Results

The mean age of the patient and control groups were 61.54 and 20.49, respectively ( $p < 0.001$ ). The demographic data of the patients and controls were given in Table 1. Although the most common preferred color was yellow (24.8%) in the patient group, it was red (39%) in the control group. The proportions of preferred color in the patient and control groups were given in Table 2. The patients were divided into three groups according to both type and stage of cancer. The proportions of preferred color in these groups were given Table 3. Although the patients with PC and BC selected yellow color, the patients with LC selected black color. The most of the patients having no recurrence and residual disease, the patients having local residual disease and distant metastasis chose yellow, red and black colors, respectively.

## Discussion

Cancer is a chronic illness that can result in major lifestyle changes which may cause severe disruptions to a person's normal functioning in life, starting from illness to severe financial crises (8). Twenty-five percent to 50% of all cancer patients report significant levels of distress, and it is frequently not assessed nor detected by health professionals. Advanced cancer has an adverse effect in virtually all dimensions of patients' lives, including physical, psychosocial, spiritual, familial, and role function (9). The aim of the present study was to compare the replies to what is the color of cancer between the control and

patient groups. The control group comprised healthy young volunteers because they were the people who had no cancer or chronic disease. We compared the healthy young volunteers and elderly cancer patients. We think that most of the healthy young volunteers have no distress occurring due to cancer, disease or hospital.

Sutton and Altarriba (6) investigated the relationship between color, emotion and emotion-laden words. The purpose of their study was to construct norms for positive and negative emotion and emotion-laden words and their color associations. They noticed that the color red was most commonly associated with negative emotion and emotion-laden words, whereas yellow and white were associated with positive emotion and emotion-laden words, respectively. In our study, although the most common color response was yellow in the patient group, it was red in the control group. These results were very interesting. Although the most of the patients with diagnosed

**Table 1. The demographic data of the patients and controls**

	Patient group	Control group	p
N	210	200	
Age (years)			
Mean (SD)	61.57 (9.58)	20.49 (3.16)	<0.001
<b>Sex, n (%)</b>			
Female	74 (35.2)	113 (56.5)	<0.001
Male	136 (64.8)	87 (43.5)	
<b>Marital status, n (%)</b>			
Married	172 (81.9)	1 (0.5)	<0.001
Single	12 (5.7)	199 (99.5)	
Divorced	26 (12.4)	0	
<b>Education, n (%)</b>			
Primary school	124 (59.1)	0	<0.001
Secondary school	24 (11.4)	0	
High school	41 (19.5)	200 (100)	
University	21 (10.0)	0	
<b>Work status, n (%)</b>			
Student	0	200 (100)	<0.001
Working	96 (45.7)	0	
Retired	56 (26.7)	0	
House wife	58 (27.6)	0	
<b>Income level (TL), n (%)</b>			
<1000	107 (51.0)	147 (73.5)	<0.001
1000-3000	89 (42.4)	37 (18.5)	
3000-5000	12 (5.7)	6 (3.0)	
>5000	2 (1.0)	10 (5.0)	
<b>Living status, n (%)</b>			
Village	42 (20)	1 (0.5)	<0.001
Town	66 (31.4)	6 (3.0)	
City	102 (48.6)	193 (96.5)	
SD: Standard deviation			

cancer selected yellow color that were associated with positive emotion, the most of the healthy young controls selected red color that were associated negative emotion. When the patients were divided into three groups according to status of cancer, the most of the patients who had no recurrence or residual disease chose yellow color. The most of the patients who had local residual disease and distant metastasis chose red and black color, respectively. These results were though to be related with the patients with cancer-free after a success treatment of cancer and positive emotion. Although, these patients had initially cancer-related fear (e.g., fear of death), after the success treatment they had positive emotion and were hopeful. On the other hand, the patients having local residual disease and distant metastasis had fear of death and were pessimistic. Similarly, when the patients were divided into three groups according to type of cancer, although the most of the patients with PC and BC selected yellow color, the most of the patients with LC selected black color. Although the most common cancers in women and men are respectively PC and BC, the most common cause of cancer death in both women and men is LC. The most of the patients with LC selected black color associated with negative emotion. This negative emotion may be due to that they had knowledge about the progression of

their disease. The progression and response of therapy in BC and PC are better than LC. So the patients with BC and PC in our study might be choosing yellow color associated with positive emotion.

#### Study Limitations

Our present study has some limitations, most important one was; there was not large number of patients, so we could not perform detailed statistical analysis in patients with PC, BC and LC. The other important limitation of our study was; we did not objectively assess the emotion of the patients by using relevant tools.

#### Conclusion

Overall, the findings of the presents study showed that although the patients with cancer chose the color (yellow) associated positive emotion as a response to the question "What is the color of cancer?", the healthy young participants chose the color (red) associated with negative emotion. However, the patients having progressive or aggressive cancer selected the colors (red and black) associated with negative emotion. Further large studies should be confirm our study and also objectively assess emotion of patients by using relevant tools. So these future studies will guide us to determine the psychological state of patients with cancer by using colors and to steer them to proper psychological support. Also basically may be a loadstar about the decoration of the cancer treatment clinics. As we mentioned above for these aims we need further broad participated studies.

#### Acknowledgments

We would like to thank Dr. Erol Ozan for his comments on an earlier version of the manuscript.

#### Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by the Celal Bayar University Local Ethics Committee (Approval number: 20478486-53), Informed Consent: Consent form was filled out by all participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

#### Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Volkan Tatlı, Oktay Üçer, Concept: Volkan Tatlı, Oktay Üçer, Talha Müezzinoğlu, Design: Volkan Tatlı, Talha Müezzinoğlu, Data Collection or Processing: Volkan Tatlı, Oktay Üçer, Analysis or Interpretation: Oktay Üçer, Literature Search: Volkan Tatlı, Oktay Üçer, Writing: Volkan Tatlı, Oktay Üçer.

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. Farag M. Can Aspirin and Cancer Prevention be Ageless Companions? *J Clin Diagn Res* 2015;9(1):XE01-XE03.
2. Trzaska-Sobczak M, Skoczyński S, Pierzchała W. Pulmonary function tests in the preoperative evaluation of lung cancer surgery candidates. A review of guidelines. *Kardiochir Torakochirurgia Pol* 2014;11:278-282.

Colors	Patient group n (%)	Control group n (%)
White	11 (5.2)	0 (0)
Red	38 (18.1)	78 (39.0)
Orange	5 (2.4)	8 (4.0)
Yellow	52 (24.8)	7 (3.5)
Green	28 (13.3)	5 (2.5)
Blue	21 (10.0)	6 (3.0)
Purple	15 (7.1)	29 (14.5)
Navy	9 (4.3)	8 (4.0)
Black	31 (14.8)	59 (29.5)

Colors	Type of cancer			Status of disease		
	Lung cancer n (%)	Prostate cancer n (%)	Breast cancer n (%)	Disease free n (%)	Local residue disease n (%)	Metastatic disease n (%)
White	0 (0)	1 (1.4)	10 (15.6)	10 (7.7)	0 (0)	1 (2.0)
Red	11 (15.3)	19 (25.7)	8 (12.5)	22 (16.9)	10 (32.3)	6 (12.2)
Orange	1 (1.4)	3 (4.1)	1 (1.6)	4 (3.1)	1 (3.2)	0 (0)
Yellow	7 (9.7)	20 (27.0)	25 (39.1)	43 (33.1)	5 (16.1)	4 (8.2)
Green	13 (18.1)	8 (10.8)	7 (10.9)	11 (8.5)	7 (2.6)	10 (20.4)
Blue	5 (6.9)	10 (13.5)	6 (9.4)	15 (11.5)	3 (9.7)	3 (6.1)
Purple	9 (12.5)	3 (4.1)	3 (4.7)	8 (6.2)	1 (3.2)	6 (12.2)
Navy	4 (5.6)	5 (6.8)	0 (0)	5 (3.8)	2 (6.5)	2 (4.1)
Black	22 (30.6)	5 (6.8)	4 (14.8)	12 (9.2)	2 (6.5)	17 (34.7)
Total	72 (100)	74 (100)	64 (100)	130 (100)	31 (100)	49 (100)



3. Tabayoyong W, Abouassaly R. Prostate Cancer Screening and the Associated Controversy. *Surg Clin North Am* 2015;95:1023-1039.
4. Hemphill M. A note on adults' color-emotion associations. *J Genet Psychol* 1996;157:275-280.
5. Meier BP, Robinson MD, Clore G L. Why good guys wear white. *Psychological Science* 2004;15:82-87.
6. Sutton TM, Altarriba J. Color associations to emotion and emotion-laden words: A collection of norms for stimulus construction and selection. *Behav Res Methods* 2016;48:686-728.
7. Moller AC, Elliot AJ, Maier MA. Basic hue-meaning associations. *Emotion* 2009;9:898-902.
8. Barre VP, Padmaja G, Saxena RK, Rana S. Impact of medical intervention on stress and quality of life in patients with cancer. *Indian J Palliat Care* 2015;21:203-208.
9. Kendall J, Glaze K, Oakland S, et al. What do 1281 distress screeners tell us about cancer patients in a community cancer center? *Psychooncology* 2011;20:594-600.



# Mesane Kanseri Erken Tanı ve Tedavisinde Toplumsal Farkındalık: Yaş ve Eğitim Düzeyinin Önemi

## Social Awareness on Early Diagnosis and Treatment of Bladder Cancer: Importance of Age and Education

Dr. Doğan Değer<sup>1</sup>, Dr. Öner Deniz Aslan<sup>2</sup>, Dr. Kaan Çömez<sup>1</sup>, Dr. Feyzullah Eren<sup>3</sup>, Dr. Sedik Adırbelli<sup>3</sup>, Dr. Güven Aslan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada mesane kanserinin erken tanısında toplumsal farkındalık açısından yapılan anketle toplumda mesane kanseri bilinirlik düzeyini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimize Mayıs 2016'da herhangi bir şikayet ile başvurmuş rastgele seçilen 100 hastaya anket çalışması yapılmıştır. Ankette mesane tümörünün ilk ve en sık semptomu olan hematüri üzerinde durulmuş ve bu konuda sorular ve önermeler kullanılmıştır.

**Bulgular:** Yüz hastanın 67'si (%66,7) erkek, 33'ü (%33,3) kadın hastaydı. Hastaların 36'sı (%36) 50 yaş altında, 64'ü (%64) 50 yaş ve üstüydü. Öğrenim düzeyi 40 (%40) hastada üniversite düzeyinde, 60 (%60) hastada lise ve altı olarak tespit edildi. Hastaların 27'sinde (%27) idrarda kanama şikayeti olmuş 67'sinde (%67) olmamıştı. Mesane kanserinin tanısında en önemli bulgu olan hematüri ile başvuran 27 hastanın 22'si (%81) erkek, 5'i (%19) kadındı. Hastaları 50 yaş sınırına göre 2 gruba ayırdık. Grup 1: 50 yaş altı, grup 2: 50 yaş ve üzeri olarak ayrıldı. Grup 2'deki hastaların grup 1'dekilere göre hemen başvuru oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Yine bu hastaların hematüri durumunda ürolojiye başvurma oranları ve tanıda mesane tümörü düşünme oranları daha yüksek saptandı; ama bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yaşa bağlı ayrılan gruplarda istenmesi gereken tetkikler açısından anlamlı fark saptanmadı. Hastaları öğrenim düzeyine göre 2 gruba daha ayırdık. Grup 3 üniversite mezunu olarak, grup 4 lise mezunu ve altı olarak düzenlendi. Doktora hemen başvuru oranında grup 4'te istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı. Bu hastaların hematüri durumunda ürolojiye başvurma oranları, tanıda mesane tümörü düşünme oranları ve istenmesi gereken tetkikler açısından anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Mesane kanserinin erken tanısında hematüri konusunda toplumda belli bir bilincin oluştuğu; ancak bunu yönetmede birçok sorunun olduğunu gözlemledik. Öğrenim seviyesine göre anlamlı fark

### Abstract

**Objective:** We aimed to evaluate the recognition level of bladder cancer in the society by conducting a survey with regards to social awareness in early diagnosis of bladder cancer in this study.

**Materials and Methods:** The survey was conducted on 100 randomly selected patients who were admitted to our clinic in May 2016 for any complaints. In the survey, the main focus was hematuria which is the first and the most common symptom of bladder cancer and questions and statements on this subject was used.

**Results:** Of 100 patients, 67 (66.7%) were male, and 33 (33.3%) were female. Thirty six of the patients were younger than 50 (36%), and 64 of them (64%) were 50 years and older. Education level of 40 (40%) patients was found to be university level, and 60 (60%) patients we high school graduates or lower. Twenty seven (27%) patients had complains about blood in the urine, while 67 (67%) of them had no such complaint. Of 27 patients that had complaint about hematuria, which is the most important symptom of bladder cancer 22 (81%) were male and 5 (19%) were female. We divided the patients into two groups based on 50 age limit. Group 1 included patients who were below 50, while the group 2 consisted of patients who were 50 years old and above. The rates of immediate consultation were determined to be significantly higher in group 2 than group 1. The rate of consulting urology department in the presence of hematuria, and the rates of considering the risk of bladder cancer as a possible diagnosis were higher in group 2, but the difference was not statistically significant. There was no significant difference found between the two groups who were separated by age in terms of required diagnostic tests. The patients were divided into two more groups based on their education level. Group 3 included patients of university graduates, and group 4 included patients with high school graduates or lower. The rates of immediate consultation were significantly higher in group 4. In the event of hematuria, there was no significant difference between the two groups in terms of consulting urology department, considering the risk of bladder cancer as a possible diagnosis, or required diagnostic tests.

olmaması; bu konuda toplumun her kesimine bilinçlendirme yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Mesane kanseri, epidemiyoloji, erken tanı, farkındalık

**Conclusion:** We observed that a certain level of awareness has been formed in the society regarding hematuria on early diagnosis of the bladder cancer; however, there are still some problems managing this issue. The absence of significant difference between the groups based on education level points out the significance of further actions to be taken to raise social awareness in whole community for this matter.

**Keywords:** Bladder cancer, epidemiology, early diagnosis, awareness

## Giriş

Mesane kanseri dünya genelinde yüksek insidansa sahip olması, gelişiminde çevresel faktörlerin önemli rol oynaması, tanı ve tedaviye yönelik harcamaların giderek artması ile önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Ülkemizde nüfus tabanlı kanser kayıt merkezi bulunan sekiz ilin verilerine dayanarak yapılan çalışmada, 2006 yılında mesane kanseri yaşa standardize insidans hızı erkeklerde yüz binde 19,6, kadınlarda yüz binde 2,5 olarak tahmin edilmiştir (1). Çalışmaya göre, erkeklerde en sık görülen üçüncü kanser türü olup, tüm kanserler içindeki payı %8,5'tur; kadınlarda ise 13. sırada yer almaktadır (1). Mesane kanseri erkeklerde kadınlara oranla 4 kat fazla görülmektedir (2,3). Bunda erkeklerde fazla olan sigara kullanımı sorumlu tutulmuştur ki sigara en önemli etiyolojik faktörlerden biridir (3). Mesane kanseri daha çok ileri yaşlarda görülmektedir. Yeni tanı alan hastaların yüzde 90'ı 60 yaş ve üstündedir. Mesane kanserine bağlı ölümler kansere bağlı ölümlerin en sık sebeplerinden biridir. Kanser hastalarının sağkalım süresinde tanı anındaki evresi çok önemlidir. 1988-2001 verilerine göre mesane kanserinin beş yıllık sağkalım hızı tanı evresi sıfır (in-situ) olan hastalarda %98, evre I'de %88, evre II'de %63, evre III'te %46 ve evre IV'te %15 olarak hesaplanmıştır (4). Mesane kanserinin sıklığı, mortalitesi dikkate alınarak bu çalışmada mesane kanserinin erken tanısında toplumsal farkındalık açısından yapılan anketle toplumda mesane kanseri bilinirlik düzeyini değerlendirmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı polikliniğine Mayıs 2016'da herhangi bir şikayet ile başvurmuş

rastgele seçilen 100 hastaya anket çalışması yapılmıştır. Ankette mesane tümörünün ilk ve en sık semptomu olan hematüri üzerinde durulmuş ve bu konuda sorular ve önermeler kullanılmıştır (Tablo 1). Çalışmaya katılan tüm hastalar bilgilendirilmiş olup ve onamları alındıktan sonra anket gerçekleştirilmiştir. Ayrıca etik kurul onayı alınmamıştır.

Hastalar 50 yaş sınırına göre 2 gruba ayrıldı. Grup 1: 50 yaş altı, grup 2: 50 yaş ve üzeri olarak ayrıldı. Bu hastaların hematüri durumunda ürolojiye başvurma oranları ve tanıda mesane tümörü düşünme oranları gibi sorulara verdiği yanıtlar karşılaştırıldı. Ek olarak hastaları öğrenim düzeyine göre 2 gruba ayırdık. Grup 3 üniversite mezunu olarak, grup 4 lise ve altı olarak düzenlendi. Doktora hemen başvuru oranı, hematüri durumunda ürolojiye başvurma oranları, tanıda mesane tümörü düşünme oranları ve istenmesi gereken tetkikler karşılaştırıldı.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 20 programı aracılığı ile yapıldı. İki grup arasında anket sorularının cevapların karşılaştırılmasında t-test kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Mayıs 2016 tarihinde üroloji kliniğine başvuran 100 hastanın 67'si (%66,7) erkek, 33'ü (%33,3) kadın hastaydı. Hastaların 36'sı (%36) 50 yaş altında, 64'ü (%64) 50 yaş ve üstüydü. Öğrenim düzeyi 40 (%40) hastada üniversite düzeyinde, 60 (%60) hastada lise ve altı olarak tespit edildi. Hastaların 27'sinde (%27) idrarda kanama şikayeti olmuş, 67'sinde (%67) olmamış. Mesane kanserinin tanısında en önemli bulgu olan hematüri ile başvuran 27 hastanın 22'si (%81) erkek, 5'i (%19) kadındı.

Tablo 1. Anket soruları						
Yaşınız						
20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90
Öğrenim durumunuz						
İlkokul		Ortaokul	Lise		Üniversite	
İdrarınızda hiç kan gördünüz mü?						
Evet			Hayır			
İdrarda kan görülmesi durumunda ne zaman doktora başvurulmalıdır?						
Hemen		Tekrarlarsa	Ağrı varsa	Gerek yok		
İdrarda kan görülmesi durumunda hangi uzmanlık alanına başvuru yapılmalıdır?						
Üroloji	Dahiliye	Nefroloji	Genel cerrahi		Diğer	
İdrarda kan görülmesi öncelikle hangi hastalıkları aklınıza getiriyor?						
Böbrek taşı	Kum dökme		Mesane kanseri	İdrar yolu iltihabı	Aspirin kullanımına bağlı	
Mesane kanseri teşhisi için hangi tahlillerin yapılması sizce yararlı olur?						
İdrar tahlili	Tomografi	PET	Ultrasonografi		Sistoskopi	
PET: Pozitron emisyon tomografisi						

Bu hastaların 8'i (%29) 50 yaş altı, 19'u (%71) 50 yaş ve üstü olarak tespit edildi. Hastaların; öğrenim düzeyi, hematüri olması durumunda ne zaman doktora başvurmaları gerektiği, hematüri durumunda hangi uzmanlık grubuna başvuracakları, hematüri durumunda hangi hastalıkları düşündükleri ve mesane kanseri teşhisinde hangi tahlillerin yapılması gerektiğini düşündükleri sorularının cevapları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 3'te hastaları 50 yaş sınırına göre 2 gruba ayırdık. Grup 1: 50 yaş altı, grup 2: 50 yaş ve üzeri olarak ayrıldı. Grup 2'deki hastaların grup 1'dekilere göre hemen başvuru oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Yine bu hastaların hematüri durumunda ürolojiye başvurma oranları ve tanıda mesane tümörü düşünme oranları daha yüksek saptandı ama bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yaşa bağlı ayrılan gruplarda istenmesi gereken tetkikler hakkındaki görüşler açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4'te hastaları öğrenim düzeyine göre 2 gruba ayırdık. Grup 3 üniversite mezunu olarak, grup 4 lise ve altı olarak düzenlendi. Doktora hemen başvuru oranında grup 2'de istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı. Bu hastaların hematüri durumunda ürolojiye başvurma oranları, tanıda mesane tümörü düşünme oranları ve istenmesi gereken tetkikler hakkındaki görüşler açısından anlamlı fark saptanmadı.

## Tartışma

Hematüri mesane kanserinin en sık görülen bulgusudur. Patagmonomik olarak ağrısız, tekrarlayan ve ara ara pıhtılı özellikle hematüri mesane kanserinde görülür (5). Ancak hematüri daha birçok hastalıkta karşımıza çıkabilir. Yan ağrısı ve dizürik semptomlara eşlik eden hematüri böbrek taşı ve kum dökmede, ateş ve urgency semptomlarına eşlik eden hematüri idrar yolu iltihabında, ilaca bağlı hematüri de aspirin kullanımına bağlı olarak görülebilir (6). Hematüri genel popülasyonda yaygın bir bulgudur, genelde mesane kanseri ile ilişkili değildir. Popülasyon temelli tarama testleri için >50 yaş, hematüri, erkeklerde %16-24 rapor edilmiştir. Mesane kanserlerinin %32'sinde ise hematüri saptanmamıştır (7). Sıklıkla geçici olan hematüriyi tanımlayan bir tarama çalışmasında; hematüri kliniğine sevk edilen ortalama yaşı 58 olan 1930 hastayı içeren bir serinin %12'sinde mesane kanseri ve %0,7'sinde böbreği de içeren üst üriner sistemde tümör saptanmış (8). Diğer taraftan geçici hematüri yaygındır ve genç olgularda neredeyse daima iyi huyludur ve sıklıkla bir neden saptanamaz (5).

Mesane kanseri ve buna bağlı oluşan hematüri erkeklerde 4 kat daha fazla görülür. Bu durumdan erkeklerde artmış sigara kullanımı sorumlu tutulmuştur. Türkiye İstatistik Kurumu'nun

**Tablo 2. Anket sorularına verilen cevapların dağılımı**

Öğrenim durumunuz				
İlkokul 23 (%23)	Ortaokul 16 (%16)	Lise 20 (%20)	Üniversite 40 (%40)	
İdrarda kan görülmesi durumunda ne zaman doktora başvurulmalıdır?				
Hemen 76 (%76)	Tekrarlarsa 16 (%16)	Ağrı varsa 5 (%5)	Gerek yok 3 (%3)	
İdrarda kan görülmesi durumunda hangi uzmanlık alanına başvuru yapılmalıdır?				
Üroloji 85 (%85)	Dahiliye 5 (%5)	Nefroloji 5 (%5)	Genel cerrahi 2 (%2)	Diğer 4 (%4)
İdrarda kan görülmesi öncelikle hangi hastalıkları aklınıza getiriyor?				
Böbrek taşı 20 (%20)	Kum dökme 21 (%21)	Mesane kanseri 22 (%22)	İdrar yolu iltihabı 33 (%33)	Aspirin kullanımına bağlı 3 (%3)
Mesane kanseri teşhisi için hangi tahlillerin yapılması sizce yararlı olur?				
İdrar tahlili 28 (%28)	İdrar tahlili + ultrasonografi 12 (%12)	PET + idrar tahlili + ultrasonografi + sistoskopi + tomografi 8 (%8)	Sistoskopi 6 (%6)	İdrar tahlili + tomografi 6 (%6)
PET: Pozitron emisyon tomografisi				

**Tablo 3. Yaşa Göre Analiz**

	Grup 1	Grup 2	p
Hemen başvuru	23	53	0,02
Ürolojiye başvuru	28	57	0,08
Mesane tümörü düşünme	4	18	0,04
Gerekli tetkik	22	36	0,70

**Tablo 4. Öğrenim Düzeyine Göre Analiz**

	Grup 3	Grup 4	p
Hemen başvuru	26	50	0,02
Üroloji	34	51	0,8
Mesane tümörü	5	17	0,5
Gerekli tetkik	18	40	0,2

2006 yılında yaptığı araştırmaya göre 18 yaş üstü erkeklerde %51 kadınlarda %17 olarak saptanmıştır (9). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hematüri nedeniyle başvuran hastaların %81'i erkekti.

Genç hastalarda görülen mesane kanserinin evre, ilerleme ve tekrarlanma açısından 40 yaş üzerinde saptanan mesane kanserine göre daha iyi seyirli olup olmadığını irdeleyen farklı sonuçlar ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (10,11,12,13). Bir çalışmada 45 yaşından genç mesane kanseri hastalarını sundukları serilerinde mesane kanserinin genç hastalarda daha iyi seyirli ve düşük grade ve evrede karşımıza çıktığı gösterilmektedir (14). Bazı çalışmacılar ise genç ve yaşlı mesane kanserli hastaları karşılaştırdıklarında her iki grubun da benzer klinik davranış gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (15). Çalışmamızda 50 yaş üstü popülasyonda genç popülasyona göre hematüri olduğunda hemen başvuru, ürolojiye başvuru ve tanıda mesane kanseri düşünme oranında anlamlı fark saptandı. Bu sonuç mesane kanserinde erken tanınım 50 yaş üstü popülasyonda daha etkin yapılabileceğini göstermektedir. Ancak birçok kanser gibi mesane kanserinin de erken tanısı 50 yaş altına dayanmaktadır. Bu yüzden toplumsal farkındalık için 50 yaş altı popülasyona yönelik çalışmalar artırılmalıdır.

Mesane kanseri, tanıdan ölüme kadar geçen sürede ürolojik kanserler içinde en yüksek maliyetli olanıdır. Bunun sebebi kasa invaze mesane kanserinde uygulanan sistektomi ve kemoterapinin ücretlerinin yüksekliğidir (16). Erken tanı invazyonu, metastazi ve hastalığa bağlı ölüm oranını azaltır. Genel popülasyon taraması bağlamında iki geniş tabanlı çalışma vardır. Messing ve ark. (17), 50 yaş üstü 1575 olguyu evde 14 gün boyunca hematüri çubukları ile test etmiş, 9 ay sonra hematüri olmadan testi tekrarlamıştır. İki yüz seksen üç hastada pozitif sonuç sistoskopi ile değerlendirilmiş, 21 olguda (%1,3) mesane kanseri saptanmış, bir olgu ise kasa invaze bulunmuştur. Tanıdaki evreler ve yaşam süreleri, Wisconsin kayıt sistemindeki (n=509) taranamamış yeni mesane kanserli hastalar ile kıyaslanmıştır. Taranmış erkeklerde, taranamamışlara nazaran daha az kasa invaze kanser saptanmıştır (%4,8-%23,5). Bu hastaların hastalığa bağlı mortalitesi daha düşüktür ve taramada bulunmuş mesane kanserli hastaların hiçbiri bu sebepten ölmemiştir. Taranmamış erkeklerde ise bu oran %20,4 bulunmuştur (17). Çalışmamızda hastaların %76'sının hematüri olduğu anda %16'sının tekrarlayınca doktora başvurması, mesane kanserinin erken evrede yakalanması için yeterli görünmektedir. Hastaların %85'inin ve hematürisi olanların %86'sının üroloji bölümüne başvurması bu konuda yeterli bilincin oluştuğunu göstermektedir.

Maliyet-etkinliği değerlendirmek zordur, hastalık prevalansı ve tarama test parametreleri değişkendir (18). Belirli insidans oranı güncel tarama yaklaşımları ile uygulanmamıştır. Sistoskopiler yaygın tarama için uygun olmasa da, çok küçük yüksek risk gruplarında sistematik uygulanırsa kullanışlı olabilir. Mesane kanserinde tarama için veriler sınırlıdır (19). Bu yüzden mesane kanserinde maliyet etkinlik ancak toplumsal farkındalık oluşturularak iyileştirilebilir. Eğitim seviyesine göre yapılan karşılaştırmada sadece doktora başvuru oranında anlamlı fark saptandı. Bu da hematüri için yapılacak bilinçlendirmenin toplumun her kesimine yapılması gereksinimi ortaya koymaktadır. Hastaların yüzde 33'ü hematüri durumunda idrar yolu iltihabı düşünmekteydi ve yüzde 28'i sadece idrar

tahlilinin tanı için yeterli olduğunu düşünmekteydi. İdrar yolu iltihabı ile başvuran hastaların ancak %20-30'unda hematüri görülmektedir. Hastaların yalnızca %6'sı hematüri durumunda sistoskopi yapılması gerektiğini düşünmekteydi. Büyük kısmı mesane tümörü için altın standart tanı yöntemi olan sistoskopi yerine; pozitron emisyon tomografisi, tomografi, ultrason gibi görüntüleme yöntemlerini tercih etti.

#### **Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Ankete katılan kişi sayısı azdır. Ankete verilen cevaplar hastane ortamında olduğu için farklı sonuçlar doğurabilir. Hastaneye başvuran hastaların içinde mesane rahatsızlığı olanlar olabilir; bu da sonuçları etkileyebilir. Ayrıca hastaneye başvuran kişilerin cevapları genel popülasyona genelleme yapılamaz. Bununla birlikte çalışmanın sonuçları bakımından özellikle eğitim seviyesinin bilgi düzeyini etkilemediği gibi çarpıcı sonuçlar toplum sağlığı, bilgilendirme ve sağlık eğitimi yönünden neleri yapmamız gerektiği konusunda önemli ipuçları vermektedir. Dolayısıyla özellikle ülkemiz açısından tıp literatürüne önemli bir katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

#### **Sonuç**

Mesane kanserinin erken tanısında toplumsal farkındalık açısından yapılan ankette hematüri konusunda toplumda belli bir bilincin oluştuğu ancak bunu yönetmede birçok sorunun olduğunu gözlemledik. Öğrenim seviyesine göre anlamlı fark olmaması; bu konuda toplumun her kesimine bilinçlendirme yapılması gerekliliğini ortaya koydu. Geç evrede tanı konulan mesane tümörünün sağlık harcamaları bakımından büyük bir yük oluşturduğu bilinmektedir. Ayrıca hastalığın evresine göre beklenen yaşam süresinde dramatik bir azalma olmaktadır. Bu nedenle hematüri, özellikle ileri yaş, aile öyküsü ve endemik bölgelerde ciddiye alınmalı, bu konuda toplumsal bilinç her kesimde artırılmalıdır.

#### **Etik**

Etik Kurul Onayı: Etik Kurul onayına gerek duyulmamıştır, Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

#### **Yazarlık Katkıları**

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Güven Aslan, Konsept: Güven Aslan, Dizayn: Güven Aslan, Doğan Değer, Öner Deniz Aslan, Kaan Çömez, Veri Toplama veya İşleme: Feyzullah Eren, Sedik Adırbelli, Analiz veya Yorumlama: Güven Aslan, Doğan Değer, Öner Deniz Aslan, Kaan Çömez, Literatür Arama: Feyzullah Eren, Sedik Adırbelli, Yazan: Güven Aslan, Doğan Değer, Öner Deniz Aslan, Kaan Çömez.

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. Eser S, Yakut C, Özdemir R, et al. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. Asian Pac J Cancer Prev 2010;11:1731-1733.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No: 10. Lyon, France:



- International Agency for Research on Cancer; <http://globocan.iarc.fr>, 2012.
3. Vikram R, Sandler CM, Ng CS. Imaging and staging of transitional cell carcinoma: Part 1, lower urinary tract. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:1481-1488.
  4. National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology and End Results. <http://seer.cancer.gov/>, 2012.
  5. Chou R, Dana T. Screening adults for bladder cancer: a review of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2010;153:461-468.
  6. Davis R, Jones JS, Barocas DA, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *J Urol* 2012;188(6 Suppl):2473-2481.
  7. Konety B, Lotan Y. Urothelial bladder cancer: biomarkers for detection and screening. *BJU Int* 2008;102:1234-1241.
  8. Khadra, MH, Pickard, RS, Charlton, M, et al. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol* 2000;163:524-527.
  9. T.C.Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye Raporu 2010. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 2010;803:16.
  10. Johnson DE, Hillis S. Carcinoma of the bladder in patients less than 40 years old. *J Urol* 1978;120:172-173.
  11. Wan J, Grossman HB. Bladder carcinoma in patients age 40 years or younger. *Cancer* 1989;64:178-181.
  12. Kutarski PW, Padwell A. Transitional cell carcinoma of the bladder in young adults. *Br J Urol* 1993;72:749-755.
  13. Kurz KR, Pitts WR, Vaughan ED Jr. The natural history of patients less than 40 years old with bladder tumors. *J Urol* 1987;137:395-397.
  14. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001;2:533-543.
  15. Millan Rodriguez F, Toniolo GC, Bayarri JS, et al. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol* 2000;163:73-78.
  16. Botteman MF, Pashos CL, Redaelli A, et al. The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature. *Pharmacoeconomics* 2003;21:1315-1330.
  17. Messing EM, Madeb R, Young T, et al. Long-term outcome of hematuria home screening for bladder cancer in men. *Cancer* 2006;107:2173-2179.
  18. Lotan Y, Svatek RS, Sagalowsky AI. Should we screen for bladder cancer in a high-risk population?: A cost per life-year saved analysis. *Cancer* 2006;107:982-990.
  19. Mcnaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, Caubet JF, et al. Psychological effects of a suspicious prostate cancer screening test followed by a benign biopsy result. *Am J Med* 2004;117:719-725.



# Epigenetik Değişiklikler ve Mesane Kanseri Arasındaki İlişki

## The Relationship between Bladder Cancer and Epigenetic Alterations

Dr. Ata Özen, Dr. Ali Ülgen, Dr. Cavit Can

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

### Öz

Mesane tümörleri üriner sistemin en sık görülen kanserlerinden olup olguların yaklaşık %70'i düşük dereceli ve kasa invaze olmayan tümörlerdir. Mesane kanseri gibi heterojen bir yapıya sahip tümörlerde histolojik göstergelerdeki yetersizlik nedeniyle, araştırmacılar genetik ve moleküler belirteçlere yönelmişlerdir. Ayrıca kanser biyolojisinde epigenetik değişikliklerin rolünün diğer hücrel değişikliklere göre daha fazla rol oynadığı da gösterilmiştir. Epigenetik değişiklikler DNA metilasyonu, mikro RNA regülasyonu ve histon modifikasyonu olmak üzere üç ana başlık altında incelenir. Literatürde birçok epigenetik değişikliğin hastalığın erken tanısı, progresyonu ve hasta prognozu, tümör rekürrensi, erken relaps, ileri patolojik evre, hastalığa spesifik sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Epigenetik değişikliklerin anlaşılması ile gelecekte hastalarla ilgili daha iyi sonuçlar elde edilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Mesane kanseri, epigenetik, tanı, prognoz

### Abstract

Bladder cancer is one of the most common cancers of urinary system and approximately 70% of the cases are low grade and non-muscle invasive. Because of the histological indicator inadequacy of heterogeneous tumors like bladder cancer, researchers tend to look into genetic and molecular markers. Furthermore, role of epigenetic changes in cancer biology to be more distinctive than other cellular changes was shown. Epigenetic changes include 3 main titles; DNA methylation, micro RNA regulation and histone modification. In the literature, many epigenetic changes were found to be associated with early detection of the disease, progression, patient prognosis, tumor recurrence, early relapse, higher pathologic stage, disease-specific survival. With the understanding of epigenetic changes better patient outcomes will be achieved in the future.

**Keywords:** Bladder cancer, epigenetic, diagnosis, prognosis

### Giriş

Mesane tümörleri üriner sistemin en sık görülen kanserlerinden olup kadınlarda tüm malign tümörlerin %2-3'ünü, erkeklerde ise %6-8'ini oluşturur. Erkeklerde kadınlardan 4 kat fazla ve en sık 6 ve 7. dekatlarda görülür (1). Mesane tümörlerinin, %90'dan fazlası değişici epitel hücreli karsinomdur ve olguların yaklaşık %70'i düşük dereceli ve kasa invaze olmayan tümörlerdir (2). Onkolojide düşük ve yüksek riskli hastaların tanımlanması en önemli sorundur. Hastalığı, progresyondan ve mortaliteden korumak amacıyla agresif yöntemlerle zamanında tedavisi ne kadar önemliyse, gereksiz rezeksiyon ve ilaç uygulamaları, bunların olası yan etkileri ve komplikasyonları gibi işlemlerle hayat kalitesini bozmamak ve ekonomik yükü artırmamak da bir o kadar önemlidir. Günümüzde kas invaziv olmayan mesane tümörlü hastaların takibi halen aralıklı olarak sistoskopi ile yapılmaktadır. Sistoskopinin invaziv bir işlem olması nedeniyle non-invaziv tanı yöntemleri üzerine araştırmalar devam etmektedir. Yine mesane tümörünün doğal seyrini öngörmeye tümörün histolojik tipi, evresi ve farklılaşma derecesi, hemen tüm malignitelere olduğu gibi doğal seyre doğrudan etki eden faktörlerdir. Ancak,

mesane kanseri gibi, heterojen bir yapıya sahip tümörlerde klasik belirteçlerle doğal seyri öngörebilmek yeterli olmayabilir. Tümörün erken tanısı, rekürrens ve progresyon gelişebilecek risk grubundaki hastaların belirlenmesi günümüzde klasik metotlar olan sitoloji, histopatoloji, tümör nod metastaz evrelemesi ile tam olarak belirlenmemektedir. Bu yüzden araştırmacılar doğal seyri öngörebilmek için ve hastalığın non-invaziv metotlarla takibini yapabilmek için genetik ve moleküler belirteçlere yönelmişlerdir.

Kanser hücrelerini, normal hücreden ayıran temel özellikler; apoptotik mekanizmalardan kurtulma yeteneği, kanser hücrelerinin kendisine yönelik gelişme sinyalleri sağlayabilmesi ve gelişimi önleyici sinyallere karşı duyarsız olması, anjiyogenetik kapasite, sınırsız çoğalma gücü, doku invazyonu ve metastaz yapabilme becerisi olarak sayılabilir. Bu şekilde değerlendirildiğinde tümör oluşumu, karsinogenik olayları başlatacak kromozomal değişimler, hücre döngüsü ve apoptotik sürecin bozulmasına bağlı tümör proliferasyonu ve metastaz olarak ifade edilebilir. Mesane tümöründe de olduğu gibi tümörlerin büyük çoğunluğu bazı genetik ve epigenetik değişikliklerin etkilediği proto-

onkojenlerdeki aktivasyon ya da tümör süpresör genlerdeki inaktivasyon sonucu ortaya çıkmaktadır (3).

Ürotelyal karsinomların genetik özelliklerine bakıldığında iki ayrı yolak dikkati çekmektedir. Papiller lezyonlar hiperplazik ürotelyumdan köken alırken, invaziv tümörler ise displazik ürotelyumdan gelişmektedir. Papiller tümörler RAF/MEK/ERK ve PIK3CA yolağındaki genlerin değişimi ile ilgilidir (örneğin; FGFR3). Non-papiller invaziv tümörler ise p53 ve pRb yolağındaki değişimlerle oluşur. Her iki yolağın da başlangıcında 9. kromozomda değişimler olduğu düşünülmektedir (4). Çok sayıda kromozomal değişiklik tanımlanmıştır. Özellikle 9. kromozomdaki kayıplar hem yüzeysel hem de invaziv tümörlerde gösterilmişken 3p, 5p ve 17p'deki kayıplar sadece invaziv tümörlerde tanımlanmıştır (5). Ancak kromozomlarda kayıp olmadan da bazı genlerin aktivasyonu ya da süpresyonu ile tümör gelişimi arasında ilişki saptanmıştır. Ayrıca klasik genetik çalışmalar ile monozigotik ikizlerde ve klonlanan hayvan çalışmalarında farklı fenotiplerin ortaya çıkması ya da hastalıklara yatkınlığın farklı olması açıklanamamaktadır. Bu duruma epigenetik süreçlerin genomda bazı genlerin aktivitesini baskılayarak neden olabileceği düşünülmektedir (6).

#### Epigenetik

DNA dizi değişikliği olmadan mayotik ve/veya mitotik olarak kalıtılabilen gen aktivitesindeki değişiklikler epigenetik olarak tanımlanmıştır. Kansere gelişimindeki tek faktörün gen bütünlüğünün bozulmuş olmasından kaynaklanmadığı günümüzde bilinmektedir. Ayrıca kanser biyolojisinde epigenetik değişikliklerin rolünün diğer hücrel değişikliklere göre daha fazla rol oynadığı da gösterilmiştir. Genin düzenleyici bölgesinde meydana gelen patolojik epigenetik değişiklikler de gen fonksiyonunda bozulmaya yol açarak kansere gelişimine yol açmaktadır. Büyüme düzenleyici genlerin aktivasyonu ve tümör süpresör genlerin baskılanması genetik değişikliklerin etkilerini taklit ederek kansere gelişiminde rol oynar (7,8).

Epigenetik, DNA metilasyonu, mikro RNA regülasyonu ve histon modifikasyonu olmak üzere üç ana başlık altında incelenir (9,10).

#### DNA Metilasyonu (Hipermetilasyon ve Hipometilasyon)

Epigenetik değişiklikler içinde en bilineni ve üzerinde en çok çalışma yapılanı DNA metilasyonudur (9,10). Metil vericisi olarak S-adenozil methioninin kullanıldığı DNA metiltransferaz (DNMT) enzimi tarafından katalize edilen ve sonucunda 5-metilsitozinin olduğu bir reaksiyondur (11,12). Memelilerde 4 farklı DNMT enzimi (DNMT1, DNMT3A, DNMT3B, DNMT3L) bilinmektedir ve kansere gelişiminde en önemli olanı DNMT1'dir (13). Metilasyon genellikle sitozini takip eden guanin nükleotidlerinin bulunduğu konsantre DNA içindeki kümelenmiş CpG adacıklarında meydana gelir. İnsan geninin 5' ucunda bulunan ve promoter bölge denilen alan (düzenleyici) unmetile durumda iken gen aktiftir ve ekspresyona izin verir (11,12). Tümör süpresör genlerde görülen bu değişiklik genin inaktif hale geçmesine yol açar. İnaktivasyon hücre çoğalması sonucunda ortaya çıkan yeni jenerasyon hücrelerde de devam eder. Bu epigenetik değişiklik, gen baskılanmasına yol açan diğer nedenlerden olan mutasyon veya delesyona alternatif bir yolak olarak karşımıza çıkar. Fizyolojik hipermetilasyona örnek olarak kadınlarda X kromozomunun sessiz kopyası örnek verilebilir (14,15). DNA promoter metilasyonunun transkripsiyonu

nasıl engellediği net olarak bilinmemektedir. Direkt olarak promoter bölge yakınında ya da içinde bulunan transkripsiyon aktivatörlerinin oluşumunu engelleyerek veya indirekt olarak metilsitozin bağlayan proteinleri artırarak transkripsiyonu engellediği düşünülmektedir. Sitozin bağlayıcı proteinler DNMT ve histon deasetilazları içeren büyük protein kompleksleridir ve kromatin konformasyonunda değişikliğe yol açarak gen transkripsiyonunu engellerler (14,16,17,18).

DNA metilasyonu çeşitli hücrel olaylarda kritik öneme sahiptir ve bu değişiklikler lokal ve global olarak kansere gelişiminde rol oynar (16,19). Bu hücrel olayların doğal seyri epigenetik değişikliklere ve derecesine bağlıdır. DNA'nın hipermetilasyonu gende istenmeyen suskunluğa yol açarken, hipometilasyonu onkojenlerin aktivasyonuna ve genetik dayanıksızlığa neden olur (8,19,20). DNA'ya bağlı metil gruplarını uzaklaştıran enzimler demetilaz enzimleridir. Hipermetilasyona benzer şekilde hipometilasyon da kansere riski ile ilişkilidir (10). DNA'daki metilasyon değişikliklerine neden olan mekanizma halen bilinmemekle birlikte birçok çalışmada metilasyon değişikliklerinin karsinogenezin erken safhalarında ortaya çıktığı ve bunun kansere gelişimindeki ilk ortaya çıkan yıkıcı mekanizmalardan olduğu gösterilmiştir (19,21).

Metilasyonun diğer moleküler biyomarkere göre avantajları da şöyle sıralanabilir. Birincisi kanserli DNA'daki metilasyon değişikliği birkaç seçilmiş DNA lokusunda meydana gelmektedir ve bu bütün epigenomun durumunu yansıtmaktadır. İkincisi hipermetilasyon her zaman aynı genomik bölgede oluşmaktadır bu yüzden tespiti kolaydır. Üçüncüsü ise hipermetilasyon DNA'dan çalışılabilirdiği için RNA kullanımı ve immünohistokimyasal tekniklerin zorluklarından kaçınılmış olur (22).

#### Histon Modifikasyonları ve Kromatinin Yeniden Şekillenmesi (Remodeling)

Kromatinin en küçük yapı birimi olan nükleozom, DNA çift sarmalı tarafından sarılmış ve histon proteinlerinden oluşan bir kompleksdir. Her nükleozom 8 histon molekülü barındırır. Bunlar her birinden ikişer tane olmak üzere H2A, H2B, H3 ve H4'tür. Bu biyomoleküller DNA'yı fiziksel etkilerden korumanın yanında transkripsiyonel düzenlemede, onarım ve replikasyonda önemli etkiye sahiptirler (23,24,25). Histonlar ve DNA molekülü genlerin aktivasyonunda ya da baskılanmasında düzenleyici rol oynarlar. Böylelikle sentezlenen ya da sentezlenmeyen proteinler diğer genlerin aktivasyonuna ya da baskılanmasına yol açarak zincir reaksiyon etkisi oluştururlar. Histon kuyrukları DNA'ya doğru çıkıntı yaparak transkripsiyon sonrası biyokimyasal değişiklikleri etkinleştiren (asetilasyon, glikozilasyon, fosforilasyon gibi) ve spesifik aminoasitler aracılığıyla transkripsiyonel ve yapısal değişikliklere yol açan bir histon koduna sahiptir. En iyi bilinen histon modifikasyonu asetilasyondur. Asetilasyon histonların DNA'ya afinitesini azaltır ve kromatin konformasyonunun açılmasına ve metilasyonuna neden olur. Bunun sonucunda bazı spesifik aminoasitlerin etkisiyle transkripsiyon baskılanır veya aktive edilir. Transkripsiyonun aktivasyonu histon 3 molekülündeki 4, 36 ve 79. lizinin metilasyonu sonucu ortaya çıkarken, baskılanması ise histon 3'ün 9 ve 27. lizini ile histon 4'ün 20. lizininin metilasyonu sonucu ortaya çıkar. Histon modifikasyonları, histon asetiltransferaz, deasetilaz, metiltransferaz, demetilaz gibi değişik substratlara spesifik bir grup enzim tarafından düzenlenir (23,24,25). Histon modifikasyonları genomik imprintingde,

embriyonik kök hücrelerin gelişiminde ve değişiminde rol oynar (23,26). Malign hücrelerde genom genelinde histon değişiklikleri haritalanmıştır; ancak günümüzde tümör gelişimindeki etkisi DNA metilasyonuna göre daha az aydınlatılabilmektedir (6,19).

#### **MicroRNA Regülasyonu**

MicroRNA'lar 25 nükleotidden oluşan, nükleusta sentezlenip sitoplazmaya salınan mRNA'lara bağlanıp ekspresyonunun değişimine yol açan küçük biyomoleküllerdir (27,28). Her bir mikroRNA pek çok mRNA'yı etkileyebildiği gibi her bir mRNA da pek çok mikroRNA'nın etkisi altındadır (29).

Tümör hücrelerinde mikroRNA disregülasyonu görülebilir ve sonucunda hücrede diferansiyasyon ve proliferasyon ortaya çıkar. MikroRNA salınımı fazla olduğunda onkojenlere benzer bir etki ortaya çıkarken, salınımı azaldığında tümör süpresör genlerin etkisini taklit eder (27,28). Kanser gelişimindeki rolleri hedef genlerine bağlıdır. MikroRNA salınımındaki değişiklikler transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunda değişikliğe yol açarak karsinogenezde rol oynar (27,28,30). Ayrıca mikroRNA'ların diğer hedef noktaları da post-transkripsiyonel enzimler, DNA metilasyonu ile ilgili genler, histon modifikasyonlarını düzenleyici genlerdir. Bu başlıca epigenetik mekanizmaların birbirleriyle olan karmaşık ilişkilerini de göstermektedir (27,28).

#### **Mesane Tümörü Tanısında Epigenetik Belirteçlerin Rolü**

Mesane tümörünün tanısında epigenetik yöntemlerin kullanımı üzerine umut verici çalışmalar yapılmaktadır. Bu yöntemlerin sistoskopi gibi invaziv yöntemleri azaltılabileceği düşünülmektedir. Çünkü DNA analizleri, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile kolaylıkla yapılabilen ve genetik anormallikler ortaya çıkarılabilmektedir (31). En iyi bilinen yöntem metilasyon varlığını ya da yokluğunu gösteren metilasyon spesifik PCR'dir. Bu yöntemle çok az miktardaki DNA örneklerinden çeşitli belirteçlere bakılabilmekte ve DNA materyali mesane tümürlü hastaların idrarından tespit edilebilmektedir (32). Ancak tek bir gen üzerinden yapılan çalışmalarda yeterli başarı sağlanamadığından genellikle birkaç genden oluşan gen panelleri üzerinde durulmuştur.

Özellikle mesane tümürlü hastaların idrar örneklerinde TWIST-1 ve NID-2 hipermetilasyonun sitolojiyle karşılaştırıldığı çalışmada oldukça etkileyici sonuçlara ulaşılmıştır. Dört yüz doksan altı mesane tümürlü hastanın idrar örneklerinin incelendiği çalışmada erken evredeki tümörlerde bile bu iki genin sıklıkla metile olduğu görülmüştür. Duyarlılığı %90 olarak bulunmuş ve sitolojinin duyarlılığı ile (%48) karşılaştırıldığında oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Yine özgüllüğü de sitolojiyle karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur (%93-%96). Çalışma sonucunda bu iki gen ile mesane tümörünün tanısının %90'ın üzerinde özgüllük ve duyarlılık ile non-invaziv olarak konulabileceği belirtilmiştir (33).

Chung ve ark.'nın (34) çalışmasında ise idrardan çalışılan 2 gen grubu bildirilmiştir. İlk gruptaki MYO3A, CA10, NKX6-2 ve DBC1 veya SOX11'in mesane kanserini saptamadaki duyarlılığı %81 ve özgüllüğü %97 iken MYO3A, CA10, NKX6-2 ve DBC1 veya PENK içeren ikinci grupta duyarlılığı %85, özgüllüğü %95 olarak bulunmuştur.

Mesane tümürlü hastaların idrar örneklerinde RAR $\beta$ , DAPK, E-cadherin ve p16 gen panelindeki genlerden en az birinin hipermetilasyonu %90,9 olarak saptanmıştır. Sitolojide ise

kanserli hücrelerin saptanma oranı %45,5 olarak bulunmuştur. Yine DAPK, E-cadherin ve p16'nın özgüllüğü %100 olarak saptanmıştır (35). Dulaimi ve ark. (36) mesane tümürlü hastaların idrar örneklerinde APC, RASSF1A ve p14ARF genleri ile yaptığı çalışmada da hipermetilasyonun tümörü tespitinde sitolojiye üstün olduğu vurgulanmıştır (%91-%50).

İdrar sedimentinden mesane kanserini doğru bir şekilde saptayan bir diğer gen paneli de GDF15, TMEFF2 ve VIM'dir. Bu panel ile idrar örneklerinde %90 özgüllük ile birlikte %94 duyarlılık saptanmış olup, mesane kanserini hem sağlıklı bireylerden hem de böbrek ve prostat kanseri hastalarından ayırt edebilmesi de avantajlarından birisi olarak değerlendirilmiştir. Bu yüzden idrar örneklerinde rutin mesane kanseri taraması için kolaylıkla kullanılabilirliği söylenmektedir (37).

Hipermetilasyona benzer şekilde DNA hipometilasyonu da artmış kanser riski ile ilişkilidir. DNA hipometilasyonu da mesane kanseri için potansiyel bir biyomarkerdir. LINE-1 geni bunlardan biridir. Ama bu epigenetik değişiklik ile mesane kanseri arasındaki ilişki tam net değildir ve DNA hipometilasyonunun daha çok tanı sonrası belirteç olarak yararlı olduğu gösterilmiştir (38).

Mesane kanserinin tanısında diğer epigenetik değişikliklerin etkisini gösteren çalışmalar daha azdır. MikroRNA değişikliklerinden olan mikroRNA-126 ve mikroRNA-182'nin idrar seviyelerinin mesane kanserini %82 özgüllük ve %72 duyarlılık ile belirlediği gösterilmiştir (39). MikroRNA-141'in malign doku örneklerinin %91'inde up-regüle olurken mikroRNA-200c ve mikroRNA-30b'nin sırasıyla %79 ve %64 aşırı eksprese edildiği bildirilmiştir (40). Yine mesane kanseri dokularında normal dokulara göre histon modifikasyonlarından olan EZH2 ve LSD1 ekspresyonunun anlamlı derecede artmış olduğu bulunmuş ancak bunun idrar örneklerindeki doğrulaması yapılamamıştır (41,42).

Çeşitli gen panelleri ile çalışmalar mesane tümörünün idrar örneklerinde, yıkama sıvılarında non-invaziv olarak tespit edilebilmesi için devam etmektedir. Duyarlılık ve özgüllük bakımından en iyi gen panellerinin oluşturulması amaçlanmaktadır.

#### **Epigenetik Belirteçlerin Prognostik Önemi**

Son dönemde yapılan çalışmalar epigenetik değişikliklerin hastalığın prognozu üzerine de etkisi olabileceğini göstermektedir. RUNX-3 metilasyonun tümör oluşumunda ve hatta sigara içiminde semptomlar ortaya çıkmadan önce risk altındaki popülasyonu belirlediği öne sürülmüştür (43). RUNX-3 metilasyonuna bağlı inaktivasyonun kanser için 100 kat artmış risk oluşturduğu bildirilmiştir. Ayrıca tümörün evresi, rekürrens ve progresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (44). Başka bir çalışmada TIMP-3 metilasyonun hastalığın progresyonu ve hasta prognozu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (45). Literatürde CDH-1, RASSF1A gibi genlerdeki hipermetilasyonun yüksek tümör sınıfı ile APAF-1, IGFBP3, p16<sup>INK4A</sup>, p14<sup>ARF</sup> metilasyonunun tümör rekürrensi ile RUNX-3, Myopodin metilasyonunun da tümör progresyonu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (46,47,48,49,50,51). Bir başka tümör süpresör gen olan ITIH-5'in promoter hipermetilasyonunun, ITIH-5 mRNA down regülasyonuna yol açarak özellikle pT1 tümörlerde erken relaps ve progresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (52). Yine kasa invaziv mesane tümöründe, DNMT1 ve DNMT3a'nın anlamlı olarak indüksiyonu, anti-proliferatif bir gen olan BTG2 ekspresyonunu



inhibe etmek yoluyla invaziv kanser proliferasyonunda aktif rolü olduğunu göstermiştir (53).

Mesane tümöründe histon modifikasyonlarının prognostik değerine bakıldığında, düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmada azalmış H3K9ac seviyesi artmış rekürrens eğilimi ile ilişkili olarak bulunmuştur (54). Bunun aksine, histon H2AX'ın (H2AXS139Ph) serin 139'unun fosforilasyonu transüretal rezeksiyon (TUR) sonrası düşük rekürrens riski ile ilişkilidir (55). Farklı evrelerdeki mesane tümörlü hastaların dokularının incelendiği yakın zamandaki bir çalışma H3K4me1, H4K20me1, H4K20me2 ve H4K20me3 immünekspresyon düzeylerinin ileri patolojik evre ile korele olduğunu; H4K20me3'ün kas invaziv mesane tümörlü hastalarda hastalığa spesifik sağkalımın bağımsız prognostik prediktörü olduğu gösterilmiştir (56). MikroRNA değişikliklerinden mikroRNA-129, mikroRNA-133b ve mikroRNA-518c'nin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (57). Yine artmış mikroRNA-452 ve mikroRNA-452 düzeylerinin lenf nodu metastazı olan mesane tümörlü hastalarda görülmekte olduğu ve kötü prognozla ilişkisi saptanmıştır (58).

Epigenetik çalışmalar, mesane tümörlerinin non-invaziv olarak saptanması ve prognozunu sağlıklı bir şekilde öngörülebilmesi açısından umut verici görünmektedir. Hücre döngüsünü kontrol eden proteinler, anjiyogeneze etki eden moleküller ve genetik değişimler, gelecekte mesane kanserinin doğal seyrini ve tümörün uygulanacak tedavilere vereceği yanıtı daha güvenilir biçimde öngörmede rol oynayabilirler.

Hedefe yönelik ilaç tedavilerinin yoğun şekilde araştırıldığı ve klinik kullanıma girmeye başladığı bu dönemde mesane kanseri hastalarında tümörlerin moleküler ve genetik özelliklerinin belirlenmesi çok önemlidir. Böylelikle mesane kanserinin doğal seyri ve uygulanan tedavilerin yanıtını öngörebilecek yeni belirteçler günlük kullanıma girebilecektir. Ayrıca gelecekte tümörün rekürrens, progresyon ve hastalığın prognozunu öngörebilecek uygun gen kombinasyonlarının belirlenebilmesi halinde, metilasyon sonucu inaktive hale geçen genler yeniden aktive hale dönüştürülüp hastalığın tedavisine de olumlu katkılar sağlanabilecektir.

#### **Etik**

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

#### **Yazarlık Katkıları**

Konsept: Cavit Can, Dizayn: Cavit Can, Veri Toplama veya İşleme: Ali Ülgen, Analiz veya Yorumlama: Ata Özen, Literatür Arama: Ali Ülgen, Yazan: Ata Özen.

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. MacVicar AD. Bladder cancer staging. *BJU Int* 2000;86(Suppl 1):111-122.
2. Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al. Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing hematuria home screening versus those with standard clinical presentations. *Urology* 1995;45:387-396.
3. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
4. Baffa R, Letko J, McClung C, et al. Molecular genetics of bladder cancer: targets for diagnosis and therapy. *J Exp Clin Cancer Res* 2006;25:145-160.

5. Lopez-Beltran A, Sauter G, Gasser T, et al. Infiltrating urothelial carcinoma. In: Eble NJ, Sauter G, Epstein JI, editors. *World Health Organization Classification of Tumours, Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. France: Lyon; 2004. p. 90-109.
6. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1148-1159.
7. Feinberg AP, Tycko B. The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer* 2004;4:143-153.
8. Jerenimo C, Henrique R. Epigenetic biomarkers in urological tumors: A systematic review. *Cancer Letters* 2014;342:264-274.
9. Hoffman AM, Cairns P. Epigenetics of kidney cancer and bladder cancer. *Epigenomics* 2011;3:19-34.
10. Harb-De La Rosa A, Acker M, Kumar Ra, Manoharan M. Epigenetics application in the diagnosis and treatment of bladder cancer. *Can J Urol* 2015;22:7947-7951.
11. Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell* 2007;128:635-638.
12. Lopez-Serra L, Esteller M. Proteins that bind methylated DNA and human cancer: reading the wrong words. *British J Cancer* 2008;98:1881-1885.
13. Wang X, Zhang L, Ding N, et al. Identification and characterization of DNazymes targeting DNA methyltransferase 1 for suppressing bladder cancer proliferation. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;461:329-333.
14. Vaissière T, Sawan C, Herceg Z. Epigenetic interplay between histone modifications and DNA methylation in gene silencing. *Mut Res* 2008;659:40-48.
15. Clark SJ, Melki J. DNA methylation and gene silencing in cancer: which is the guilty party? *Oncogene*. 2002;21:5380-5387.
16. Scarano MI, Strazzullo M, Matarazzo MR, D'Esposito M. DNA methylation 40 years later: its role in human health and disease. *J Cell Physiol* 2005;204:21-35.
17. Attwood JT, Yung RL, Richardson BC. DNA methylation and the regulation of gene transcription. *Cell Mol Life Sci* 2002;59:241-257.
18. Tost J. *DNA Methylation : Methods and Protocols* 2nd ed. New York: Humana Press; 2009.
19. Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis* 2010;31:27-36.
20. Feinberg AB, Ohlsson R, Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nat Rev Genet* 2006;7:21-33.
21. Coolen MW, Stirzaker C, Song JZ, et al. Consolidation of the cancer genome into domains of repressive chromatin by long-range epigenetic silencing (LRES) reduces transcriptional plasticity. *Nat Cell Biol* 2010;12:235-246.
22. Phé V, Cussenot O, Rouprêt M. Interest of methylated genes as biomarkers in urothelial cell carcinomas of the urinary tract. *BJU Int* 2009;104:896-901.
23. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell* 2007;128:693-705.
24. Mellor J. The dynamics of chromatin remodeling at promoters. *Mol Cell* 2005;19:147-157.
25. Lennartsson A, Ekwall K. Histone modification patterns and epigenetic codes. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:863-868.
26. Bhaumik SR, Smith E, Shilatifard A. Covalent modifications of histones during development and disease pathogenesis. *Nat Struct Mol Biol* 2007;14:1008-1016.
27. Guil S, Esteller M. DNA methylomes, histone codes and miRNAs: tying it all together. *Int J Biochem. Cell Biol* 2009;41:87-95.
28. Garzon R, Calin GA, Croce CM. MicroRNAs in Cancer. *Ann Rev Med* 2009;60:167-179.
29. Shenouda SK, Alahari SK. MicroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor? *Cancer Metastasis Rev* 2009;28:369-378.
30. Dudzic E, Miah S, Choudhry HM, et al. Hypermethylation of CpG islands and shores around specific microRNAs and mirtrons is



- associated with the phenotype and presence of bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17:1287-1296.
31. Garibyan L, Avashia N. Polymerase chain reaction. *J Invest Dermatol* 2013;133:6.
  32. Andres G, Ashour N, Sanchez Chapado M, et al. The study of DNA methylation in urological cancer: present and future. *Actas Urol Esp* 2013;37:368-375.
  33. Renard I, Joniau S, van Cleynenbreugel B, et al. Identification and validation of the methylated TWIST1 and NID2 genes through real-time methylation-specific polymerase chain reaction assays for the noninvasive detection of primary bladder cancer in urine samples. *Eur Urol* 2010;58:96-104.
  34. Chung W, Bondaruk J, Jelinek J, et al. Detection of bladder cancer using novel DNA methylation biomarkers in urine sediments. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:1483-1491.
  35. Chan MW, Chan LW, Tang NL, et al. Hypermethylation of multiple genes in tumor tissues and voided urine in urinary bladder cancer patients. *Clin Cancer Res* 2002;8:464-470.
  36. Dulaimi E, Uzzo RG, Greenberg RE, et al. Detection of bladder cancer in urine by a tumor suppressor gene hypermethylation panel. *Clin Cancer Res* 2004;10:1887-1893.
  37. Costa VL, Henrique R, Danielsen SA, et al. Three epigenetic biomarkers, GDF15, TMEFF2, and VIM, accurately predict bladder cancer from DNA-based analyses of urine samples. *Clin Cancer Res* 2010;16:5842-5851.
  38. Patchesung M, Broonla C, Amnatrakul P, et al. Long interspersed nuclear element-1 hypomethylation and oxidative stress: correlation and bladder cancer diagnostic potential. *Plos One* 2012;7:37009.
  39. Hanke M, Hoefig K, Merz H, et al. A robust methodology to study urine microRNA as tumor marker: microRNA-126 and microRNA-182 are related to urinary bladder cancer. *Urol Oncol* 2010;28:655-661.
  40. Mahdavinezhad A, Mousavi-Bahar SH, Poorolajal J, et al. Evaluation of miR-141, miR-200c, miR-30b Expression and Clinicopathological Features of Bladder Cancer. *Int J Mol Cell Med* 2015;4:32-39.
  41. Raman JD, Mongan NP, Tickoo SK, et al. Increased expression of the polycomb group gene, EZH2, in transitional cell carcinoma of the bladder. *Clin Cancer Res* 2005;11:8570-8576.
  42. Hayami S, Kelly JD, Cho HS, et al. Overexpression of LSD1 contributes to human carcinogenesis through chromatin regulation in various cancers. *Int J Cancer* 2011;128:574-586.
  43. Wolff EM, Liang G, Cortez CC, et al. RUNX-3 methylation reveals that bladder tumours are older in patients with a history of smoking. *Cancer Res* 2008;68:6208-6214.
  44. Kim WJ, Kim EJ, Jeong P, et al. RUNX3 inactivation by point mutations and aberrant DNA methylation in bladder tumors. *Cancer Res* 2005;65:9347-9354.
  45. Hoque MO, Begum S, Brait M, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-3 promoter methylation is an independent prognostic factor for bladder cancer. *J Urol* 2008;179:743-747.
  46. Horikawa Y, Sugano K, Shigyo M, et al. Hypermethylation of an E-cadherin (CDH-1) promoter region in high grade transitional cell carcinoma of the bladder comprising carcinoma in situ. *J Urol* 2003;169:1541-1545.
  47. Maruyama R, Toyooka S, Toyooka KO, et al. Aberrant promoter methylation profile of bladder cancer and its relationship to clinicopathological features. *Cancer Res* 2001;61:8659-8663.
  48. Christoph F, Weikert S, Kempkensteffen C, et al. Regularly methylated novel pro-apoptotic genes associated with recurrence in transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Cancer* 2006;119:1396-1402.
  49. Kawamoto K, Enokida H, Gotanda T, et al. p16INK4a and p14ARF methylation as a potential biomarker for human bladder cancer. *BBRC* 2006;339:790-796.
  50. Kim EJ, Kim YJ, Jeong P, et al. Methylation of the RUNX-3 promoter as a potential prognostic marker for bladder tumor. *J Urol* 2008;180:1141-1145.
  51. Alvarez-Múgica M, Cebrian V, Fernández-Gómez JM, et al. Myopodin methylation is associated with clinical outcome in patients with T1G3 bladder cancer. *J Urol* 2010;184:1507-1513.
  52. Rose M, Gaisa NT, Anyony P, et al. Epigenetic inactivation of ITIH5 promotes bladder cancer progression and predicts early relapse of pT1 high-grade urothelial tumours. *Carcinogenesis*. 2014;35:727-736.
  53. Devanand P, Kim SI, Choi YW, et al. Inhibition of bladder cancer invasion by Sp1-mediated BTG2 expression via inhibition of DNA methyltransferase 1. *FEBS J* 2014;281:5581-5601.
  54. Barbisan F, Mazzucchelli R, Santinelli A, et al. Immunohistochemical evaluation of global DNA methylation and histone acetylation in papillary urothelial neoplasm of low malignant potential. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21:615-623.
  55. Cheung WL, Albadine R, Chan T, et al. Phosphorylated H2AX in noninvasive low grade urothelial carcinoma of the bladder: correlation with tumor recurrence. *J Urol* 2009;181:1387-1392.
  56. Schneider AC, Heukamp LC, Rogenhofer S, et al. Global histone H4K20 trimethylation predicts cancer-specific survival in patients with muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2011;108:290-296.
  57. Dyrskjot L, Ostensfeld MS, Bramsen JB, et al. Genomic profiling of microRNAs in bladder cancer: miR-129 is associated with poor outcome and promotes cell death in vitro. *Cancer Res* 2009;69:4851-4860.
  58. Veerla S, Lindgren D, Kvist A, et al. MiRNA expression in urothelial carcinomas: important roles of miR-10a, miR-222, miR-125b, miR-7 and miR-452 for tumor stage and metastasis, and frequent homozygous losses of miR-31. *Int J Cancer* 2009;124:2236-2242.



# Prostat Kanseri Tedavisinin Geleceği Apoptotik İndükleyicilerde mi?

## Does the Future of Prostate Cancer Treatment Lie with Apoptotic Inducers?

Dr. Ece Konaç<sup>1</sup>, Dr. Sinan Sözen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Genel sağkalım süresini uzatabilen günümüz klinik başarılarla rağmen, prostat kanserine (PK) bağlı mortalite halen önemli bir sorundur. Yüksek düzeyde genetik ve klinik heterojenlik gösteren metastatik kanser hücrelerinin en önemli özelliklerinden biri de, apoptozise dirençli olmaları ve nihayetinde progresif hastalığın gelişmesine neden olmalarıdır. Dolayısıyla, PK'nin lokal tedavisinde alınan yol, metastatik hastalığın tedavisinde henüz yakalanamamıştır. Metastatik olgularda, birincil önemi olan androjen reseptör (AR) sinyal yollarından dolayı androjen deprivasyon (baskılama) tedavisi standart tedavi olsa dahi, AR'lerinin genetik aberasyonları sonucu tedavide başarı yakalamak oldukça zordur. Ortalama 12-36 ay içinde PK'li hastaların çoğunluğu androjen ablasyonuna direnç geliştirmekte ve kastre düzeydeki testostereona rağmen androjen bağımlı/bağımsız sinyaller, kanser hücrelerinin çoğalmasına sebep olmaktadır. Metastatik kastrasyona dirençli PK tedavisinde abirateron, enzalutamid gibi yeni nesil ajanların etkin yaşam avantajları göstermesi umut verici olmakla birlikte; primer ve sekonder tedavi direncinin en iyi nasıl yönetileceği halen kaçınılmaz bir sorundur. PK tedavi direncinin üstesinden gelmek için, apoptotik etkileri arttırmayı hedefleyen sitokoruyucu şaperon ağlarındaki pro-survival efektörler ve apoptotik regülatörler her geçen gün önem kazanmaktadır. Apoptotik yolağı indükleyen mekanizmaları konu alan yeni bilimsel araştırmalar, sinerjistik tedavi stratejilerinin geliştirilmesinin önemi üzerinde yoğunlaşmaktadır. Gelecekte kemoterapötiklerin yerini, apoptozis gibi fizyolojik mekanizmaları çalıştıran, yan etki profili düşük moleküllerin alması öngörülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Apoptozis, anti-şaperon ajanlar, tedavi direnci, prostat kanseri

### Abstract

Despite present-day clinical achievements which can extend the overall survival period, prostate cancer (PCa) related mortality remains a major problem. Resistance against apoptosis which consequently leads to disease prognosis is one of the most important characteristics of metastatic cancer cells which display a high level of genetic and clinical heterogeneity. Therefore, achievements in the local treatment of PCa have not been matched in the treatment of the metastatic disease. Although androgen deprivation therapy is the standard treatment due to the androgen receptor (AR) signaling pathway which has primary importance in metastatic cases, successful treatment remains difficult because of the genetic aberrations of ARs. Majority of the PCa patients develop resistance against androgen ablation within an average of 12-36 month-period and despite the castrate levels of testosterone, androgen-dependent and independent signals cause an increase in the cancer cells. While effective survival advantages displayed by the new generation agents like abiraterone and enzalutamide is promising in the treatment of metastatic castration resistant PCa how to best manage the primary and secondary resistance to treatment remains a challenge. The apoptotic effect enhancing pro-survival effectors and apoptotic regulators within the cytoprotective chaperone networks become more and more important every day for overcoming treatment resistance. Recent scientific research on apoptotic pathway inducing mechanisms focuses on the importance of developing synergistic treatment strategies. Molecules with lower side-effect profiles which are capable of inducing physiological mechanisms like apoptosis are expected to replace chemotherapeutic agents in the future.

**Keywords:** Apoptosis, anti-chaperone agents, treatment resistance, prostate cancer

### Giriş

Embriyonik gelişim ve homeostazis için gerekli olan apoptotik sinyal yollarındaki fonksiyon bozukluğu; prostat kanser (PK) progresyonu ve tedavisindeki direnç ile ilişkilidir. Bundan dolayı, etkin apoptotik yanıt üretimi kastrasyona dirençli PK (KDPK) tedavisine yönelik önemli bir terapötik potansiyeldir. Abirateron asetat, enzalutamid, kabazitaksel ve radyum-223 diklorür,

hormonal terapötik, kemoterapötik ve radyofarmasötik rolleri bilinen ve günümüzde tedavide etkin olarak kullanılan ilaçlardır. Ancak, bu yeni nesil ajanlar dahi yüksek düzeyde heterojenite gösteren kastrasyona dirençli grubun kötü progresyonunun önüne geçememekte; birincil ve ikincil terapilere karşı direnç gelişmektedir (1). Bu durumun üstesinden gelmek için, tümör hücrelerinin sağkalımını sağlayan sitokoruyucu şaperonlar hedef alınarak, apoptotik yanıtı arttıran tedavi

yaklaşımları geliştirilmekte ve hücre ölümü sinyalleri arasındaki dengenin kurulmasıyla homeostatik apoptotik çevrenin yeniden oluşturulması amaçlanmaktadır (2,3,4). Ayrıca, ısı-şok proteinlerini (HSP) bloklarak androjen reseptörlerini (AR) destabilize etmek tedaviye yönelik geliştirilen stratejilerden bir diğeri olmuştur (5). Derlememizde, apoptozis için gerekli iç ve dış sinyalleri doğrudan hedef alan ve sitokoruyucu şaperon proteinlerinin ifadenmesini engelleyen yeni nesil ajanların güncel durumu gözden geçirilecektir.

**Ekstrinsik (Dışsal) ve İntrinsik (İçsel) Apoptotik Sinyal Yolları**  
Apoptozis, fonksiyonel olarak bozulmuş hücrelerin ortadan kaldırılması için pro-apoptotik ve anti-apoptotik moleküllerin zıt etkileşimleriyle düzenlenen programlanmış hücre ölümüdür. Apoptotik hücre ölümü, kaspazlar olarak bilinen sistein proteaz enzimlerinin, hedef hücrel substrat proteinleri aspartik asit birimlerinden kesmesine dayanan hücrel bir süreçtir. Kaspaz aktivasyonu ile sonuçlanan apoptotik yolların iki ana şekli olup, bunlar:

1. Ekstrinsik (dışsal, ölüm reseptörü) yolak; kaspaz 8'in aktivasyonunu kontrol eden hücre yüzeyindeki tümör nekroz faktörü (TNF) süper ailesine ait FAS, TNF reseptörü 1 ve TNF-ilişkili apoptozisi indükleyen ligand (TRAIL) gibi ölüm reseptörlerinin aktivasyonu ile başlar.

2. İntrinsik (içsel, mitokondriyal) yolak ise; mitokondriden salınan sitokrom C ve küçük mitokondri türevli aktivatör kaspazları (SMAC)/DIABLO proteinleri ile tetiklenir. Bu proteinler, kaspaz 9 ve efektör kaspazlar olan kaspaz 3 ve 7'nin aktivasyonu ile birlikte çalışır. Kaspaz 9'un aktivasyonu sitokrom C'nin Apaf-1 proteinine bağlanması sonucu oluşturulan apoptozom kompleksinin kurulması ile sürdürülür.

Dış yolak hücre yüzeyinde bulunan ölüm reseptörleri tarafından başlatılırken; iç yolak stres, yetersiz sitokin desteği, farklı tipte hücre içi hasarlar gibi olaylar tarafından uyarılır. Ancak, bu iki yolak, efektör kaspazların etki noktasında birleşir (6,7,8). Bir diğere deyişle, apoptozisin içsel ve dışsal yollarında mitokondriyal aktivasyon kesişim basamağıdır. Bundan dolayı, sitokrom C'nin dış mitokondri zarından sitozole salınması ile meydana gelen mitokondriyal aktivasyon apoptotik süreçte çok önemli bir mekanizmadır.

B-hücre lenfoma-2 (Bcl-2) ailesi üyeleri, hem apoptotik hem de anti-apoptotik proteinleri içerir ve apoptozun temel mitokondriyal yolağını düzenler. Bcl-2 protein ailesi apoptozisi inhibe eden (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1, Bcl-w, A1/Bfl1 gibi) veya aktive eden (Bax, Bak, Bad, Bim, Bik, Noxa, Puma, Hrk gibi) birbirleri ile yüksek oranda yapısal homoloji gösteren proteinlerden meydana gelmiş bir ailedir. Bu protein ailesinin farklı üyeleri arasındaki ana benzerlik, Bcl-2 homoloji (BH) bölgeleri ile karakterizedir. Yapısal olarak ise Bcl-2 üyesi proteinleri, BH-3 bulunup bulunmamasına göre üç alt sınıfa ayrılır. Apoptotik Bcl-2 proteinleri, yalnızca BH-3 bölgesini ifade eden "sensitizör (katalizleyici)" ve tüm BH-1, BH-2, BH-3 ve BH-4 bölgelerini ifade eden "aktivatörler" olmak üzere ikiye ayrılırken; anti-apoptotik Bcl-2 proteinleri (Bcl-2, Bcl-w ve Mcl-1) ise, BH-1, BH-2 ve BH-3 proteinlerini ifade eder. BH-1, BH-2 ve BH-3 bölgeleri, ölüm sinyali aktivasyonu veya inhibisyonunda kritik bağlanma bölgeleri oluşturur. Bu iki zıt etkili grubun işleyişi yapılarında bulunan iki bölgeye (hidrofobik cep ve amfipatik

$\alpha$ -heliks) bağlıdır. Yapılarındaki BH-1, BH-2 ve BH-3 bölgeleri hidrofobik cep'i oluşturur. Amfipatik  $\alpha$ -heliks, BH-3 bölgesinde yer alır. Hidrofobik cep sayesinde bir diğere Bcl-2 ailesi üyesinin BH-3 bölgesine bağlanırlar. Sensitizör proteinler (Bad, Bim, Bid, Noxa, Puma, Hrk) hasar sensörleri olarak davranırlar ve stres sinyali gelmedikçe inaktif formdadır. Aktivasyon ile birlikte bu BH-3 proteinleri, sağkalım proteinlerine (Bcl-2, Bcl-cL, Bcl-w, Mcl-1, A1/Bfl1) bağlanır ve bu proteinleri inaktive eder. Eğer sensitizör Bcl-2 proteinleri aktive olmazsa, apoptoz başlamaz. Bu sinyal ağı, yeni gelişmekte olan apoptotik ajanların hedeflediği bir tedavi stratejisidir (9,10,11).

### **Prostat Kanserinde Apoptotik Yolağı Hedef Alan Ajanlar**

Androjen bağımsız PK fenomeninde olduğu gibi, malignite riskinde artışla birlikte hücrelerin apoptoze karşı direnç geliştirmeleri kaçınılmaz bir sonudur. Kaspaz aktivitesini engelleyen inhibitörler, Bcl-2 kontrol noktalarına müdahale eden moleküller, SMAC taklit eden moleküller, anti-şaperon antisens ajanlarının kullanımı, halihazırda klinik olarak değerlendirilen yaklaşımların başında gelmektedir (2). Ayrıca, uzun kodlanmayan RNA'lar (lncRNAs); PK'sinde up-regüle (aşırı ifadelenen) olduğu bilinen PCA3, PCATs, SchLAP1, SPRY4-IT1 ve TRPM2-AS genleriyle ilişkili olduğu için, tanı ve tedavide yeni hedefler kapsamına girmiştir (12).

### **1. İçsel Yolak İnhibitörleri**

Bu sınıftaki inhibitörler için kullanılan Bcl-2 inhibitör terimi, hücre yaşamını teşvik eden protein ailesi üyelerini bağlayan ilaçları kapsamaktadır. Klinik geliştirme çalışmalarında, Bcl-2 antisens bileşenleri ve küçük molekül BH-3 mimetikleri olarak iki stratejiden bahsedilmektedir. Antisens terapi, hedef gen ürünlerinin (Bcl-2 ve Bcl-xL) ifadenme düzeyini sınırlarken; BH-3 mimetikleri ise Bcl-2 veya Bcl-xL gibi anti-apoptotik proteinlerin pro-apoptotik Bax, Bak gibi proteinlerle heterodimerizasyonunu inhibe ederek apoptozun ilerlemesini sağlar (9). Üstelik, DNA antisens ve/veya RNA interferaz gibi nükleik asit bazlı terapötiklerin (nanopartiküller) kullanılmasında, proteinin inhibisyonu değil (çoğu kemoterapötik ilaç proteinlere bağlanır), proteinin oluşmadan önceki transkripsiyon veya translasyon aşamasının inhibisyonu amaçlandığı için yeni moleküler düzenleniş engellenmiş de olur.

### **Oblimersen (G-3139; Genasense; Genta Inc)**

Bcl-2 ekspresyonunu hedefleyen klinik denemelere giren ilk ajan olan oblimersen, sentetik olarak modifiye edilmiş DNA antisens oligonükleotidi olup; Bcl-2 mRNA'sı ile hibrid oluşturarak Bcl-2 proteininin translasyonunu engeller. Doseksel terapisinden önce veya mitoksantron ile kombinasyonlu faz 1 ve 2 çalışmaları, ümit verici sonuçlanmıştır (13). İlerleyen faz 2 denemesi, metastatik kastrasyon dirençli PK'li 115 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Hastalara, doseksel (75 mg/m<sup>2</sup>) tek olarak veya oblimersen ile kombine (7 mg/kg) olarak 1-7 gün aralığında uygulanmıştır. Doğrulanmış prostat spesifik antijen (PSA) yanıtları; doseksel grubunda 26 hastada (%46) ve doseksel + oblimersen grubunda 20 hastada (%37) gözlemlenmiştir. Ölçülebilen, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST, Kansere Terapi Yanıt Değerlendirme) değerlerine göre doseksel grubunda kısmi cevap, 28 hastanın 5'inde (%18) ve doseksel + oblimersen grubunda 21 hastanın 5'inde (%24) elde edilmiştir. Sınıf 3 ve üzeri olgulardaki yan

etkiler tedavi grupları arasında dengede iken, dosetaksel + oblimersen grubunda, güvenlik profili (temel olarak yorgunluk, mukoza iltihabı ve hematolojik toksisite) dosetaksel grubuna göre kötüye gitmiştir. Dolayısıyla, klinik çalışma sonlandırılmıştır (14).

### Gossypol (AT-101)

Pamuk bitkisinden elde edilen doğal fenol bileşik olan gossypol, oral BH-3 mimetik ve pan-Bcl-2 inhibitörü olarak AT-101 jenerik ismiyle geliştirilmiştir. Noxa ve Puma gibi pro-apoptotik proteinlerin potansiyel indükleyicisi olduğu yapılan in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Kemoterapi naiv (n=221) metastatik (mKDPK) hastalara randomize şekilde standart dozlarda dosetaksel + prednizon + AT-101 veya yalnızca dosetaksel + prednizon verilmiştir. PSA değerlerinin azalması, progresyonsuz sağkalım (PFS) veya ortanca genel sağkalım (OS) değerleri açısından önemli farklılıklar görülmemiştir (15). Yakın bir zaman önce sonuçlanan, 55 mKDPK'li hastada yapılan faz 2 çalışmasında, primer anti-androjen monoterapisi olarak bikalutamid ve bikalutamid + AT-101 verilen hasta grupları karşılaştırıldığında; AT-101 kombinasyonunun standart tedaviye eklenebilmesi için klinik faydalarının daha çok geliştirilmesi gerekliliğine kanaat getirilmiştir (16).

### Anti-apoptotik Bcl-2 Proteinlerinin Diğer Küçük Molekül İnhibitörleri

Diğer aday bileşikler [obatoklaz, sabotoklaz (GX-15-070), ABT-737, navitoklaz (ABT-263), apogossypol, TW-37] sağkalım Bcl-2 ailesi üyelerini inhibe etmek için geliştirilmiştir (17,18,19). Bu bileşikler; Bcl-2 ailesi üyelerine bağlanma özgünlüğü, derecesi ve sayılarına göre birbirlerinden ayrılırlar. Xenograft fare modelinde, dosetaksel ve ABT-737 kombinasyon terapisinin önemli ölçüde PC3 tümör büyümesini inhibe ettiği görülmüştür. Ayrıca, ABT-263, PC3 hücrelerinde kaspaz-9'u aktive etmesine rağmen, kaspaz-9 inhibisyonu beklenmedik bir şekilde kaspaz-8 bağımlı apoptosisi kolaylaştırmıştır (20). Bu bulgular göstermektedir ki, Bcl-xL inhibisyonu, dosetaksel dirençli PK hücrelerini dosetaksele karşı duyarlı hale getirmekte ve kaspaz-9 inhibe PK hücrelerinin içindeki Bcl-2 ailesi üyelerinin antagonizminin, kaspaz-8 bağımlı hücre ölümünü tetiklediği benzersiz bir apoptotik yolağı açığa çıkarmaktadır. Bcl-2 hedefli klinik çalışmalarda en sık karşılaşılan sorun trombositopeni olup; bu etki Bcl-2'ye karşı en seçici olan navitoklaz ve ABT-737 ajanları ile gerçekleştirilen uygulamalarda görülmüştür (21,22). Pro-apoptotik Bcl-2 proteinleri için geliştirilmekte olan bir diğer yaklaşım, proto-onkogen serin/ treonin protein (PIM) kinazın bloke edilmesidir. PIM kinazlar, Bad proteinini doğrudan fosforilleyerek ve inhibe ederek apoptozu gerçekleştirir. PIM kinaz inhibitörü olan SGI-1176 (Astex Pharmaceuticals), hormona refrakter PK'de çalışılmış, ancak, kardiyak toksisitesine neden olduğu için bu ilacın geliştirilmesi durdurulmuştur (23).

### 2. Dışsal Yolak İnhibitörleri

PK'nin tedavisinde androjen deprivasyonu ile TNF, FAS-L, TRAIL gibi bilinen üç ölüm reseptöründen birinin aktivasyonu ile kaspaz-8 aracılı apoptozis aktivasyonu amaçlanmaktadır. Bu mekanizmaya yönelik geliştirilmekte olan stratejilerden ilki, ölüm reseptörlerini aktive edecek monoklonal antikör geliştirilmesi; diğeri ise dışsal apoptozis inhibitörü hücreSEL FLICE-inhibitör proteinine karşı RNA antisens oligonükleotidi geliştirilmesidir

(24). Bu sınıftaki en ileri düzeydeki ilaç leksatumumab (Human Genome Sciences) insan agonistik monoklonal antikoru olup, TRAIL reseptörünü aktive eder. TRAIL-R2, TNF reseptör ailesi üyesidir ve aktivasyonu dışsal yolak aracılı apoptozisi uyarır. Faz 1 çalışmaları, leksatumumabın kemoterapötikler ile birlikte kullanılabilirliğini göstermiştir (25). PK hücre hatları ve modellerinin de dahil edildiği bir çalışmada, sorafenib ile birlikte hücre ölümünü indüklediği ve tümör gelişimini yavaşlattığı gözlenmiştir. Erken faz denemeleri devam etmekte olan bu apoptozis uyarıcı ajanların PK'de umut vaat ettiği belirtilmektedir (26).

### 3. Dual İnhibitörler

Apoptozis protein inhibitörleri (IAP), kaspazları inaktive ederek sağkalımı destekleyen proteinlerdir. Dolayısıyla, kaspaz aktivitesinin kontrol edilmesinde merkezi konumda bulunur ve aşırı ifade edilmesi malign transformasyon ile ilişkilidir. X-kromozom bağlantılı IAP'yi inhibe etmek için iki hedef yaklaşım vardır: XIAP mRNA'sını hedef alan antisens inhibitörleri ve endojen mitokondriyal IAP inhibitörlerini (SMAC) taklit eden küçük molekül pan-IAP antagonistleridir (2).

AEG35156 (Aegera Therapeutics), XIAP mRNA ifadesini engelleyen bir antisens moleküldür. PK modelinde, umut verici sonuçlar elde edilmiş olsa bile, ileri aşamalarda lenfoma ve miyeloid lösemi problemlerine neden olması üzerine, bu ajanla ilgili çalışmalar durdurulmuştur (27). Aynı şekilde HGS1029 (Human Genome Science), solid organ tümörlerinde pan-IAP inhibitörü olarak çalışılan bir moleküldür. Solid tümörlerde yapılan faz 1 çalışmasında, HGS1029 inhibitörünün tek başına uygulanması iyi tolere edilmiş ve cIAP-1 miktarı periferik mononükleer hücrelerde önemli ölçüde düştüğü kaydedilmiştir (28). Tedavi için hedef alınan diğer bir IAP ajanı survivindir. PK'de survivin proteininin aşırı ifadenmesi anti-androjenlere karşı direnci düzenlemektedir. Hem dış hem de iç yolaktaki aktivatörlere (FAS ligandı, Bax aşırı ifadenmesi, p53, kaspaz-3, kaspaz-7 ve kaspaz-8) bağlı olarak gerçekleştirilen survivin aktivasyonu apoptozu baskılar. LY2181308 (Eli Lilly), yeni modifiye edilmiş bir survivin inhibitörüdür. Bu antisens ajan, tümör dokularına yönlendirildiğinde survivin ifadesini baskıladığı ve survivin pozitif hücreleri elimine ettiği gösterilmiştir (29). KDPK'li 150 hastada yapılan faz 2 çalışmasında, dosetaksel + prednizon ve dosetaksel + prednizon + LY2181308 iki grup halinde hastalara uygulandığında PFS, OS, önceden tanımlanmış PSA türevi son noktaları, kısa ağrı envanteri (BPI) ve fonksiyonel PK terapi değerlendirilmesi (FACT-P) açılarından herhangi bir etkinlik farkı saptanmamıştır (30). Bir diğer survivin inhibitörü YM155 ile yapılan, 35 mKDPK hastadan ikisinde başarılı PSA yanıtı, diğer ikisinde %50<PSA düşüşü gözlenmiş ve dosetaksel kombine tedavisinde olumlu sonuçlar alınmıştır (31). AT-406 (Ascenta Therapeutics) için, faz 1 aşamasında denemelere devam edilmektedir (32). Bir diğer tedavi yaklaşımı, doğal IAP inhibitörleri olan moleküllerin hedeflenmesidir. SMAC proteinleri, mitokondriyal proteinlerdir ve IAP'lere bağlanarak onları inaktive ederler. Mitokondri geçirgenliğinde değişim olması sonucu salınırlar (2). SMAC proteinleri taklit eden bir molekül olan GDC-0152 (Genentech), lokal ileri veya metastatik malignansilerde çalışılmıştır. Çalışma 2010 yılında sonuçlandırılmış ancak henüz bu sonuçlar paylaşılmamıştır (2).



LCL161 (Novartis), IAP'lere yüksek affinite ile bağlanarak cIAP1 ve cIAP2 yıkımını gerçekleştiren SMAC proteinini taklit eden ajandır. Paklitaksel + LCL161 kombinasyonu faz 1 çalışması tamamlanmıştır (33). TL32711 (Tetralogic Pharm) diğer bir SMAC proteinini taklit eden ajandır ve faz 1/2 denemeleri devam etmektedir (2).

#### 4. Antişaperon Ajanlar

Hormon terapi, radyoterapi, kemoterapi gibi standart kanser terapilerini içeren hücrel streslere yanıt olarak up-regüle olan sitoprotektif şaperon proteinlerin, tedaviye dirençte büyük rol oynadığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, hücrelerin apoptotik uyarılara karşı stabilizasyonunda rol oynayan HSP27 ve clusterin şaperon proteinlerin aşırı ifadenmesinin PK ile bağlantılı olduğu rapor edilmiştir (34,35,36,37,38,39,40). HSP'ler, pek çok steroid reseptörün katlanmasında, aktivasyonunda, hücre içi trafiğinde ve transkripsiyonel aktivitelerinin düzenlenmesinde rol alırlar. ATP bağımsız çalışan HSP27, bir kez fosforile olup aktive olduğunda şaperonlayıcı oligomerizasyonu ile pek çok hücre yaşamsal faaliyetini düzenler. HSP27'nin, PK'nin başlangıcından kastrasyona dirençli evresine kadar geçen her bir aşamada ifadenme düzeyi artar. Bu aşırı ifadenmesi, kötü prognoz ve kastrasyona direnç süreci ile paralellik gösterir. Antişaperon ajanların apoptoz inhibisyon mekanizması; kaspaz aktivasyonunu ve sitokrom C salınımını önlemeyi, nükleer faktör kappa B (NFκB) aktivasyonunu indüklemeyi kapsamaktadır (41). OGX-427 (Apatorsen), ikinci nesil 2'metoksietil kimyasal modifikasyonları içeren bir antişaperon ajandır. Bu kimyasal modifikasyonu sayesinde aralıklı doz uygulamalarında degradasyonu engellenir. Doğal fosfodiester bağı yapan oligonükleotidler, hücrel nükleazlar ile hızlı bir şekilde yıkılır. Fosfodiester bağı oluşumuna katılmayan oksijen atomunun, sülfür ile yer değiştirmesi oligonükleotidi nükleaz degradasyonundan korur. Ancak, genel olarak fosfodiester bağı ile oluşturulan eşine göre hedef dizilere daha düşük affinite ile bağlanır. OGX-427'nin, HSP27 ekspresyonunu inhibe ederek PK gelişimini engellediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kemoterapi naiv mKDPK hastalarında gerçekleştirilen faz 2 çalışmasında, OGX-427 + prednizon ve tek başına prednizon kullanımı sonucunda, kombinasyon tedavisinde %40 oranında 12 haftalık progresyonsuzluk dönemi gözlemlenmiştir. Hastaların yarısında, PSA düzeyinde %50 üzerinde azalma da görülmüştür (42). Ayrıca, yan etkiler tolere edilebilir düzeyde saptanmıştır. Abirateron asetat ile OGX-427'nin kombine edildiği devam etmekte olan başka bir faz 2 çalışmasının yakın bir gelecekte sonuçlanacağı öngörülmektedir (43).

Stres indüklü bir diğer şaperon olan clusterin, hücreleri apoptosize içsel, dışsal ve birçok büyüme faktörü aracılığıyla götürür. Bax inhibisyonu, PI3K/Akt aktivasyonu, artmış nükleer translokasyonu gibi anti-apoptotik rolleri bilinen clusterin proteininin aşırı ifadenmesi, hormon ablasyonuna, kemoterapiye ve radyoterapiye direnç geliştirmeye neden olur. Özellikle, dosetaksel direncinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Clusterin hücre yüzey reseptörleri ile etkileşerek pro-apoptotik sinyal iletimini engeller. Clusterin ayrıca endoplazmik retikulumdan sitozola proteinlerin geçişini sağlayarak protein agregasyonunu engeller ve p53 tarafından aktifleştirilen stres sinyallerini baskılayarak hücre sağkalımını

destekler (44). Custirsen (OGX-011), clusterin mRNA'sına komplementer, ikinci jenerasyon 2'metoksietil modifiye fosforotiyoat antisens oligonükleotididir. Lokalize PK'li olgularda neo-adjuvan hormon terapi ile kombine edilen custirsen çalışması, azalan prostat clusterin miktarı ile artan apoptotik indeks arasındaki ilişkiyi gösteren ve faz 2 çalışmaları için kullanılabilir aktif dozun (640 mg) belirlendiği ilk klinik çalışmadır (45). Kemoterapi naiv 52 KDPK'li hastalarda yapılan faz 2 çalışmasında (46), dosetaksel/prednizon ve OGX-011 (640 mg) (A grubu) ve yalnızca dosetaksel/prednizon uygulanan (B grubu) iki grup incelenmiştir. A grubunda clusterin miktarı %26 düşerken, B grubunda %0,9 artmıştır. A grubunda PFS ve OS değerleri sırasıyla 7,3 ay ve 23,8 ay bulunurken; B grubunda bu süreler sırasıyla 6,1 ve 16,9 aydır.

OGX-011 ve dosetaksel kombine tedavisinin tolere edilebilir olması, artan sağkalım süresiyle gösterilmiştir. Custirsenin, kemoterapi ile kombine edilerek denendiği iki faz 3 çalışması da devam etmektedir (47,48).

#### Sonuç

Son 15 yıllık süreçte, apoptotik eşiği düşürmeyi amaçlayan uygun ajanların geliştirmesi ve kliniğe uyarlanması için yoğun çaba harcanmaktadır. Kompleks apoptotik mekanizmalar ve geliştirilen ilaçların yan etki profilinin olmasından dolayı bu ajanların hepsinde başarıya ulaşılamamıştır. Ancak, ikinci jenerasyon antişaperon ajanlarından OGX-427 ve custirsen, her üç apoptotik yolağa (iç, dış ve sağ kalım yolları) da müdahale edebildiği için, PK tedavisinde klinik önemlerini sürdürmektedir. Kanser hücrelerinin savunmasını zayıflatmak ve tedavi direncinin üstesinden gelmek için, bu antişaperon ajanlarının diğer tedavi ajanlarıyla (abirateron asetat, enzalutamid, radyum-223 diklorür gibi) birlikte kullanımları, var olan tedavilerin etkinliğini ve devamlılığını arttırarak, hasta sağkalımı ve tedaviye yanıtın artmasına katkı sağlayabilir.

#### Sorular

1. Birincil ve ikincil tedavilere karşı gelişen dirençte, apoptotik etkinliği arttırmak çıkış yolu olabilir mi?
2. Isı şok proteinleri HSP27 ve clusterin, çoklu mekanizmaları ile tedavide direnç yol açan terapötik hedefler midir?
3. Bir intrasellüler tümör sorunu olan kastrasyona dirençte antisens oligonükleotidler ek tedavi seçeneği olabilir mi?

#### Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

#### Yazarlık Katkıları

Konsept: Ece Konaç, Sinan Sözen, Dizayn: Ece Konaç, Sinan Sözen, Veri Toplama veya İşleme: Ece Konaç, Sinan Sözen, Analiz veya Yorumlama: Ece Konaç, Sinan Sözen, Literatür Arama: Ece Konaç, Sinan Sözen, Yazan: Ece Konaç, Sinan Sözen. Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.



## Kaynaklar

1. Agarwal N, Di Lorenzo G, Sonpavde G, Bellmunt J. New agents for prostate cancer. *Ann Oncol* 2014;25:1700-1709.
2. Zielinski RR, Eigel BJ, Chi KN. Targeting the apoptosis pathway in prostate cancer. *Cancer J* 2013;19:79-89.
3. Higano CS. Potential use of custirsen to treat prostate cancer. *Onco Targets Ther* 2013;6:785-797.
4. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
5. Konaç E, Sözen S. Prostat Kanserinin Tanı ve Tedavisinde Moleküler Biyolojinin Kullanım Alanları. *Bull Urooncol* 2014;13:228-235.
6. Sheridan C, Martin SJ. Commitment in apoptosis: slightly dead but mostly alive. *Trends Cell Biol* 2008;18:353-357.
7. Vucic D, Dixit VM, Wertz IE. Ubiquitylation in apoptosis: a post-translational modification at the edge of life and death. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011;12:439-452.
8. Brunelle JK, Leatai A. Control of mitochondrial apoptosis by the Bcl-2 family. *J Cell Sci* 2009;122:437-441.
9. Karnak D, Xu L. Chemosensitization of prostate cancer by modulating Bcl-2 family proteins. *Curr Drug Targets* 2010;11:699-707.
10. Mohammad RM, Muqbil I, Lowe L, et al. Broad targeting of resistance to apoptosis in cancer. *Semin Cancer Biol* 2015;35(Suppl)78-103.
11. Pühr M, Hoefler J, Neuwirt H, et al. PIAS1 is a crucial factor for prostate cancer cell survival and a valid target in docetaxel resistant cells. *Oncotarget* 2014;5:12043-12056.
12. Mouraviev V, Lee B, Patel V, et al. Clinical prospects of long noncoding RNAs as novel biomarkers and therapeutic targets in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19:14-20.
13. Mehrotra S, Languino LR, Raskett CM, et al. IAP regulation of metastasis. *Cancer Cell* 2010;17:53-64.
14. Sternberg CN, Dumez H, Van Poppel H, et al. Docetaxel plus oblimersen sodium (Bcl-2 antisense oligonucleotide): an EORTC multicenter, randomized phase II study in patients with castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1264-1269.
15. Sonpavde G, Matveev V, Burke JM, et al. Randomized phase II trial of docetaxel plus prednisone in combination with placebo or AT-101, an oral small molecule Bcl-2 family antagonist, as first-line therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2012;23:1803-1808.
16. Stein MN, Hussain M, Stadler WM, et al. A Phase II Study of AT-101 to Overcome Bcl-2-Mediated Resistance to Androgen Deprivation Therapy in Patients With Newly Diagnosed Castration-Sensitive Metastatic Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14:22-27.
17. Dash R, Azab B, Quinn BA, et al. Apogossypol derivative BI-97C1 (Sabutoclax) targeting Mcl-1 sensitizes prostate cancer cells to mda-7/IL-24-mediated toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:8785-8790.
18. Jackson RS 2nd, Placzek W, Fernandez A, et al. Sabutoclax, a Mcl-1 antagonist, inhibits tumorigenesis in transgenic mouse and human xenograft models of prostate cancer. *Neoplasia* 2012;14:656-665.
19. Nguyen M, Cencic R, Ertel F, et al. Obatoclax is a direct and potent antagonist of membrane-restricted Mcl-1 and is synthetic lethal with treatment that induces Bim. *BMC Cancer* 2015;15:568.
20. Tamaki H, Harashima N, Hiraki M, et al. Bcl-2 family inhibition sensitizes human prostate cancer cells to docetaxel and promotes unexpected apoptosis under caspase-9 inhibition. *Oncotarget* 2014;5:11399-11412.
21. Roberts AW, Seymour JF, Brown JR, et al. Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to BCL2 inhibition: results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory disease. *J Clin Oncol* 2012;30:488-496.
22. Debrincat MA, Pleines I, Lebois M, et al. BCL-2 is dispensable for thrombopoiesis and platelet survival. *Cell Death Dis* 2015;6:1721.
23. National Institutes of Health. Safety of SGI-1776, a PIM kinase inhibitor in refractory prostate cancer and relapsed/refractory non Hodgkin's lymphoma.
24. Nastiuk KL, Krolewski JJ. FLIP-ping out: death receptor signaling in the prostate. *Cancer Biol Ther* 2008;7:1171-1179.
25. Wakelee HA, Patnaik A, Sicik BJ, et al. Phase I and pharmacokinetic study of lexatumumab (HGS-ETR2) given every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2010;21:376-381.
26. Abdulghani J, Allen JE, Dicker DT, et al. Sorafenib sensitizes solid tumors to Apo2L/TRAIL and Apo2L/TRAIL receptor agonist antibodies by the Jak2-Stat3-Mcl1 axis. *PLoS One* 2013;8:75414.
27. Dean E, Jodrell D, Connolly K, et al. Phase I trial of AEG35156 administered as a 7-day and 3-day continuous intravenous infusion in patients with advanced refractory cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1660-1666.
28. Fulda S. Promises and Challenges of Smac Mimetics as Cancer Therapeutics. *Clin Cancer Res* 2015;21:5030-5036.
29. Zhang M, Latham DE, Delaney MA, Chakravarti A. Survivin mediates resistance to antiandrogen therapy in prostate cancer. *Oncogene* 2005;24:2474-2482.
30. Wiechno P, Somer BC, Mellado B, et al. A randomised phase 2 study combining LY2181308 sodium (survivin antisense oligonucleotide) with first-line docetaxel/prednisone in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:516-520.
31. Tolcher AW, Quinn DI, Ferrari A, et al. A phase II study of YM155, a novel small-molecule suppressor of survivin, in castration-resistant taxane-pretreated prostate cancer. *Ann Oncol* 2012;23:968-973.
32. National Institutes of Health. Dose escalation study of safety and tolerability of AT-406 in patients with advanced solid tumors and lymphomas.
33. National Institutes of Health. A study of LCL161 in combination with weekly paclitaxel in adult patients with advanced solid tumors.
34. Katsogiannou M, Andrieu C, Baylot V, et al. The functional landscape of Hsp27 reveals new cellular processes such as DNA repair and alternative splicing and proposes novel anticancer targets. *Mol Cell Proteomics* 2014;13:3585-3601.
35. Stope MB, Weiss M, Preuss M, et al. Immediate and transient phosphorylation of the heat shock protein 27 initiates chemoresistance in prostate cancer cells. *Oncol Rep* 2014;32:2380-2386.
36. Cordonnier T, Bishop JL, Shiota M, et al. Hsp27 regulates EGF/ $\beta$ -catenin mediated epithelial to mesenchymal transition in prostate cancer. *Int J Cancer* 2015;136:496-507.
37. Stope MB, Peters S, Großbrummel H, et al. Androgen receptor (AR) inhibitor ErbB3-binding protein-1 (Ebp1) is not targeted by the newly identified AR controlling signaling axis heat-shock protein HSP27 and microRNA miR-1 in prostate cancer cells. *World J Urol* 2015;33:323-327.
38. Voll EA, Ogden IM, Pavese JM, et al. Heat shock protein 27 regulates human prostate cancer cell motility and metastatic progression. *Oncotarget* 2014;5:2648-2663.
39. Lamoureux F, Thomas C, Yin MJ, et al. Suppression of heat shock protein 27 using OGX-427 induces endoplasmic reticulum stress and potentiates heat shock protein 90 inhibitors to delay castrate-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;66:145-155.
40. Yamamoto Y, Lin PJ, Beraldi E, et al. siRNA Lipid Nanoparticle Potently Silences Clusterin and Delays Progression When Combined with Androgen Receptor Cotargeting in Enzalutamide-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:4845-4855.

41. De Maeseneer DJ, Van Praet C, Lumen N, Rottey S. Battling resistance mechanisms in antihormonal prostate cancer treatment: Novel agents and combinations. *Urol Oncol* 2015;33:310-321.
42. Chi KN, Hotte SJ, Ellard S, et al. A randomized phase II study of OGX-427 plus prednisone (P) versus P alone in patients (pts) with metastatic castration resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl):4514.
43. National Institutes of Health. OGX-427 in metastatic castrate-resistant prostate cancer with prostate-specific antigen progression while receiving abiraterone.
44. Zhong B, Sallman DA, Gilvary DL, et al. Induction of clusterin by AKT-role in cytoprotection against docetaxel in prostate tumor cells. *Mol Cancer Ther* 2010;9:1831-1841.
45. Chi KN, Eisenhauer E, Fazli L, et al. A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of OGX-011, a 2'-methoxyethyl antisense oligonucleotide to clusterin, in patients with localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1287-1296.
46. Chi KN, Hotte SJ, Yu EY, et al. Randomized phase II study of docetaxel and prednisone with or without OGX-011 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4247-4254.
47. National Institutes of Health. Comparison of docetaxel/prednisone to docetaxel/prednisone in combination with OGX-011 in men with prostate cancer (SYNERGY).
48. National Institutes of Health. Comparison of cabazitaxel/prednisone alone or in combination with custirsen for 2nd line chemotherapy in prostate cancer (AFFINITY).



# İnsidental Olarak Saptanan Paratestiküler Rabdomiyosarkom: Olgu Sunumu

## Incidentally Found Paratesticular Rhabdomyosarcoma: Case Report

Dr. Halil Çağrı Aybal, Dr. Taha Numan Yıkılmaz, Dr. Fatih Hızlı, Dr. Halil Başar, Dr. Emin Taha Keskin

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

### Öz

Paratestiküler rabdomiyosarkomlar (RMS) tüm RMS %7'sini oluşturmaktadır. Paratestiküler RMS malign tümörlerdir ve birçoğu çocuklarda ve adölesanlarda görülmesine rağmen paratestiküler RMS'nin %24'ü yetişkinlerde görülür. Bu olgu sunumunda görüntüleme yöntemleriyle skrotal kitlenin ayırımının yapılamadığı; tümör belirteçlerinin negatifliğine rağmen skrotal kitlenin klinik şüphesinin devam etmesi ve tümör olasılığının yüksek olması nedeniyle yapılan inguinal orşiektomi sonrası saptanan paratestiküler RMS ileri yaş grubunda olan hasta tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Paratestiküler, rabdomiyosarkom, insidental

### Abstract

Paratesticular rhabdomyosarcomas (RMS) constitute 7% of all RMS. Paratesticular RMS are malignant tumors and although many of them are seen in children and adolescents, 24% of them are seen in adults. A patient in the older age group had inguinal orchiectomy due to non-discrimination of scrotal mass, continuing clinical suspect of scrotal mass and high level of tumor possibility, after was determined to have paratesticular RMS. The patient was discussed in this case report.

**Keywords:** Paratesticular, rhabdomyosarcoma, incidental

### Giriş

Intraskrotal tespit edilen kitlelerin birçoğu testiste lokalize, bir kısmı da ekstratestikülerdir ve bunların da çoğunluğu paratestiküler dokulardan kaynaklanır. Paratestiküler rabdomiyosarkomlar (RMS) tüm RMS'lerin %7'sini oluşturmaktadır (1,2). Paratestiküler RMS malign tümörlerdir ve birçoğu çocuklarda ve adölesanlarda görülmesine rağmen paratestiküler RMS'lerin %24'ü yetişkinlerde görülür. Yetişkinlerin ise %80'i 21 yaş altında %20'si ilerleyen zamanlarda görülür (3). RMS'ler agresif büyüme paternine sahiptir, paratestiküler bölge yüzeysel olması nedeniyle fizik muayene ve klinik şüphayla erken tanı olanağı ve erken cerrahi rezeksiyon sonrası tedavi sağlandığı için, genel olarak iyi prognostik lokalizasyon kabul edilmektedir (1,4,5). Bu olgu sunumunda görüntüleme yöntemleriyle poliorşidizm, hidrosel, spermatosel ve skrotal kitlenin ayırımının yapılamadığı; tümör belirteçlerinin negatifliğine rağmen skrotal kitlenin klinik şüphesinin devam etmesi ve tümör olasılığının yüksek olması nedeniyle yapılan inguinal orşiektomi sonrası saptanan paratestiküler RMS'li ileri yaş grubunda olan hasta tartışılmıştır.

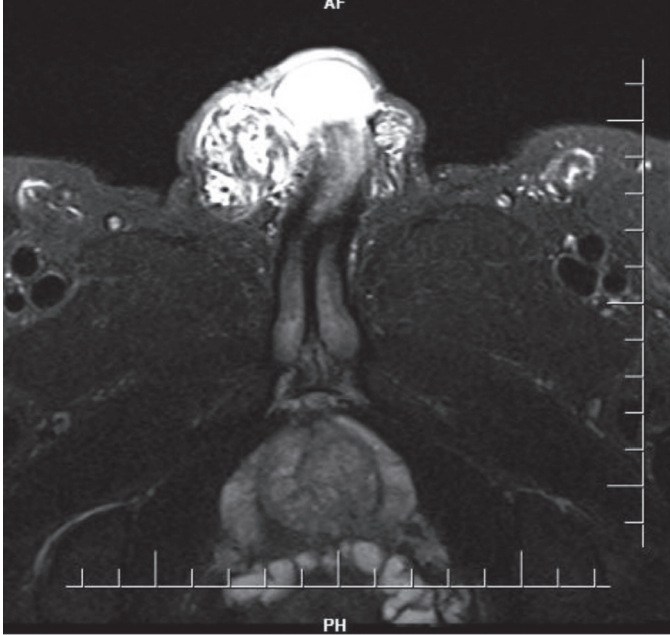
### Olgu Sunumu

Elli dokuz yaşında erkek hasta 1 aydır devam eden sağ testiste ağrısız şişliği olduğunu belirterek polikliniğimize başvurdu.

Hastaya 7 sene önce sağ epididim kist eksizyonu yapıldığı öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde; inspeksiyonla sağ skrotum sola oranla daha büyük; palpasyonda sağ epididim başında ele gelen yumuşak kıvamlı yaklaşık 3\*3 cm boyutlarında intraskrotal kitle tespit edildi. Hastanın tümör belirleyicilerinden serum alfa fetoprotein, serum laktat dehidrogenaz ve serum beta human koryonik gonadotropin seviyeleri normal saptandı. Serum serbest ve total testosteron ve östrojen seviyeleri normal sınırlar içerisinde bulundu. Akciğer grafisinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı.

Skrotal ultrasonografisinde sağ skrotumda testis inferior sol lateralde homojen hipoekoik düzgün kontürlü içerisinde düşük dirençli arteriyel yapılanmaların izlendiği 44\*27 mm kitle lezyonu izlenmesi üzerine istenilen skrotal manyetik rezonansla sağ testis posteriora 42\*25 mm oval görünümlü T1A'da hafif hipointens T2A'da hafif hiperintens kontrast tutan oluşum izlendi (Resim 1). Komplike enfekte hidrosel, poliorşidizm veya spermatosel olarak yorumlandı. Skrotal kese içinde büyüğü 14\*7 mm lenfadenopati izlenmesi üzerine klinik şüphayla testis tümörü olabileceği düşünülerek sağ inguinal eksplorasyon kararı verildi ve sağ radikal orşiektomi yapıldı (Resim 2). Patoloji sonucu malign mezenkimal tümör olarak raporlandı. Radikal orşiektomi materyalinde tümör içsi/stellat şekilli, bazıları multinükleer ve bizar formda, hiperkromatik/veziküler

nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı atipik mezenkimal hücreler görüldü. p16 ile diffüz kuvvetli boyanma, MyoD1 ile fokal nükleer boyanma s100 ile seyrek hücrede boyanma olmuş. Ki67 ile proliferatif aktivite %15 olarak değerlendirilmiş. Spermatik kord histomorfolojisi normal olarak değerlendirilmiş. Tümör nedeniyle pleomorfik RMS düşünülmeyle birlikte dediferansiye liposarkom ekarte edilememiş ve orşiektomize dokunun histopatolojik incelemesi sonucu RMS olarak raporlandı. Post-operatif dönemde abdominal ve toraks spiral bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde mediastende sağ paratrakeal alan aortikopulmoner pencerede, ön mediastende sol paraaortik alanda 20\*16 mm boyutlarında lenf nodu izlendi. Hasta onkoloji kliniğince RMS olarak kabul edildi ve medikal onkoloji kliniğince vinkristin, aktinomisin D, siklofosamid adjuvan kemoterapi tedavi protokolüne alınarak takip edilmektedir.



Resim 1. Sağ testisteki kitlenin manyetik rezonanstaki görüntüsü



Resim 2. Sağ testis ve kitlenin preoperatif görüntüsü

## Tartışma

Paratestiküler RMS'ler çoğu zaman testis dokusundan ayrımı yapılamayan nadir görülen genellikle 1-5 yaş arasında pik yapan çocukluk çağı tümörüdür (6). RMS'ler malign tümörlerdir ve bu tümörlerin %24'ü yetişkinlerde görülür. Yetişkinlerin ise %80'i 21 yaş altında %20'si ilerleyen zamanlarda görülür (3). Paratestiküler RMS'ler histolojik olarak embriyonel, alveoler, pleomorfik ve mikst olmak üzere alt gruplara ayrılır. Hastaların %90'ını embriyonel tiptir. Embriyonel tipi en iyi prognozlu olanıdır (7). Prognozu belirleyen en önemli faktör hastanın evresi olup preoperatif evrelendirme Intergroup RMS Çalışma grubu tarafından oluşturulmuştur (8). Hastalar genellikle ağrısız skrotal şişlik ile hastaneye müracaat ederler. Bizim olgumuzda 1 aydır devam eden sağ testiste ağrısız şişliği olması üzerine yapılan görüntüleme yöntemlerine rağmen ve hastanın 7 sene önce geçirdiği epididim kist eksizyonuna sekonder gelişen fibrotik dokular nedeniyle kitle ayırımının kesin olarak yapılamadığı ve klinik şüphenin devam etmesi üzerine sağ inguinal orşiektomi yapılması sonrası tümöral oluşum saptanmıştır. Post-operatif dönemde abdominal ve toraks spiral BT incelemesinde mediastende sağ paratrakeal alan aortikopulmoner pencerede, ön mediastende sol paraaortik alanda 20\*16 mm boyutlarında lenf nodu izlendi.

RMS'lerin en sık metastaz yaptığı yerler; regional lenf nodları, akciğerler ve kemiktir (9). Olguların %30-40'ında tanı anında retroperitoneal lenf bezi metastazı vardır. Paratestiküler RMS olgularında retroperitoneal lenf nodu metastazı açısından değerlendirmek için ipsilateral retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu önerilmektedir (10). Bizim olgumuzda cerrahi sonrası yapılan radyolojik incelemede mediastinal lenf nodu saptanmış daha sonra hasta uzak metastaz açısından mediastinal lenf nodunun patolojik incelemesinde malignite saptanmadı ve hastaya kemoterapi başlandı.

Tedavinin ilk ve en önemli basamağını radikal inguinal orşiektomi oluşturur. Cerrahi sonrası radyoterapi ve kemoterapi ile multimodal bir yaklaşım uygulanmalıdır (6).

Kemoterapi yapılmadan önce sadece cerrahi ile relapsız 2 yıllık sağkalım %50 iken multimodal tedavi ile bu oran %90'lara ulaşmaktadır (11). Kemoterapi protokolü hastalığın risk sınıflamasına göre belirlenmekte olup, en sık kullanılan ajanlar vinkristin, siklofosamid, aktinomisin, irinotekan, topotekan ve ifosfamidir (8).

Sonuç olarak, paratestiküler RMS malign, kötü prognozlu ve hızlı ilerleyen tümörlerdendir. Paratestiküler RMS'lerin %24'ü yetişkinlerde görülür. Yetişkinlerin ise %80'i 21 yaş altında %20'si ilerleyen zamanlarda görülür. Klinik şüphe devamlılık gösteriyorsa inguinal orşiektomi yapmanın hastaya sağlayacağı yarar göz ardı edilmemeli ve bu durum hastaya anlatılmalıdır. Prognozu belirleyen en önemli faktör evredir ve doğru evreleme yapıldıktan sonra hastaya en uygun multimodal tedavi yaklaşımı uygulanmalıdır.

## Etik

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Fatih Hızlı, Konsept: Halil Çağrı Aybal, Dizayn: Halil Çağrı Aybal, Veri Toplama ve İşleme: Taha Numan Yıkılmaz, Analiz ve Yorumlama: Halil Başar, Literatür Arama: Emin Taha Keskin, Yazan: Halil Çağrı Aybal.

**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. Ferrari A, Bisogno G, Casanova M, et al. Is alveolar histotype a prognostic factor in paratesticular rhabdomyosarcoma? The experience of Italian and German Soft Tissue Sarcoma Cooperative Group. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:134-138.
2. Ushida H, Shintaku M, Maegawa M, et al. Mixed tumor of paratesticular rhabdomyosarcoma and an adenomatoid tumor in an elderly patient. *Urology* 2002;59:773.
3. Khoubehi B, Mishra V, Ali M, et al. Adult paratesticular tumours. *BJU Int* 2002;90:707-715.
4. Zaslau S, Perlmutter AE, Farivar-Mohseni H, et al. Rhabdomyosarcoma of tunica vaginalis masquerading as hydrocele. *Urology* 2005;65:1001.
5. Rypens F, Garel L, Franc-Guimond J, Sartelet H. Paratesticular rhabdomyosarcoma presenting as thickening of the tunica vaginalis. *Pediatr Radiol* 2009;39:1010-1012.
6. Stewart LH, Lioe TF, Johnston SR. Thirty-year review of intrascrotal rhabdomyosarcoma. *Br J Urol* 1991;68:418-420.
7. Wiener ES, Anderson JR, Ojimba JL, et al. Controversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma: is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma? *Semin Pediatr Surg* 2001;10:146-152.
8. Raney RB, Maurer HM, Anderson JR, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG): Major Lessons From the IRS-I Through IRS-IV Studies as Background for the Current IRS-V Treatment Protocols. *Sarcoma* 2001;5:9-15.
9. Akbar SA, Sayyed TA, Jafri SZ, et al. Multimodality imaging of paratesticular neoplasms and their rare mimics. *Radiographics* 2003;23:1461-1476.
10. Dang ND, Dang PT, Samuelian J, Paulino AC. Lymph node management in patients with paratesticular rhabdomyosarcoma: a population-based analysis. *Cancer* 2013;119:3228-3233.
11. Olney LE, Narayana A, Loening S, Culp DA. Intrascrotal rhabdomyosarcoma. *Urology* 1979;14:113-125.





# Nadir Bir Tümör: Prostat Nöroendokrin Karsinomu Olgu Sunumu

## A Rare Tumor: Prostate Neuroendocrine Carcinoma Case Report

Dr. Eşref Oğuz Güven, Dr. Numan Yıkılmaz, Dr. Erdem Öztürk, Dr. Erman Damar, Dr. Halil Başar

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

### Öz

Nöroendokrin prostat kanseri çok nadir rastlanan ancak mortalitesi fazla olan bir hastalıktır. Küçük hücreli akciğer kanserinin en yaygın gözlenen ekstrapulmoner tiplerinin başında gelmektedir. Bu olguda, 50 yaşında bir erkek hastada, prostat spesifik antijen değeri düşük iken benign prostat hiperplazisi ile uyumlu bulguları olan, ancak 6 ay gibi kısa sürede kemik ve karaciğer metastazı gelişecek kadar ileri evreye ilerleyen bir olgu sunarak, nöroendokrin prostat karsinomlarının ne kadar agresif bir seyir gösterdiğini belirtmek istedik. Kesin tanısı, patolojik spesmeninin spesifik boyalarla incelenmesi sonucu ortaya konulabilmekte, klinik olarak tanıyı öngörmek çoğu kez imkansız gibi görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Nöroendokrin tümör, prostat kanseri, sağkalım

### Abstract

Neuroendocrine prostate cancer is very rare disease with high mortality. It is one of the most commonly observed extrapulmonary small cell lung cancer types. In this case report we wanted to indicate how aggressive can neuroendocrine carcinoma of the prostate be by presenting a 50-year-old male patient whose liver and bone metastasis progressed in a short period like 6 months although his prostate specific antigen levels were low and he had benign prostatic hyperplasia related symptoms. The definitive diagnosis can be made as a result of pathologic specimen examination by specific dyes. To predict the diagnosis clinically is often thought to be impossible.

**Keywords:** Neuroendocrine tumor, prostate cancer, survival

### Giriş

Prostat kanseri dünyada erkeklerde en sık görülen dördüncü kanser olup, buna bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra en sık ikinci kanser tipidir. Malign prostat neoplazmalarının yaklaşık %95'i adenokarsinomlardır (1). Nöroendokrin hücreler prostat dokusunda bol olarak bulunur ve prostatın nöroendokrin değişim gösteren tümörleri, kimi araştırmacılar tarafından prostat adenokarsinomunun alt tipi olarak değerlendirilmektedir (2).

Nöroendokrin prostat kanseri ilk kez 1977'de prostat küçük hücreli karsinomunun bir çeşidi olarak tanımlanmış olsa da halen biyolojik davranışları tam aydınlatılamamış bir konudur (2). Küçük hücreli karsinomların %11'i ekstrapulmoner olarak, bunun %3'ü ise prostatta saptanmaktadır. Tüm prostat karsinomlarının ise %1'inden daha azında görülmektedir.

Küçük hücreli prostat kanseri, klasik adenokanserden klinik ve histolojik olarak farklı özelliklere sahiptir. Literatürde olgu sayısının az olması nedeniyle ortalama sağkalım süresi hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. Hormonoterapiye dirençlidir ve günümüzde küçük hücreli akciğer kanserine benzer tedavi rejimleri ile tedavi edilmektedir. Platin temelli kemoterapi ile başlangıçta iyi bir cevap alınmasına rağmen, tedavi efektif olmamaktadır. Hastalığın prognozu oldukça kötü olup tanı anında ilerlemiş

hastalık evresindedir. Ortalama yaşam süresi tanıdan itibaren 2 yıldan kısadır (2).

Bu olguda, başlangıçta düşük prostat spesifik antijen (PSA) değerine sahip ve üriner obstrüksiyon yakınmaları dışında semptomu olmayan bir hastada kısa sürede prostat nöroendokrin karsinomu gelişimini sunduk.

### Olgu Sunumu

Elli yaşında erkek hasta, son 1 yıldır olan sık idrara çıkma, rezidü idrar hissi, noktüri (3,4) şikayetleri nedeniyle 6 ay önce dış merkezde değerlendirilmiş. T-PSA: 3 ng/mL olan hastaya transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) yapılmış ve patoloji sonucu benign prostat hiperplazi ile uyumlu olarak gelmiş. Postop dönemde bir yakınması olmayan hasta son 1 ay içerisinde yeniden idrar yapma sıkıntısı gelişmesi üzerine merkezimize başvurmuş.

Hastanın yapılan tetkiklerinde T-PSA: 20 ng/mL. Rektal muayenede Grade 3, sert nodül mevcut. İdrar yapma zorluğu dışında herhangi bir semptomu mevcut değil. Hastaya transrektal ultrason eşliğinde yapılan 12 kadran transrektal prostat iğne biyopsi sonucu, prostat nöroendokrin tümörü Gleason 4+5 ile uyumlu gelmiş. Yapılan tüm vücut kemik sintigrafide yaygın kemik metastazları, torako-abdomen tomografide ise karaciğer

metastazı saptanmış. İnfravezikal obstrüksiyon nedeniyle hastaya palyatif amaçlı TUR-P ve kastrasyon amaçlı olarak da bilateral skrotal orşiektomi yapıldı. Hastanın takiplerinde kastrasyona rağmen cerrahi sonrası 2. ayda PSA seviyeleri yükselmeye devam etmiştir. Medikal onkoloji tarafından değerlendirilen hastaya kemoterapi planı sırasında hasta hastalık dışı nedene bağlı olarak ex olmuştur.

## Tartışma

Nöroendokrin farklılaşma gösteren prostat kanserleri 2 yılda %35 sağkalım oranı ile, 2 yılda %97 sağkalım oranı olan nöroendokrin farklılaşma göstermeyen klasik prostat kanserlerine göre daha kötü bir prognoza sahiptir. Prostatın küçük hücreli karsinomu, prostatın nöroendokrin değişim gösteren tümörlerinden olup akciğerin küçük hücreli karsinomuyla benzerlik gösterir.

Küçük hücreli prostat kanserinin orijini halen netlik kazanmamıştır. Bazı otörler, klasik tip prostat adenokarsinomunun dediferansiyasyonu sonucu oluşan bir hastalık progresyonu olduğunu ve böylece agresif seyrederek hastaların çoğunun terminal evreye ilerlediğini savunmaktadır (1). Karşıt teori ise, nöroendokrin komponentin normal prostat hücreleri veya pluripotent epitelyal hücrelerin malign transformasyonundan köken aldığını savunmaktadır (2).

Histolojik olarak prostatın nöroendokrin diferansiyasyonu 4 şekilde görülebilmektedir: 1) Küçük hücreli karsinom ve karsinoid tümör, 2) Küçük hücreli karsinom veya karsinoid tümörle kombine halde adenokarsinom, 3) Fokal nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom, 4) Doku analizi veya serolojik incelemelerle hormon içeriği gösterilen adenokarsinomlar.

Küçük hücreli karsinomlar bütün prostatik malignitelerin %5'inden azını oluştururlar. Prostat adenokarsinomlarında görülen nöroendokrin farklılaşmanın en sık tipi fokal nöroendokrin farklılaşma şeklinde olanıdır.

İmmünohistokimyasal incelemelerde, olguların %92'sinin CD-56 ile pozitif boyandığını, %85'inde ise sinaptofizin pozitif saptandığı gösterilmiştir. Bu özellikleri ile az diferansiyasyonlu adenokarsinomdan ayırt edilmesi kolaylaşmaktadır (4). Wang ve Epstein (4) hormonal tedaviye dirençli olan 14 prostat karsinomu olgusunda PSA ve nöron spesifik enolaz (NSE) tespit edilmezken, 10 olguda yüksek serum kromogranin A değerlerini saptamışlardır. Yüksek kromogranin A seviyesinin erken tespiti daha agresif bir tedaviye değişimin bir göstergesi olabilir (4).

Ro ve ark.'nın (5) çalışmasında, prostatın küçük hücreli karsinomlarında hücrelerin NSE pozitif iken hem PSA hem de prostat spesifik asit fosfataz (PSAP) negatif olabileceği gösterilirken; Ghali ve Garcia'nın (6) Cushing benzeri bir klinik tablo içeren hastada yaptıkları incelemede, hem PSA hem de PSAP pozitif olarak saptanmıştır. Diaz ve ark. (7) da çalışmalarında benzer sonuçlara ulaşmıştır.

Biri ve ark.'nın (8) prostat kanserinde protoonkogen bcl-2 tanımlanmasının ve nöroendokrin farklılaşmanın (NED) rolünü araştırdıkları çalışmada; bcl-2 tanımlanması ile Gleason skoru ve progresyon bazında kötü prognoz ile çok yakın ilişki saptanmış ve NED gösteren hücrelerin bulunmasının ise yalnızca hastalığın progresyonu ile ilişkili olabileceği kanaatine varılmış.

Klinik seyir olarak, genellikle primer bölgede hızla büyüyen kitle, büyük retroperitoneal kitle, özellikle akciğer ve karaciğer

olmak üzere hızlı iç organ tutulumu, klasik adenokarsinomda görülen osteoplastik kemik metastazından farklı olarak, osteolitik kemik metastazı ve sık beyin tutulumu görülebilmektedir. Tipik olarak, önemli derecede progresyona rağmen PSA üretimi durur ya da daha sıklıkla görülen ölçülemeyecek seviyenin altındaki değerler şeklinde tespit edilir. Literatürde bildirilen olguların çoğu 60 yaşın üzerindedir. Literatürde hormonal tedavi uygulanan prostat karsinomlarında nöroendokrin diferansiyasyon alanlarının etkilenmeden kaldığı veya tedavi sonrası bu alanların daha belirgin hale geldiği gösterilmiştir. Beltran ve ark., (9) nöroendokrin hücrelerin hormonal tedaviye direnç gelişmesinden sorumlu olduğunu bildirmiştir. Bu durum nöroendokrin diferansiyasyon gösteren prostat karsinomlarında terapötik yaklaşımın farklı olması gerektiğini düşündürmektedir. Saf primer prostat nöroendokrin karsinomunda esas tedavi yaklaşımı radikal prostatektomidir. Diğer tedavi modaliteleri metastaz varlığında önerilir. Tedavide radyoterapi oldukça etkilidir. Büyük hacimli tümörde, beyin metastazı olan; ağrı, potansiyel patolojik kırık, mesane çıkım obstrüksiyonu gibi hayat kalitesi üzerinde olumlu etkisi olacak kritik bölgelerde lokal tümör kontrolü için düşünülmelidir.

Literatürde sınırlı sayıda olgu olduğundan, ileri evre hastaların prognozu hakkında veriler yetersizdir. Tedaviye cevap; başvuru esnasında hastalığın yaygınlığı ile ilişkili olsa da, başlangıçta tedaviye belirgin yanıt karşılık, çoğunda prognoz kötüdür ve hastaların büyük çoğunluğu bir yıl içinde kaybedilmektedir. Stein ve ark.'nın (10) 30 hastayı içeren retrospektif çalışmasında, sadece 1 hastada kemoradyoterapi sonrası 54 aylık bir remisyon sağlanmıştır. Olguların çoğunda ortalama sağkalım 13 aydır. Tanı anında hiponatremi, non-genitoüriner ekstrapulmoner küçük hücreli kanser varlığı, yüksek serum laktat dehidrogenaz değerleri, düşük serum albumini ve ileri yaş kötü prognoz ile ilişkilidir.

Prostat nöroendokrin karsinomu çok nadir olarak rastlanan, tanı konulduktan sonra ortalama sağkalım 1 yıldan az olan agresif bir kanserdir. Halen gelişim mekanizması, hangi prostat kanser çeşidinin alt tipi olduğu, tedavi modaliteleri hakkında aydınlatılmayı bekleyen sorular bulunmaktadır. Çok düşük PSA seviyelerinde dahi gelişebileceği ve tarama yöntemleriyle önceden saptayabileceğimiz başka bir moleküler belirteç henüz mevcut olmadığından, çoğu olgu atlanmakta ve karşımıza ileri evrede gelmektedir. Bu alanda yapılan moleküler çalışmaların ilerlemesi ve daha çok sayıda olgu takip ederek, klinik tecrübelerimizin artması gerekmektedir.

## Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Eşref Oğuz Güven, Konsept: Numan Yıkılmaz, Dizayn: Numan Yıkılmaz, Veri Toplama veya İşleme: Erman Damar, Analiz veya Yorumlama: Halil Başar, Literatür Arama: Erdem Öztürk, Yazan: Numan Yıkılmaz.

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. Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Prostate* 1999;39:135-148.
2. López Cubillana P, Martínez Barba E, Prieto A, et al. Oat-cell carcinoma of the prostate. Diagnosis, prognosis and therapeutic implications. *Urol Int* 2001;67:209-212.
3. Burchardt T, Burchardt M, Chen MW, et al. Transdifferentiation of prostate cancer cells to a neuroendocrine cell phenotype in vitro and in vivo. *J Urol* 1999;162:1800-1805.
4. Wang W, Epstein JI. Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases. *Am J Surg Path* 2008;32:65-71.
5. Ro JY, Têtu B, Ayala AG, Ordóñez NG. Small cell carcinoma of the prostate. II. Immunohistochemical and electron microscopic studies of 18 cases. *Cancer* 1987;59:977-982.
6. Ghali VS, Garcia RL. Prostatic adenocarcinoma with carcinoidal features producing adrenocorticotrophic syndrome. Immunohistochemical study and review of the literature. *Cancer* 1984;54:1043-1048.
7. Diaz M, Abdul M, Hoosein N. Modulation of neuroendocrine differentiation in prostate cancer by interleukin-1 and -2. *Prostate Suppl* 1998;8:32-36.
8. Biri H, Küpeli B, Sınık Z, et al. The Value of Proto-Oncogene Bcl-2 and Neuroendocrine Differentiation in Human Prostate Cancer. *Turkiye Klinikleri J Med Res* 1999;17:41-46.
9. Beltran H, Mosquera JM, Rubin MA. Neuroendocrine prostate cancer. In: Tewari A, ed. *Prostate cancer: A comprehensive perspective*. 2nd ed. New York, USA: Springer; 2013. p. 277-282.
10. Stein ME, Bernstein Z, Abacioglu U, et al. Small cell (neuroendocrine) carcinoma of the prostate: etiology, diagnosis, prognosis, and therapeutic implications--a retrospective study of 30 patients from the rare cancer network. *Am J Med Sci* 2008;336:478-488.

# 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 ben ve arkadaş(lar)ımın doğrudan veya dolaylı ilişkileri veya Maddi ilgilileri aşağıda belirtilmiştir.

### 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 ilgilileri 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.....	.....	.....	.....



