

ISSN 2147-2122

ÜROONKOLOJİ

bülteni

BULLETIN OF UROONCOLOGY

galenos
yayınevi

ÜROONKOLOJİ
DERNEĞİ - 1999



Haziran/ June

2017

Cilt/Volume

16(2)

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. Saadettin Eskiçorapçı

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

Dr. Aziz Karaoğlu

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

Dr. Eric Klein

Cleveland Kliniği, Üroonkoloji Bölümü, Ohio, ABD

Dr. Ömer Küçük

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

E-posta: omer.kucuk@emory.edu

Dr. Viraj Master

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

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. Tefik Sinan Sözen

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

Dr. Feridun Şengör

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

Dr. Yüleyen 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

Gebze Anadolu Sağlık Merkezi, Üroloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye

Dr. Deniz Yalman

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

Dr. Özgür Yayıcoğlu

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 standartlarına uygundur. (Requirements for Permanence) National Library of Medicine biyomedikal yayınlarda asitsiz kağıt (acid-free paper/alkalin kağıt) kullanılmasını önermektedir.

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

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

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

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

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



Yayıncı/Publisher

Erkan Mor

Yayın Yönetmeni/Publication Director

Nesrin Çolak

Web Koordinatörleri/Web Coordinators

Eren Arsel

Soner Yıldırım

Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department

Ayda Alaca

Çiğdem Birinci

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators

Ebru Boz

Eda Kolkukisa

Hatice Balta

Lütfiye Ayhan İrtem

Melis Kuru

Zeynep Altındağ

Araştırma&Geliştirme/Research&Development

Büşrah Toparslan

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: Haziran 2017/June 2017

ISSN: 2147-2122 E-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 adresinden ulaşılabilir.

Üroonkoloji Bülteni Editörlüğü

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

E-posta: bulten@uroonkoloji.org

Telefon: +90 216 594 52 85

Faks: +90 216 594 57 99

Sahibi

Üroonkoloji Derneği adına Dr. Sümer Baltacı

Yayıncı: Galenos Yayınevi

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

E-posta: info@galenos.com.tr

Telefon: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

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

About us Bulletin

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

The journal accepts research articles in basic and clinical sciences, reviews regarding current issues, and extraordinary case reports to be published.

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

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

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

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

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

The scientific responsibility of the manuscripts belongs to the authors.

Bulletin of Urooncology is indexed in Emerging Sources Citation Index (ESCI), 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 or www.uroonkoloji.org/ebulten.

Editorial Office of Bulletin of Urooncology

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

E-mail: bulten@uroonkoloji.org

Tel: +90 (216) 594 52 85

Fax: +90 (216) 594 57 99

Owner

Dr. Sümer Baltacı on behalf of Urooncology Association

Publisher: Galenos Yayınevi

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

E-mail: info@galenos.com.tr

Phone: +90 212 621 99 25

Fax: +90 212 621 99 27

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

Yazarlara Bilgi

1. Genel Bilgiler

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

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

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

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

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

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

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

Üroonkoloji Bülteni'nde yayınlanmak amacıyla gönderilen ve Etik Kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve 2013'de gözden geçirilmiş Helsinki Bildirisi'ne uygun Etik Kurul Onay Raporu gereklidir (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>).

Deneysel hayvan çalışmalarında ise yazarlar, "Guide for the care and use of laboratory animals" (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>) doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurumlarından Etik Kurul Onay Raporu almalıdır. Etik Kurul onayı ve "Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu" alındığı araştırmanın "Gereç ve Yöntem" bölümünde mutlaka (etik onay numarası ile birlikte) belirtilmelidir. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

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

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

Yazılar değerlendirme sürecinde aşırma, yanıltma 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 firmalarında 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 belirlerken 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 sayılırlar.

4. Yazım Kuralları

Yazar Sorumluluğu

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

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

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

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; Système International: SI) birimleri ile bildirilmelidir.

İstatistik Değerlendirme

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

Yazım Dili

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce olup Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.gov.tr adresi esas alınmalıdır. İngilizce makalelerin ve özetlerin, dergiye gönderilmeden önce gerek duyulduğunda, gramer kuralları yönünden profesyonelce gözden geçirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

Makalelerin yazım ve dil bilgisi kurallarına uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

5. Dergiye Gönderilecek Yazı Türleri ve Özellikleri

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

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

- 1) Başlık sayfası,
- 2) Öz ve Anahtar Kelimeler (Türkçe ve İngilizce)
- 3) Metin,
- 4) Kaynaklar,
- 5) Tablo ve/veya Şekiller.

Aksi belirtilmedikçe gönderilen yazılarla ilgili tüm yazışmalar birinci isim yazarla yapılacaktır. Gönderilen yazılarda, yazının yayınlanmak üzere gönderildiği ve derginin hangi bölümü (araştırma ya da olgu sunumu gibi) için baş vurulduğu 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).

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 anahatlarını içermeli ve konuyla ilgili daha önceki çalışmalardan bahsedilmelidir.

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

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

Soru: Derleme yazılarında yazar(lar) metnin sonunda içerikle ilgili en az 3, en fazla 5 adet soru 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)ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

6. Yazı Düzeni

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

A. Başlık Sayfası

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

B. Özet ve Anahtar Kelimeler

Türkçe ve İngilizce olmak üzere iki dilde yazılır ve yazının başlığını da içerir. Özet gönderilecek yazı biçimine göre yapılandırılmış (Amaç, Gereç ve Yöntem/Hastalar ve Yöntem, Bulgular, Sonuç) veya kısa özet olarak her yazı tipine göre ilgili bölümünde belirtilen şekilde hazırlanır.

Özetlerin sonunda her iki dilden en az 3, en çok 5 anahtar kelime (keywords) yer alır. Anahtar kelimeler uygun nitelikte ve standart terminolojide yazılmalıdır. Türkçe anahtar kelimeler "Türkiye Bilim Terimleri" arasından seçilmelidir. Yazarlar bilgilendirme için <http://www.bilimterimleri.com> adresini kullanabilir. "Türkiye Bilim Terimleri" MeSH (Medical Subject Headings) terimlerinin, karşılıklarının bulunduğu bir anahtar kelimeler dizinidir (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

C. Ana Metin

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

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. Kaçınıcı baskı olduğu. Yayınlanma 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

Intructions to Author

1. General Information

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

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

Bulletin of Urooncology does not charge any article submission or processing charges. Also manuscript writers are not paid by any means for their manuscripts.

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

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

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

It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias and ethical issues. Turkish Society of Urooncology owns the copyright of all published articles. All manuscripts submitted must be accompanied by the Authorship Statement, Copyright Transfer, Financial Disclosure, and Acknowledgment Permission form that is available in (www.uroonkolojibulteni.com).

The Journal adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration October 2013 (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) and holds that all reported research involving "Human beings" conducted in accordance with such principles.

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

All manuscripts dealing with animal subjects must contain a statement indicating that the study was performed according to "The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>) with the approval (including approval number) of the Institutional Review Board, in the "Materials and Methods" section.

Case reports should be accompanied by informed consent and the identity of the patient should be hidden. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets ethical criteria.

During the evaluation of the manuscript, the research data and/or ethics committee approval form can be requested from the authors if it's required by the editorial board.

We disapproval upon such unethical practices as plagiarism, fabrication, duplication, and salamisation, as well as inappropriate acknowledgements, and references regarding Committee on Publication Ethics (COPE) rules. We use iThenticate to screen all submissions for plagiarism before publication.

2. Manuscript Submission

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

All submissions must include: Authorship Statement, Copyright Transfer, Financial Disclosure, and Acknowledgment Permission forms. The author and the co-authors should sign this form declaring acception of full responsibility for the accuracy of all contents in accordance with the order of authors. They should also whether there is a conflict of interest regarding manuscript. If you are unable to successfully upload the files please contact the editorial office by e-mail or through online submission system. The names of the institutions, organizations or pharmaceutical companies that funded or provided material support for the research work even in form of partial support, should be declared and acknowledged in the footnote of the article. Rejected manuscripts are not sent back to the authors except for art work

3. Peer-Review Process

Bulletin of Urooncology is an independent international journal based on double-blind peer-review principles. All articles are subject to review by the editors and peer reviewers. All manuscripts are reviewed by the editor, concerned associate editors and at least two expert referees.

The scientific board guiding the selection of the papers to be published in the Journal consists of elected experts of the Journal and if necessary, selected from national and international authorities. Editorial Committee has the right of not publishing a manuscript that is not in compliance with the authors' instructions, request revisions from the authors and reediting. The review process will be managed and decisions made by editor-in-chief who will act independently.

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

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

4. Editorial Policies

Scientific Responsibility

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

All persons designated as authors should have made substantial contributions to the followings:

- (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data,
- (2) drafting the article or revising it critically for intellectual content,
- (3) final approval of the version to be submitted.

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

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

Abbreviations

Use only standard abbreviations. Avoid abbreviations in the title and abstract. The full term for an abbreviation should precede its first use in the text, unless it is a standard abbreviation. Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned.

Units of Measurement

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

Statistical Evaluation

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

Language

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

5. Categories of Articles

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

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

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

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

Each section of the article should be started in a new page and abide to the below sequence:

- 1) Title,
- 2) Abstract and key words (Turkish and English),
- 3) Main text,
- 4) Acknowledgements (optional),
- 5) References,
- 6) Tables/figures (each table should be written with the titles and footnotes in a separate page), legends of the figures.

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

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

A. Original Research Articles

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

Content:

- Title

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

Objective, materials and methods, results, conclusion)

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

Introduction

- Materials and Methods/Patients and Methods

- Results

- Discussion

- Study Limitations

- Conclusion

- Acknowledgements

- References

- Tables/Figures

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

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

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

Correspondence

Bulletin of Urooncology

Editor-in-Chief, PhD, MD, Murat Koşan

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

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

E-mail: muratkosan@yahoo.com

İçindekiler/Contents

Orijinal Makaleler / Original Articles

- 34 Radikal Sistektomi Sonrası Böbrek Fonksiyonlarında Gerileme ve Bu Gerilemeyi Öngören Faktörlerin Analizi**
Renal Function Deterioration After Radical Cystectomy and Analysis of Predictive Factors for Renal Deterioration
Dr. Nurullah Hamidi, Dr. Evren Süer, Dr. Mete Özkıdık, Dr. Uygur Bağcı, Dr. İlker Gökçe, Dr. Kadir Türkölmez, Dr. Yaşar Bedük, Dr. Sümer Baltacı
- 38 Malign Olmayan Mesane Hastalıklarında Skuamöz Metaplazinin Yeri ve Yönetimi**
Squamous Metaplasia and Its Management in Non-malignant Bladder Diseases
Dr. Şenol Tonyalı, Dr. Hakan Bahadır Haberal, Dr. Mustafa Sertaç Yazıcı, Dr. Dilek Ertoy Baydar, Dr. Ali Ergen
- 42 Klinik Olarak Önemli Prostat Kanserinin Tanısında Transperineal Multiparametrik-Manyetik Rezonans Görüntüleme/Ultrasonografi Füzyon Prostat Biyopsisi-Erken Sonuçlarımız**
Initial Outcomes and Assessment of the Transperineal Multiparametric Magnetic Resonance Imaging/Ultrasonography Fusion Biopsy Method in Diagnosing Clinically-significant Prostate Cancer
Dr. Mahir B. Özgen, Dr. Bora Özveren, Dr. Sertaç Uzel, Dr. Uğur Altuğ, Dr. Levent Türkeri
- 46 Radikal Prostatektomi Materyalindeki Tümör Dansitesinin Preoperatif Prediktif Faktörler ve Biyokimyasal Rekürrens ile İlişkisi**
Relationship Between Tumor Density in Radical Prostatectomy Material, Preoperative Predictive Factors and Biochemical Recurrence
Dr. Serdar Çelik, Dr. Ozan Bozkurt, Dr. Güven Aslan, Dr. Ömer Demir, Dr. Burçin Tuna, Dr. Kutsal Yörükoğlu, Dr. Mehmet Uğur Mungan

Derlemeler / Reviews

- 51 Testis Kanserinde Tanı, Evreleme ve Takipte Görüntülemenin Rolü**
The Role of Imaging in Testicular Cancer Diagnosis, Staging and Follow-up
Dr. Nuray Voyvoda, Dr. Bekir Voyvoda, Dr. Özden Çamurdan
- 57 Kas İnvaz Mesane Kanserinde Risk Adaptif Neoadjuvan Kemoterapi**
Risk Adaptive Neoadjuvant Chemotherapy in Muscle Invasive Bladder Cancer
Dr. Elif Atağ, Dr. Aziz Karaoğlu, Dr. Ömer Küçük

Olgu Sunumları / Case Reports

- 63 Üreter Taşı veya Tümörünü Taklit Eden Nadir Bir Olgu: İntraüreteral Organize Debris**
A Rare Case Mimicking Ureteral Stone or Tumor: Intraureteral Organized Debris
Dr. İsmail Selvi, Dr. Ali İhsan Arık, Dr. Emin Taha Keskin, Dr. Mehmet Sinan Başay, Dr. Burcu Keleş
- 67 Prostatic Carcinosarcoma: A Case Report**
Prostat Karsinosarkomu: Olgu Sunumu
Yusuf Şenoğlu MD, Kamil Çam MD, Hawa Erdem MD, Muhammet Ali Kayıkçı MD, Ali Tekin MD



Radikal Sistektomi Sonrası Böbrek Fonksiyonlarında Gerileme ve Bu Gerilemeyi Öngören Faktörlerin Analizi

Renal Function Deterioration After Radical Cystectomy and Analysis of Predictive Factors for Renal Deterioration

Dr. Nurullah Hamidi¹, Dr. Evren Süer², Dr. Mete Özkıdık², Dr. Uygur Bağcı², Dr. İlker Gökçe², Dr. Kadir Türkölmez², Dr. Yaşar Bedük², Dr. Sümer Baltacı²

¹Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

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

Öz

Amaç: Radikal sistektomi (RS) yapılan hastaların çoğunda böbrek fonksiyonlarında bozulma gelişmektedir. Bu çalışmada RS yapılan ve en az 5 yıllık takibi olan mesane kanseri (MK) hastalarında renal fonksiyonlardaki değişiklikleri değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 1995-Aralık 2010 arasında kliniğimizde MK nedeniyle RS yapılan 175 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş, cinsiyet, RS öncesi bazal glomerüler filtrasyon oranı (GFO), tümör histolojisi, patolojik tümör evresi, komorbidite öyküsü ve tedavi öncesi hidronefroz varlığı değerlendirildi. GFO; böbrek hastalığında diyet modifikasyonu formülü ile hesaplandı. Takipte 6 ayda bir bakılan GFO ölçümleri kaydedildi.

Bulgular: Ortalama yaş ve ortalama RS öncesi GFO sırasıyla 66,5±17,9 yıl ve 91,1±18,2 mL/dk idi. Hastalar ileal kondüit diversiyon ve ileal substitüsyon (İS) yapılmasına göre iki gruba ayrıldı. Her iki grubun bazal GFO değerleri benzer olduğu halde ilk yıldan sonraki takip dönemlerinde RS ile birlikte İS yapılan hastalarda GFO'ların istatistiksel olarak daha düşük olduğu izlendi. Çok değişkenli analizde, diversiyon yöntemi olarak İS yapılması (p=0,0001, göreceli olasılıklar oranı (OR): 3,2, %95 güven aralığı (GA): 1,248-5,481), diabetes mellitus öyküsü varlığı (p=0,0001, OR: 4,9, %95 GA: 2,575-9,706) ve hipertansiyon öyküsünün varlığının (p=0,0001, OR: 3,6, %95 GA: 2,019-6,552) GFO'daki düşüş ile ilişkili olduğu belirlendi.

Sonuç: RS ameliyatından sonra 5 yıl içinde renal fonksiyonlarda bozulma çoğu hastada gelişmektedir. Öncesinde diabetes mellitus, hipertansiyon öyküsü olan ve İS yapılan olgularda renal fonksiyon bozukluğu daha belirgin olarak izlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, radikal sistektomi, renal yetmezlik

Abstract

Objective: Renal function deterioration develops in most of the patients treated with radical cystectomy (RC). In this study, we aimed to evaluate the changes in renal function of bladder cancer (BC) patients who had minimum 5 years of follow-up period after RC.

Materials and Methods: In this study, 175 patients who underwent RC for BC at our institution between January 1995 and December 2010 were included. Age, gender, baseline glomerular filtration rate (GFR) before RC, tumor histology, pathological tumor stage, comorbidity record and presence of hydronephrosis before treatment were evaluated. GFR was calculated with the modification of diet in renal disease equation. GFR measurements of every 6 months were recorded in the follow-up.

Results: The mean age and mean GFR before RC were 66.5±17.9 years and 91.1±18.2 mL/min, respectively. Patients separated into two groups for having ileal conduit diversion and ileal substitution (IS). It was found out that although baseline GFRs were similar for both groups, GFR was significantly lower in patients of RC with IS after the first year of follow-up period. According to multivariate logistic analysis, having IS as a diversion method (p=0.0001, odds ratio (OR): 3.2, 95% confidence interval (CI): 1.248-5.481), presence of diabetes mellitus record (p=0.0001, OR: 4.9, 95% CI: 2.575-9.706) and presence of hypertension record (p=0.0001, OR: 3.6, 95% CI: 2.019-6.552) were found to be associated with decrease in GFR.

Conclusion: Renal function deterioration mostly develops in patients after RC surgery within 5 years. Renal function deterioration was more prominent in IS patients who had diabetes mellitus, hypertension record.

Keywords: Bladder cancer, radical cystectomy, renal deterioration

Giriş

Mesane kanseri (MK) erkeklerde tüm kanserler içinde en sık görülen yedinci, her iki cinsiyet dikkate alındığında ise en sık görülen on birinci kanser türüdür (1). Dünya genelindeki insidansı erkeklerde 9/100,000 iken kadınlarda 2,2/100,000'dir. Mesane kanserine sahip hastaların %25-30'u tanı anında kas invaziv evrededir ve bu evredeki hastaların yaklaşık üçte birinde MK nedeniyle mortalite görülür (2).

Kas invaziv mesane kanserli (KİMK) hastalarda standart tedavi radikal sistektomi (RS) ve beraberinde yapılan üriner diversiyondur (ÜD). RS standart tedavi olarak kabul edilmesine rağmen birçok hastada peri ve post-operatif komplikasyon görülebilmektedir (2). Komplikasyonlara ek olarak bu cerrahiye bağlı mortalite oranları da azımsanmayacak kadar yüksektir. RS sonrası mortalite oranı kısa dönemde %1-3 iken, uzun dönemde ise %2-8'dir (3). RS; mortalite ve morbiditelere ek olarak uzun dönemde renal fonksiyon bozukluğu, metabolik bozukluklar ve vitamin eksiklikleri gibi bazı fonksiyonel komplikasyonlara da neden olabilmektedir. Renal fonksiyon bozukluğu daha çok RS sırasında yapılan ÜD ile ilişkilidir (4). Uzun takip dönemine sahip çeşitli çalışmalarda RS sonrası renal fonksiyon bozukluğu görülme oranı %72'lere kadar çıkmaktadır (4,5,6,7). Renal fonksiyon bozukluğunun derecesi ÜD tekniği haricinde yaş, nefrotoksik kemoterapötik ajan kullanımı, eşlik eden komorbiditeler, cerrahi sonrası görülen üreteroileal anastomoz darlığı ve piyelonefrit gibi birçok faktöre bağlıdır.

Mevcut literatürde RS sonrası renal fonksiyon gelişme oranı ve renal fonksiyonları etkileyen faktörler ile ilgili veriler halen net değildir. Bu çalışmamızda KİMK nedeniyle RS yapılan ve en az 5 yıllık takibi olan hastalarda renal fonksiyonlardaki değişiklikleri ve bu değişikliklere sebep olabilecek faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 1995-Aralık 2010 arasında kliniğimizde KİMK nedeniyle RS yapılan 315 hasta tanımlandı. Takipsiz olan hastalar ya da 5 yıl içinde ölen hastalar çalışma dışında bırakıldı. Sonuç olarak, RS+ÜD yapılan 175 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş, cinsiyet, tedaviden hemen önceki bazal glomerüler filtrasyon oranı (GFO), tümör histolojisi, patolojik tümör evresi, hastaların ek komorbidite öyküleri ve RS öncesi hidronefroz varlığı ile ilgili veriler kaydedildi. Çalışmamız retrospektif dosya tarama şeklinde olduğu için etik kurul onayı alınmamıştır.

Üriner Diversiyon Tekniği

Hastaların 130'unda ÜD olarak ileal kondüit diversiyon (İKD) uygulanırken, 45'ine ise ileal substitüsyon (İS) uygulandı. İKD yapılan tüm hastalarda ileoçekal bileşkedeki 25-30 cm proksimalden alınan 15-20 cm ileal segment ile Bricker prosedürü yapıldı. Her iki üreter proksimale kadar iyice diseke edilip 4/0 veya 5/0 emilebilir sütürler ile ayrı ayrı anastomoz edildi. İS yapılan hastaların (toplamda 45 hasta) 12'sine Mainz-II, 33'üne ise Studer prosedürü uygulandı.

Takip Aralıkları ve Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Hastalar ilk iki yıl yılda 4 kez, sonraki 3 yılda ise yılda iki kez ardından yılda bir kez aralıklarla poliklinik şartlarında takip edildi. Her vizitte hastaların serum kreatinin, kan üre azot ve serum elektrolit (Na ve K) düzeyleri, tam kan sayımı, tam

idrara tahlili ve idrar kültür sonuçları değerlendirildi. Metastaz ve nüks açısından değerlendirme için toraks-abdomen-pelvis bilgisayarlı tomografisi kullanıldı. GFO, böbrek hastalığında diyet modifikasyonu (MDRD) formülü ile hesaplandı (8). Takipte 6 ayda bir bakılan GFO ölçümleri kaydedildi. Çalışma retrospektif dizaynda ve hastaların takipleri düzensiz olduğu için üçüncü ve dokuzuncu aylar arasında ilk hesaplanan GFO ilk takip dönemindeki GFO olarak kabul edildi. Ardından dokuzuncu ve on beşinci aylar arasında bakılan GFO düzeyi ise ikinci takip dönemindeki GFO olarak kabul edildi. Sonraki tüm GFO ölçümleri 6 ay arayla yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analiz SPSS 16.0 (IBM Company Chicago, Illinois, ABD) programıyla yapıldı. GFO değişikliklerine sebep olan faktörlerin belirlenmesi için lojistik regresyon analizi kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Tüm hastalarda ortalama yaş 66,5±17,9, ortalama RS öncesi GFO 91,1±18,2 mL/dk idi. Hastaların tüm klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Beş yıllık takip süresinin sonunda tüm hastaların 75'inde (%42,8) GFO'nun 60'ın altına düştüğü, 25'inde (%14,2) ise GFO'nun 45'in altına düştüğü belirlendi. Hastalar RS sırasında yapılan diversiyon tipine göre iki gruba ayrıldı. Her iki grupta takip dönemi sonunda GFO'nun 60 ve 45'in altında olma oranları Tablo 2'de gösterildi. Ayrıca iki grup cerrahi sonrası takip dönemlerindeki GFO'larına göre de karşılaştırıldı. Buna göre cerrahi öncesi, cerrahi sonrası altıncı ay ve on ikinci ayda iki grup arasında GFO açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmezken; 12. aydan sonraki takip dönemlerinde RS+İS grubunda GFO'ların RS+İKD grubuna göre

Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri	
Özellik	Tüm hastalar (n=175)
Ortalama yaş ± ss	65,3±6,2
Cerrahi öncesi GFO, ortalama ± ss	91,8±18,8
Cinsiyet, erkek (%)	156 (89)
Tümör histolojik tipi	
Değişici epitelyum karsinom, n (%)	157 (89,7)
Skuamöz hücreli karsinom, n (%)	7 (4)
Skuamöz diferansiyasyon, n (%)	6 (3,4)
Adenokarsinom, n (%)	3 (1,7)
Diğer, n (%)	2 (1,2)
Komorbidite öyküsü	
Hipertansiyon, n (%)	60 (34,3)
Diabetes mellitus, n (%)	40 (22,8)
Hiperlipidemi, n (%)	23 (13,1)
Aterosklerotik kalp hastalığı, n (%)	17 (9,8)
RS öncesi hidronefroz varlığı, n (%)	37 (21,1)
CIS varlığı, n (%)	12 (6,8)
Patolojik T evresi	
T0, n (%)	7 (4)
Ta-1, n (%)	11 (6,4)
T2, n (%)	97 (55,4)
T3+4, n (%)	60 (34,2)
SS: Standart sapma, GFO: Glomerüler filtrasyon oranı, RS: Radikal sistektomi, CIS: Karsinoma <i>in situ</i>	

istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu izlendi. Ayrıntılar Tablo 3'te gösterildi. Renal fonksiyonları etkileyen faktörleri belirlemek için yapılan çok değişkenli analizde; RS ile birlikte İS yapılması (p=0,0001, göreceli olasılıklar oranı (OR): 3,2, %95 güven aralığı (GA): 1,248-5,481), diabetes mellitus öyküsü varlığı (p=0,0001, OR: 4,9, %95 GA: 2,575-9,706) ve hipertansiyon öyküsünün varlığı (p=0,0001, OR: 3,6, %95 GA: 2,019-6,552) daha düşük GFO ile ilişkili olduğu belirlendi. Ayrıntılar Tablo 4'te gösterildi.

Tablo 2. Radikal sistektomi yapılan olgularda glomerüler filtrasyon oranlarındaki azalma oranları

	Tüm hastalar	RS+İKD yapılan	RS+İS yapılan
Beş yıllık takip sonunda GFO'nun 60'ın altında olma oranı	%42,8	%40	%51,1
Beş yıllık takip sonunda GFO'nun 45'in altında olma oranı	%14,2	%13,1	%17,8

RS: Radikal sistektomi, İKD: İleal kondüit diversiyon, İS: İleal substitüsyon, GFO: Glomerüler filtrasyon oranı

Tablo 3. Glomerüler filtrasyon oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

Takip dönemlerine göre GFO	RS+İKD (n=130)	RS+İS (n=45)	p
Cerrahi öncesi, ortalama ± ss	93,8±19,4	90,2±16	0,3
6. ay, ortalama ± ss	90,7±18,3	82,9±15,2	0,06
12. ay, ortalama ± ss	89,1±18,3	81,2±14,6	0,07
18. ay, ortalama ± ss	84,7±18,7	76,5±13,9	*0,046
24. ay, ortalama ± ss	84,6±18,8	76,5±13,8	*0,047
30. ay, ortalama ± ss	83,3±19,2	74,8±13,7	*0,035
36. ay, ortalama ± ss	80,6±20	71,7±14,1	*0,02
42. ay, ortalama ± ss	79,1±20,6	69,4±14,9	*0,014
48. ay, ortalama ± ss	76,5±22	66,5±15,6	*0,02
54. ay, ortalama ± ss	74,4±22,9	64±16,6	*0,021
60. ay, ortalama ± ss	69,8±23,3	60,5±17,6	*0,048

*İstatistiksel olarak anlamlı, GFO: Glomerüler filtrasyon oranı, RS: Radikal sistektomi, İKD: İleal kondüit diversiyon, İS: İleal substitüsyon, SS: Standart sapma

Tartışma

KİMK'de RS her ne kadar standart tedavi modalitesi olsa da birçok peri ve post-operatif morbiditeye hatta mortaliteye sebep olabilir. Özellikle RS sonrası gelişebilen üreteroileal anastomoz darlığı, reflü ve piyelonefrit gibi komorbiditeler böbrek fonksiyonlarını orta-uzun dönemde olumsuz yönde etkilemektedir. Çalışmamızda 5 yıllık takip sonunda hastaların %42,8'inde GFO'nun 60'ın altına, %14,2'sinde ise 45'in altına düştüğü izlendi. Diversiyon tipine göre hastaların cerrahi sonrası GFO'ları karşılaştırıldığında; RS+İS yapılan hastalarda GFO'nun daha düşük olduğu görüldü. Ayrıca çok değişkenli analizde hastaların hipertansiyon ve diabetes mellitus öyküsünün bulunmasının cerrahi sonrası daha düşük GFO ile ilişki olduğu belirlendi.

Birçok çalışmada RS yapılan hastalarda takiplerde renal fonksiyonlarda bozulmanın gerçekleştiği raporlanmıştır (4,5,9,10). En az 5 yıllık takip süresine sahip 169 hastanın dahil edildiği güncel bir çalışmada cerrahi öncesine göre RS sonrası GFO'nun %25'ten daha fazla azaldığı belirtilmiştir (6). Ayrıca bu çalışmada hipertansiyon öyküsü olan, postoperatif dönemde hidronefroz ve piyelonefrit gelişen hastaların GFO'larının daha fazla düştüğü de bildirilmiştir. Renal fonksiyon bozukluğu tanımı olarak MDRD formülüne göre yıllık 1 mL/dk/1,73 m² GFO düşüşünün anlamlı olarak kabul edildiği diğer çalışmada ise takip süresi sonunda hastaların sadece %3'ünde GFO düşüşünün olduğu, anastomoz darlığı olan hastaların daha düşük GFO'ya sahip oldukları raporlanmıştır (8). Aynı çalışmada 10 yıl hayatta kalan hastaların %17'sinde GFO'nun 60'ın altına düşerek böbrek yetmezliği geliştiği de bildirilmiştir. On yıllık takip süresine sahip olan hastaların dahil edildiği diğer bir çalışmada ise 10 yılın sonunda hastaların %36,2'sinde renal fonksiyon bozukluğu geliştiği gösterilmiştir (7). Aynı çalışmada hastanın kemoterapi ve tekrarlayan akut piyelonefrit öyküsünün bulunması daha düşük GFO'ları ile ilişkili olduğu da belirtilmiştir. Çalışmamızın diğer çalışmalardan farkı ÜD tiplerinin renal fonksiyon üzerine etkisini belirlemek amacıyla karşılaştırılmış olmasıdır. Çalışmamızda RS+İS ve RS+İKD grupları arasında bazal (RS öncesi) GFO açısından istatistiksel fark yoktu. Takiplerde ilk yıl her iki grup arasında GFO açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmezken; on ikinci aydan itibaren RS+İS grubunda GFO'ların RS+İKD grubuna göre daha düşük olduğu izlendi. Çalışmamıza benzer metodolojiye sahip olan ÜD tiplerinin

Tablo 4. Glomerüler filtrasyon oranlarını etkileyen faktörler için çok değişkenli analiz

Değişkenler	OR	%95 GA	p
İleri yaş	1,1	0,952-1,054	0,95
Kadın cinsiyet	0,9	0,446-1,882	0,99
Diversiyon için İS yapılması	3,2	1,248-5,481	*0,0001
CIS varlığı	1,3	0,562-3,289	0,56
Cerrahi öncesi hidronefroz varlığı	1,1	0,654-2,268	0,82
Diabetes mellitus öyküsünün varlığı	4,9	2,575- 9,706	*0,0001
Hipertansiyon öyküsünün varlığı	3,6	2,019-6,552	*0,0001
Hiperlipidemi öyküsünün varlığı	4,6	0,512-14,166	0,17
Aterosklerotik kalp hastalığı öyküsünün varlığı	0,1	0,010-1,095	0,6

*İstatistiksel olarak anlamlı, OR: Göreceli olasılıklar oranı, GA: Güven aralığı, İS: İleal substitüsyon, CIS: Karsinoma *in situ*

karşılaştırıldığı ve 1631 (1241 hastaya inkontinan diversiyon, 390 hastaya kontinan diversiyon yapılmış) hastanın dahil edildiği güncel çalışmada cerrahi sonrası beşinci yılda GFO'nun 10 mL/dk/1,73 m² üzerinde düşüş görülen hasta oranı %45, onuncu yılda ise bu oranın %72 olduğu belirtilmiştir (5). Çalışmamızdan farklı olarak cerrahi öncesi bazal GFO'ları kontinan diversiyon yapılan olgularda daha yüksek olan bu çalışmanın takiplerinde cerrahi sonrası yedinci yıla kadar kontinan diversiyon yapılan hastalarda GFO'nun istatistiksel olarak daha yüksek olduğu; ancak bu farkın yedinci yıldan sonra görünmediği belirtilmiştir. Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre; ileri yaş (risk oranı (HR): 1,03, p<0,0001), düşük bazal GFO (HR: 1,05, p<0,0001) ve üreteroleal anastomoz darlığı (HR: 1,6, p<0,0001) gibi faktörlerin cerrahi sonrası daha düşük GFO'ları ile ilgili ilişkili olduğu da belirtilmiştir.

Renal fonksiyonları ölçmek için optimal tanınal metot hakkında fikir birliği yoktur. Bu nedenle çalışmalardan elde edilen sonuçları karşılaştırırken bu durum dikkate alınmalıdır. Nishikawa ve ark. (6) renal fonksiyon bozukluğu tanımı olarak MDRD formülüne göre yıllık 1 mL/dk/1,73 m² GFO düşüşünü anlamlı olarak kabul ederken, diğer bir çalışmada GFO'nun 60'ın altına düşüşü renal fonksiyon bozukluğu olarak kabul edilmiş (7). Bazı çalışmalarda ise renal fonksiyon GFO ölçülmeden sadece serum kreatinin ölçümü yapılarak veya diüretikli sintigrafi kullanılarak değerlendirilmiş (4,11). Bu nedenle değişik renal fonksiyon ölçüm metotları kullanılarak yayınlanmış çalışmalar arasında karşılaştırma yapmak pek de mümkün değildir. Çalışmamızda GFO ölçüm metodu olarak MDRD formülünü kullandık.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın randomize olmayışı ve retrospektif dizaynda oluşu başlıca kısıtlayıcı etkindir. Ayrıca çalışmamız retrospektif olduğundan dolayı cerrahi sonrası renal fonksiyonları etkileyebilecek olan anastomoz darlığı, piyelonefrit, reflü ve adjuvan veya neoadjuvan kemoterapi öyküsü ilgili verilere ulaşamamıştı. Bu nedenle postoperatif dönemde gelişen komplikasyonların GFO'larını ne derecede etkilediği hakkında bir yorum yapılamamaktadır. Bilindiği üzere GFO için altın standart ölçüm yöntemi insülin veya kreatinin klirensi gibi yöntemlerdir. Çalışmamızda GFO hesaplaması için pratik bir yöntem olan MDRD formülü kullanıldı.

Sonuç

RS+ÜD sonrası hastaların hemen hemen yarısında GFO ciddi düzeylere düşmektedir. Özellikle RS ile birlikte İS yapılan olgularda bu düşüş daha belirgindir. Öte yandan hastaların hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi ek komorbiditeleri de postoperatif GFO'larını etkilemektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız retrospektif dosya tarama şeklinde olduğu için etik kurul onayı alınmamıştır, Hasta Onayı: Çalışmamız retrospektif olduğundan hasta onayı alınmamıştır. Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: K.T., Y.B., S.B., Konsept: Y.B., Dizayn: K.T., Veri Toplama veya İşleme: M.Ö., U.B., Analiz veya Yorumlama: E.S., N.H., Literatür Arama: İ.G., Yazan: N.H., S.B. 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. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374-1403.
2. Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol* 2014;65:778-792.
3. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009;55:164-174.
4. Shimko MS, Tollefson MK, Umbreit EC, et al. Long-term complications of conduit urinary diversion. *J Urol* 2011;185:562-567.
5. Eisenberg MS, Thompson RH, Frank I, et al. Long-Term Renal Function Outcomes after Radical Cystectomy. *J Urol* 2014;191:619-625.
6. Nishikawa M, Miyake H, Yamashita M, et al. Long-term changes in renal function outcomes following radical cystectomy and urinary diversion. *Int J Clin Oncol* 2014;19:1105-1111.
7. Osawa T, Shinohara N, Maruyama S, et al. Long-term renal function outcomes in bladder cancer after radical cystectomy. *Urol J* 2013;10:784-789.
8. Nyman U, Grubb A, Sterner G, Bjork J. The CKD-EPI and MDRD equations to estimate GFR: validation in the Swedish Lund-Malmö Study cohort. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:129-138.
9. Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG. 25 Years of experience with 1,000 neobladders: long-term complications. *J Urol* 2011;185:2207-2212.
10. Lantz AG, Saltel ME, Cagiannos I. Renal and functional outcomes following cystectomy and neobladder reconstruction. *Can Urol Assoc J* 2010;4:328-331.
11. Song C, Kim SC, Park J, et al. Renal function change after refluxing type orthotopic ileal substitution. *J Urol* 2011;186:1948-1952.



Malign Olmayan Mesane Hastalıklarında Skuamöz Metaplazinin Yeri ve Yönetimi

Squamous Metaplasia and Its Management in Non-malignant Bladder Diseases

Dr. Şenol Tonyalı¹, Dr. Hakan Bahadır Haberal¹, Dr. Mustafa Sertaç Yazıcı¹, Dr. Dilek Ertoy Baydar², Dr. Ali Ergen¹

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

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

Öz

Amaç: Malign olmayan hastalıklar nedeni ile sistektomi yapılan hastaların sistektomi materyallerinin patolojik inceleme sonuçlarını değerlendirmek suretiyle malignite ile olabilecek olan ilişkilerini ortaya koymak ve hastalıklarının yönetimine dair bir bakış açısı önermektir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2005 ile Ocak 2015 tarihleri arasında malign olmayan hastalıklar nedeni ile kliniğimizde sistektomi operasyonu yapılan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 14 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 58,7±9,3 yıl idi. Hastaların sekizi interstisyel sistit (İS), beşi nörojen mesane, biri hemorajik sistit tanılarını ile takip edilmekte idi. Hastalık tanısından sistektomi olunan zamana kadar geçen ortalama süre İS hastalarında ortalama 6,1±5,8 yıl, nörojen mesane hastalarında 13,8±9,8 yıl, hemorajik sistit hastasında ise 10 yıl idi. Sistektomi materyallerinin patolojik inceleme sonuçlarına göre hiçbir hastada malignite bulgusuna rastlanmadı. Fakat tüm hastalarda kronik veya aktif enflamasyon izlendi. Ayrıca beş hastada izlenen diğer patolojilerin yanında non-keratinize skuamöz metaplazi mevcuttu.

Sonuç: Malign olmayan mesane hastalıklarına sahip olan hastaların premalign lezyonlar açısından mutlaka sistoskopi ve biyopsi takibi altına alınması gerekmektedir. Sistektomi ve üriner diversiyon komplikasyon yüzdesi yüksek bir cerrahi tedavi olmasına rağmen iyi bilgilendirilmiş hastalara önerilebilecek bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar Kelimeler: Skuamöz metaplazi, interstisyel sistit, nörojen mesane, sistektomi

Abstract

Objective: To reveal possible associations between non-malignant bladder disease and malignancy by evaluating the pathologic examination results of patients who underwent cystectomy for non-malignant diseases and to suggest a point of view for disease management.

Materials and Methods: Medical records of patients, who underwent cystectomy in our clinic between January 2005 and January 2015 for non-malignant diseases, were examined retrospectively.

Results: A total of 14 patients were included in the study. The mean age of the patients was 58.7±9.3 years. Of the patients eight of them were followed up with interstitial cystitis (IC), five with neurogenic bladder and one with hemorrhagic cystitis. Time from diagnosis to cystectomy was 6.1±5.8 years on average in IC patients, 13.8±9.8 years in neurogenic bladder patients and 10 years in hemorrhagic cystitis patients. No malignancy finding was observed according to the pathologic examination results of the cystectomy specimens. However, either chronic or active inflammation was observed in all the patients. In addition to other pathologies non-keratinized squamous metaplasia was detected in five patients.

Conclusion: Patients with non-malignant diseases should be followed-up with cystoscopy and bladder biopsy as a pre-malign lesion caution. Although cystectomy and urinary diversion are surgery methods with high complication rates, they could be suggested to well-informed patients as treatment alternatives.

Keywords: Squamous metaplasia, interstitial cystitis, neurogenic bladder, cystectomy

Giriş

Radikal sistektomi ve üriner diversiyon invazif mesane kanserinde standart tedavi yöntemidir (1). Bunun yanında interstisyel sistit (IS), nörojen mesane ve hemorajik sistit gibi malign olmayan mesane hastalıklarında son tedavi seçeneği olarak hastalara sistektomi uygulanabilir. Bahsedilen malignite özelliği taşımayan hastalıklarda malignitenin dışlanması veya düzenli takiplerle kontrolü hayati öneme sahiptir. Nitekim kronik enflamasyona sekonder olarak gelişen premalign lezyonlar, malign lezyonlara ilerleyebilir ve başlangıçta sadece yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olan bu hastalıklar malign özellikleri ile hasta hayatını tehdit eder hale gelebilirler.

Bizler bu çalışmamızda, malign olmayan hastalıklar nedeni ile sistektomi yapılan hastaların sistektomi materyallerinin patolojik inceleme sonuçlarını değerlendirmek suretiyle malignite ile olabilecek olan ilişkilerini ortaya koymayı ve hastalıklarının yönetimine dair bir bakış açısı önermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2005 ile Ocak 2015 tarihleri arasında malign olmayan hastalıklar nedeni ile kliniğimizde sistektomi operasyonu yapılan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. İncelenen parametreler hastaların yaşı ve cinsiyetleri, primer hastalıkları ve bu hastalıklara yönelik olarak almış oldukları tedaviler, hastalık tanısı ile sistektomi arasında geçen süre, var ise sistektomi öncesi alınan mesane biyopsilerinin patoloji sonuçları ve sistektomi materyallerinin patoloji inceleme sonuçlarından oluşmakta idi.

İstatistiksel Analiz

Sayısal ölçümler ortalama \pm standart sapma olarak verilirken, kalitatif analizler sayılar ve yüzdeler olarak verilmiştir. İstatistiksel analizler için IBM SPSS statistics version 21 kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya toplam 14 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 58,7 \pm 9,3 (minimum: 39-maksimum: 72) yıl olmakla birlikte 13'ü kadın, bir tanesi ise erkek idi. Hastaların sekizi İS, beşi nörojen mesane, biri hemorajik sistit tanılı ile takip edilmekte idi. Nörojen mesane tanısı almış olan hastalardan iki tanesi, biri 3 yıl ve diğeri ise 15 yıl olmak üzere, daimi mesane sondası ile izlenmiş idi. Bu yüzden mesane kapasiteleri 100 mL'nin altındaydı. Sistektomi öncesi mesane biyopsisi yapılan iki hastadan birinde kronik enflamasyon ve granülasyon, diğeri ise aktif ve kronik enflamasyon saptanmış idi. Hastaların hepsine basit sistektomi ile birlikte ileal loop diversiyon yapıldı. Hastalık tanısından sistektomi olunan zaman kadar geçen ortalama süre İS hastalarında ortalama 6,1 \pm 5,8 yıl, nörojen mesane hastalarında 13,8 \pm 9,8 yıl, hemorajik sistit hastasında ise 10 yıl idi. Sistektomi spesimenlerinin patolojik inceleme sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Patolojik inceleme sonuçlarına göre hiçbir hastada malignite bulgusuna rastlanmadı. Fakat tüm hastalarda kronik veya aktif enflamasyon izlendi. Ayrıca beş hastada izlenen diğer patolojilerin yanında non-keratinize skuamöz metaplazi mevcuttu. Toplam 14 hastadan dört tanesi ortalama 53,5 \pm 39,9 ay içinde yaşamını yitirdi. Ortalama 40 ay takipte olan hastalarda herhangi bir ürolojik malignite bulgusuna rastlanmadı.

Tartışma

Mesanenin skuamöz lezyonları malign ve benign lezyonları içeren geniş bir hastalık grubudur. Skuamöz metaplazi gibi sadece ürotelyal yüzeyi ilgilendiren skuamöz lezyonlar iyi seyirlidir. Skuamöz metaplazi keratinize ve non-keratinize olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Keratinize skuamöz metaplazi çoğunlukla yaralanma ve kronik enflamasyona sekonder gelişmektedir ve çoğu benign seyretmesine rağmen küçük bir alt grubu invazif skuamöz hücreli karsinom ile ilişkilidir. Bu nedenle de geniş bir alana yerleşik olarak saptanan skuamöz metaplazilerde tekrar biyopsiler yapılmalıdır (2).

Antitüberküloz ilaçları öncesinde tüberküloz da üriner sistemin skuamöz metaplazisi ile yakından ilişkiliydi (3). Bizim hasta serimizde de İS tanısı ile takip edilen bir hastanın hikayesinde antitüberküloz tedavi bulunması, sistektomi patolojisinde saptanan skuamöz metaplazi ile ilişkili olabilir.

Khan ve ark. (3) skuamöz metaplazi patolojisi saptanan hastalarıyla ilgili olarak 54 yıllık tecrübelerini yayınladığı serilerinde 34 hastanın dört tanesinde senkron olarak mesane kanseri olduğunu görmüşlerdir. Senkron tümör izlenmeyen hastalar mesane mukozal tutulum yüzdesine göre iki gruba ayrılmış: >%50 tutulumu olanlar geniş, <%50 tutulumu olanlar limitli olarak gruplandırılmıştır. Geniş tutulumu olan hasta grubu 14 hastadan oluşurken, altı hastada ilerleyen dönemde mesane kanseri oluşmuştur. Buna karşın, sınırlı grup 16 hastadan oluşurken iki hastada kanser oluşumu görülmüştür. Geniş tutulumlu grupta, sınırlı tutulumu olan gruba göre mesane kontraktürü ve üst sistem obstrüksiyonu riskinin anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüştür. Tümör riski ve erken tespit edilmesi amacıyla yıllık sistoskopi ve biyopsi

Tablo 1. Sistektomi spesimenlerinin patolojik inceleme sonuçları

Hasta no	Patolojik bulgular
1.	Ülserasyon, infektif infiltrasyon, aktif-kronik enflamasyon, fibrozis
2.	Ülserasyon, aktif-kronik enflamasyon
3.	Sistitis glandüleris, aktif-kronik enflamasyon, non-keratinize skuamöz metaplazi
4.	Aktif-kronik enflamasyon
5.	Ülserasyon, aktif-kronik enflamasyon
6.	Foliküler sistit, aktif-kronik enflamasyon, non-keratinize skuamöz metaplazi
7.	Ülserasyon, aktif-kronik enflamasyon, epidermoid metaplazi
8.	Ülserasyon, aktif-kronik enflamasyon, Hunner lezyonu
9.	Kronik enflamasyon, lenfoid agregatlar
10.	Ülserasyon, kronik enflamasyon, non-keratinize skuamöz metaplazi
11.	Kronik enflamasyon, non-keratinize skuamöz metaplazi, intestinal metaplazi
12.	Aktif-kronik enflamasyon
13.	Ülserasyon, kronik enflamasyon, non-keratinize skuamöz metaplazi
14.	Aktif-kronik enflamasyon, ülserasyon, iltihabi granülasyon

takibini önermişlerdir. Geniş tutulumu olup aynı zamanda 10 yıllık yaşam beklentisi olanlarda ve mesane kontraksiyonu görülen hastalarda sistektominin hastalara önerilebileceğini belirtmişlerdir (3). Benzer şekilde Guo ve ark. (4) 29 hastalık non-invazif skuamöz lezyonlu serilerinin sonuçlarını yayınlamıştır. Yirmi dokuz hastanın beşinde skuamöz metaplazi izlenmiştir. Bu hastaların sistektomi spesimenleri incelendiğinde iki hastada ürotelyal karsinom saptanmıştır. Bütün serilerine bakıldığında 29 hastanın sekizinde skuamöz karsinom izlenmiştir. Skuamöz karsinom saptanan hastaların yarısında başlangıç biyopsisi ile sistektomi yapılması arasındaki süre 4 aydan daha kısadır. Bu durumda, hastalarda başlangıçta karsinom mevcudiyeti olasılığını ve yapılan örnekleme hatasına bağlı olarak gözden kaçma ihtimalini aklı getirmektedir. Bu nedenle hastalardan takip biyopsiler alınması önemlidir (4). Bizim hasta serimizde bulunan hastaların verileri incelendiğinde sadece iki hastanın sistektomi öncesi yapılan mesane biyopsi sonuçlarına ulaşılabilmiştir. Bu hastalardan bir tanesinin sistektomi spesimeninin patolojik incelemesinde skuamöz metaplazi saptanmasına karşın mesane biyopsisinde yalnızca aktif ve kronik enflamasyon saptanmıştır. Biyopsi ile sistektomi arasında geçen zamanın bir ay gibi kısa bir süre olması yukarıdaki çalışmada belirtildiği gibi örnekleme hatası ile açıklanabilir. Hastaların kliniğimiz öncesinde farklı merkezlerde takip edilmemeleri dolayısıyla düzenli kontrollerinin ve biyopsilerinin olmaması ayrıca akılda tutulmalıdır.

Delnay ve ark. (5) spinal kord yaralanması olan kateterize olarak takip edilen 208 hastadan mesane kanseri taraması amacıyla biyopsi almış ve sonuçlarını yayınlamıştır. On hastada skuamöz karsinom olmak üzere 17 hastada mesane karsinomu saptanmıştır. On iki hastada (%6) ise keratinize skuamöz metaplazi görülmüştür. Bir hastada ise skuamöz metaplazi başlangıç patolojisi sonrası 2 ay sonra hematüri olması üzerine tekrar biyopsi alınmış ve skuamöz hücreli karsinom saptanmıştır. Bu durum, progresyondan öte birliktelik olasılığını aklı getirmektedir. Yazarlar, skuamöz karsinom riski nedeniyle uzun süreli kateterize olarak takip edilen hastalara biyopsi örnekleme yapılmasını ve premalign lezyon izlenen hastaların yakın takip edilmesini önermişlerdir (5). Bazı yazarlar ise mesane keratinize skuamöz metaplazisi olan spinal kord hasarlı hastalarda profilaktik sistektominin bir seçenek olabileceğini öne sürmüşlerdir (6). Bizim hasta serimizde de spinal kord yaralanması sondalı ile takip edilen bir hastaya yaşam kalitesini arttırmak ve olası komplikasyonların önüne geçmek için sistektomi yapılmış ve sistektomi spesimeni patolojik incelemesinde non-keratinize skuamöz metaplazi varlığı izlenmiştir.

Martin ve ark. (7) 100 hastalık değişici epitel karsinomu bulunan radyoterapi görmüş hastalarının patolojilerini skuamöz metaplazi varlığı açısından değerlendirmiştir ve hastalarının tedavi yanıtını yayınlamıştır. Altmış hastada skuamöz metaplazi saptanmıştır. Yüz hastadan 49'unda radyoterapiye yanıt görülmüştür. Skuamöz metaplazi saptanan hastalardan 13 hastada (%21,7) radyoterapi yanıtı görülürken, skuamöz metaplazi izlenmeyen hastalardan 36'sında (%90) radyoterapi yanıtı görülmüştür. İki grup arasında radyoterapi yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur. Yazarlar, histopatologların skuamöz metaplazinin raporlanması konusunda daha dikkatli davranmasını ve bu hastalara erken dönemde sistektomi önerilebileceğini belirtmişlerdir (7).

Komplikasyon olasılığının yüksek olması nedeniyle benign sebeple sistektomi yapılacak hastaların ameliyat öncesinde bilgilendirilmesi ve hasta bazlı olarak cerrahi planlanması önerilmiştir (8). Tunçkar ve Linehan (9) skuamöz metaplazi ve skuamöz hücreli karsinomu saptanan hastalarda, transforme edici büyüme faktörü- α (TGF- α) ve epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) ekspresyon paternini araştırmıştır. Skuamöz metaplazi saptanan 12 hastanın tamamında TGF- α ve EGFR pozitivitesi görülmüştür. Yazarlar, bu moleküllerin metaplazik skuamöz epitelin erken transformasyon aşamasında aktif olduğunu belirtip, ileriki dönemde büyüme faktörlerine yönelik tedavilerin geliştirilmesinde etkili olabileceğini söylemişlerdir (9). İleri araştırmalarla komplikasyon yüzdesinin yüksekliği nedeniyle cerrahi tedaviden öte hedefe yönelik ajanlarla bu hasta grubunda tedavi sağlanması mümkün olabilecektir.

Başka bir çalışmada ise benign nedenlerle üriner diversiyon yapılan hastaların komplikasyon oluşum ilişkisini değerlendirilmiştir. Hastaları sadece üriner diversiyon yapılanlar ve sistektomi ile birlikte üriner diversiyon yapılanlar olarak iki gruba ayırmışlardır. Sistektomi yapılmasının hastaların komplikasyon riskini 1,23 kat artırdığı görülmüştür (10). Fakat bizim serimizde de görüldüğü gibi mesanede var olabilecek olan premalign ya da malign bir lezyon sistektomi yapılmasını telkin edebilir.

Sonuç

Kronik sistit ve nörojen mesane gibi kronik irritasyon yaratan nedenler hastalarda premalign lezyonların gelişmesine neden olabilmektedir. Bu yüzden malign olmayan mesane hastalıklarına sahip olan hastaların premalign lezyonlar açısından mutlaka sistoskopi ve biyopsi takibi altına alınması gerekmektedir. Sistektomi ve üriner diversiyon komplikasyon yüzdesi yüksek bir cerrahi tedavi olmasına rağmen hastaların uygun olarak bilgilendirilmesi ile bu hasta grubuna önerilebilecek bir tedavi yöntemidir.

Etik

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

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ş.T., H.B.H., M.S.Y., A.E., Konsept: Ş.T., H.B.H., M.S.Y., D.E.B., A.E., Dizayn: Ş.T., H.B.H., M.S.Y., D.E.B., A.E., Veri Toplama veya İşleme: Ş.T., H.B.H., Analiz veya Yorumlama: Ş.T., H.B.H., M.S.Y., D.E.B., A.E., Literatür Arama: Ş.T., H.B.H., Yazan: Ş.T., H.B.H., M.S.Y., D.E.B., A.E.

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. Alfred Witjes J, Lebret T, Comperat EM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Eur Urol 2017;71:462-475.

2. Ahmad I, Barnetson RJ, Krishna NS. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: a review. *Urol Int* 2008;81:247-251.
3. Khan MS, Thornhill JA, Gaffney E, et al. Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54 years experience. *Eur Urol* 2002;42:469-474.
4. Guo CC, Fine SW, Epstein JI. Noninvasive squamous lesions in the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:883-891.
5. Delnay KM, Stonehill WH, Goldman H, et al. Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter. *J Urol* 1999;161:1106-1108.
6. Castillo CM, Ha CY, Gater DR, et al. Prophylactic radical cystectomy for the management of keratinizing squamous metaplasia of the bladder in a man with tetraplegia. *J Spinal Cord Med* 2007;30:389-391.
7. Martin JE, Jenkins BJ, Zuk RJ, et al. Clinical importance of squamous metaplasia in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Pathol* 1989;42:250-253.
8. Cohn JA, Large MC, Richards KA, et al. Cystectomy and urinary diversion as management of treatment-refractory benign disease: the impact of preoperative urological conditions on perioperative outcomes. *Int J Urol* 2014;21:382-386.
9. Tungekar MF, Linehan J. Patterns of expressions of transforming growth factor and epidermal growth factor receptor in squamous cell lesions of the urinary bladder. *J Clin Pathol* 1998;51:583-587.
10. Brown ET, Osborn D, Mock S, et al. Perioperative complications of conduit urinary diversion with concomitant cystectomy for benign indications: A population-based analysis. *Neurourol Urodyn* 2016.



Klinik Olarak Önemli Prostat Kanserinin Tanısında Transperineal Multiparametrik-Manyetik Rezonans Görüntüleme/Ultrasonografi Füzyon Prostat Biyopsisi- Erken Sonuçlarımız

Initial Outcomes and Assessment of the Transperineal Multiparametric-Magnetic Resonance Imaging/Ultrasonography Fusion Biopsy Method in Diagnosing Clinically-significant Prostate Cancer

Dr. Mahir B. Özgen¹, Dr. Bora Özveren², Dr. Sertaç Uzel³, Dr. Uğur Altuğ², Dr. Levent Türkeri²

¹Acıbadem Kadıköy Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

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

³Acıbadem Kadıköy Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada, transperineal yolla yapılan multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mp-MRG)/transrektal ultrasonografi (USG) füzyon biyopsi yönteminin prostat kanseri tanısı ve klinik-önemli kanseri saptamadaki başarısının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hasta onamları alındıktan sonra, retrospektif olarak, son bir yıl içerisinde prostat kanseri şüphesi nedeniyle biyopsi planlanan tüm hastalara 3 Tesla mp-MRG yapıldı. Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Data Sistemi (PIRADS) 3, 4 ve 5 lezyonu olan hastaların lezyonları tek radyolog tarafından MIM™Symphony yazılımı kullanılarak işaretlendi. Tüm hastalara genel anestezi altında transperineal MRG/USG füzyon biyopsi uygulandı. Prostat MRG değerlendirilmede PIRADS skoru 3-4-5 bildirilen lezyonlardan ortalama 2-5 kor örnekleme yapıldı ve ardından prostat her iki lobundan random biyopsiler alındı.

Bulgular: Füzyon biyopsi yapılan toplam 59 hastanın 20'sinde (%33,8) prostatik adenokarsinom saptandı. Biyopsi patolojisi sonuçları benign veya malign olan hasta gruplarında prostat spesifik antijen düzeylerinde fark izlenmedi. Hastaların %63'ünde yalnız PIRADS 3 skora sahip lezyonlar saptanırken, 22 (%37) hastada PIRADS 4 ve/veya 5 skorlu lezyonlar rapor edildi. Füzyon biyopsi yapılan PIRADS 3 lezyonların 7'sinde (%19) kanser saptandı ve bunların 6'sı (%85,7) klinik-önemsiz prostat kanseri kriterlerine sahipti. PIRADS 4 ve/veya 5 lezyonları bulunan %59'unda adenokanser saptandı. Bu tümörlerin hepsi klinik-önemli kanser kriterlerini taşımaktaydı. Lezyon-hedefli füzyon biyopsiler klinik-önemsiz 1 adenokarsinomu kaçırırken (1/7; %14,3), klinik-önemli kanserlerin hiçbirini atlamadığı görüldü. Post-operatif dönemde hiçbir hastada enfeksiyon görülmedi. Dört hastada (%6) akut idrar retansiyonu gelişti.

Sonuç: Füzyon biyopsi uygulamasının başlangıç döneminde elde edilen

Abstract

Objective: In this study, it was aimed to investigate the success of transperineal multiparametric magnetic resonance imaging (mp-MRI)/transrectal ultrasonography (USG) fusion prostate biopsy method in prostate cancer diagnosis and detection of clinically significant cancer.

Materials and Methods: All patients signed written informed consent then patients with an indication for prostate cancer, therefore biopsy was planned for the last year underwent 3 Tesla mp-MRI retrospectively. All the lesions of patients with Prostate Imaging, Reporting and Data System (PIRADS) 3, 4 and 5 lesions were marked using MIM™ Symphony software by a single radiologist. All patients underwent transperineal MRI/USG fusion biopsy under general anesthesia. In the prostate MRI evaluation of the targeted lesions with a PIRADS score of 3-4-5 were sampled with 2 to 5 cores followed by random biopsies of both of the prostate lobes.

Results: Prostate adenocarcinoma was diagnosed in 20 of 59 patients (33.8%) having fusion biopsy. No difference was observed in prostate-specific antigen levels of patients whose biopsy results were benign and malignant. In 63% of patients, only PIRADS 3 lesions were found, whereas PIRADS 4 and/or 5 lesions were reported in 22 (37%) patients. The fusion biopsy of PIRADS 3 lesions revealed cancer in 7 patients (19%), of which 6 had clinically-insignificant prostate cancer criteria. Adenocarcinoma was diagnosed in 59% who had PIRADS 4 and/or 5 lesions. All these tumors had clinically-significant cancer characteristics. Lesion-targeted fusion biopsies missed 1 clinically-insignificant adenocarcinoma (1/7; 14.3%), while it did not miss any of the clinically-significant cancers. No infection was seen in post-operative period. Acute urinary retention was developed in 4 patients (6%).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mahir B. Özgen, Acıbadem Kadıköy Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 216 544 42 76 E-mail: ozgenmahir@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 30.12.2016 Kabul Tarihi/Accepted: 13.03.2017

Bu çalışma 2016 Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi'nde, Antalya'da sunulmuştur.

©Telif Hakkı 2017 Üroonkoloji Derneği Üroonkoloji Bülteni / Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır

bu veriler lezyona hedefli prostat biyopsi yönteminin özellikle klinik önemli kanser saptanmasında önemli bir yer tutacağını düşündürmektedir. MRG/USG füzyon biyopsi başarısının tam olarak değerlendirilebilmesi için daha fazla sayıda hasta ile ve özellikle farklı biyopsi platformlarının karşılaştırıldığı prospektif randomize çalışma kanıtlarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, biyopsi, görüntü-kılavuzlu biyopsi, manyetik rezonans görüntüleme

Conclusion: The findings in the initial period give rise to the thought that lesion targeted prostate biopsy method may have a crucial role in especially determining clinically-significant cancer. Prospective randomized studies with larger numbers of patients and especially comparison of different fusion biopsy platforms, are needed in order to assess the diagnostic success of MRI/USG fusion biopsy fully.

Keywords: Prostate cancer, biopsy, image-guided biopsy, magnetic resonance imaging

Giriş

Prostat kanseri tanısında bugün için birinci basamakta standart kabul edilen 10-12 kor transrektal sistematik biyopsinin tanı etkinliği sınırlıdır. Biyopsi tekniğinde zaman içinde ortaya çıkan gelişmelere ve iyileştirmelere rağmen hastaların %20-25 kadarında var olan bir tümörün gözden kaçması ya da yetersiz örnekleme nedeniyle klinik olarak önemli prostat kanserlerinin düşük riskli olarak tanımlanmaları söz konusudur. Bu sorunların giderilmesi amacıyla önerilen daha çok örnekleme yapıldığı tekrar biyopsilerde gereksiz tanı ve dolayısıyla da gereksiz tedavi riskinde artış ortaya çıkmaktadır. Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mp-MRG) alanında ortaya çıkan gelişmeler ve bunu izleyen araştırmalar prostat kanserinin tanı ve sınıflandırma doğruluğunun artırılabilceğini göstermiştir (1,2). Mp-MR, anatomik T2 ağırlıklı görüntüleme ile ilave olarak elde edilen dinamik kontrastlı görüntüler ile difüzyon ağırlıklı görüntülerin bir arada değerlendirildiği yöntemi tanımlamaktadır (3).

Prostat kanseri şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde mp-MRG kullanılması ve MRG hedefli biyopsilerin yapılması ile tanı doğruluğunun artabileceği ve hastalık özelliklerinin daha iyi belirlenebileceği gösterilmiştir (4).

Bu çalışmada klinik değerlendirme sonucu prostat kanseri bulunma olasılığı olan hastalarda mp-MRG ile değerlendirme sonrasında MRG kılavuzluğunda MIM Symphony™ platformu kullanılarak yapılan MRG/transrektal ultrasonografi (USG) (TRUS) füzyon biyopsi sonuçları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Hasta onamları alındıktan sonra, retrospektif olarak, son bir yıl içerisinde prostat kanseri şüphesi nedeniyle biyopsi planlanan tüm hastalara 3 Tesla mp-MRG yapıldı. Ekim 2015-Kasım 2016 arasında kliniğimizde prostat biyopsi endikasyonu olan [prostat spesifik antijen (PSA) 2,5 ng/mL üzerinde saptanması ve/veya parmakla rektal muayenede kanser açısından şüpheli bulgu saptanması, önceden en az bir negatif biyopsiye rağmen yükselen PSA] hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Biyopsi öncesinde tüm hastalarda mp-MRG inceleme yapılarak Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Data Sistemi (PIRADS) versiyon 2 değerlendirmesine göre kanser için şüpheli lezyonlar işaretlenerek transperineal yoldan hedeflenmiş MRG-USG füzyon prostat biyopsisi yapıldı.

Mp-MR çekiminde Siemens AG Magnetom® Skyra (Münih, Almanya) 3 Tesla magnet MRG cihazı ve pelvik sarmal kullanıldı. MIM Symphony™ (Ohio, ABD) yazılımına uygun kayıt ("elastic registration") için önerilen mp-MRG protokolüne bağlı olarak kesit kalınlığı 3 mm olacak şekilde aksiyel, koronal ve sagittal planlarda ve üç boyutlu yüksek rezolüsyonlu T2 ağırlıklı görüntüleme yapıldı. Yüksek rezolüsyonlu T1 ağırlıklı aksiyel görüntüleme ilaveten fonksiyonel inceleme için difüzyon ağırlıklı

görüntüleme ve dinamik kontrastlı-MRG sekansları kullanıldı. MRG bulgularının ve şüpheli lezyonların değerlendirilmesi tek radyolog tarafından gerçekleştirildi ve lezyonlar PIRADS versiyon 2'deki önerilere göre değerlendirildi. MIM Symphony Diagnostic™ (Ohio, ABD) yazılımı kullanılarak radyolog tarafından prostat konturları ile PIRADS 3, 4 ve 5 skora sahip lezyonlar işaretlendi.

Biyopsi öncesinde hastaların steril idrarı olduğu teyit edildi ve tümüne anestezi indüksiyonu sırasında intravenöz yolla 1,5 gr sefuroksim aksetil ile antibiyotik profilaksisi yapıldı. Tüm biyopsiler, genel anestezi altında litotomi pozisyonunda gerçekleştirildi. İşlem sırasında mesane boynu, prostatik üretra ve apeksin daha iyi görüntülenebilmesi için 16 Fr üretral foley kateteri yerleştirildi. Görüntüleme Noblus® model USG cihazı (Hitachi Aloka Medical Inc. Connecticut, ABD) ve biplanar TRUS probu kullanıldı. İşlem esnasında uygun prob hareketi ve pozisyonu sağlamak için kullanılan stepping ünitesi ameliyat masasına monte edildi. Biplanar TRUS probu, içerisinde 50 mL izotonik bulunan balon ile sarılarak stepping ünitesine yerleştirildi.

Stepping ünitesine yerleşik biplanar TRUS probu ile prostat ve komşu anatomik yapılar gerçek zamanlı tarandı. Ardından, bilgisayara önceden yüklenmiş olan kontur ve lezyonları işaretli T2 ağırlıklı prostat MRG'leri MIM Symphony™ yazılımı yardımıyla TRUS kesitleri ile örtüşecek şekilde süperpoze edilerek sabitlendi ("synchronization"). Böylece 3-boyutlu USG ile MRG birleştirilerek prostat bezi ve hedef lezyonların detaylı 3-boyutlu görünümü elde edildi ("image fusion"). Perineal cilde dayanacak biçimde stepping ünitesine monte edilen, dikeyde 1-10, yatayda A-G koordinatları arası 0,5 cm aralıklara sahip "template grid" kılavuzluğunda biyopsi iğnesi önceden işaretlenmiş olan lezyonlara yönlendirildi. Biyopsi için tekrar kurulma mekanizmasına sahip 18 gauge iğneli biyopsi tabancası (Argon Medical Devices, Inc. Teksas, ABD) kullanıldı. Hem transvers hem sagittal planda görülen hedef lezyonlar, uygun koordinattaki grid aralıklarından gönderilen iğnenin hiperekoik görüntüsü takip edilerek örneklendi. Alınan her biyopsi yerinin koordinatları yazılım tarafından otomatik olarak belirlenerek kaydedildi.

MRG'de işaretlenen PIRADS skoru 5, 4 ve 3 olarak bildirilen her lezyondan ortalama 2-5 kor örnekleme yapıldı. Öncelikle yüksek PIRADS skorlu lezyonlardan hedeflenmiş biyopsi alındı. Ardından aynı yöntem kullanılarak prostat her iki lobundan anterior-mid-posterior ve taban-apeks düzlemlerinde işaretli lezyon dışında kalan alanlardan random biyopsiler alındı. İşlem sonunda üretral kateter çıkarıldı. Post-operatif dönemde antibiyotik verilmedi. Hastalar biyopsiden sonra günlük odada ortalama 2 saat süreyle, ağrı ve spontan miksiyon açısından gözlemlenildi.

İstatistiksel Analiz

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi SPSS v.24 (IBM Analytics) programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışma süresi içerisinde ortalama yaşı 66 (aralık 43-82) olan 59 hastaya MRG/USG füzyon biyopsi uygulandı (Tablo 1). Füzyon biyopsi sonucu benign veya malign patolojisi olan gruplarda medyan PSA düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,12$). Biyopsi endikasyonu olan hastaların mp-MRG'nin radyolojik değerlendirmesi sonucunda 59 hastanın 37 tanesinde (%63) yalnız PIRADS 3 skor bildirilirken, 22 (%37) hastada PIRADS 4 ve/veya 5 skorlu lezyonlar rapor edildi.

Füzyon biyopsi yapılan toplam 59 hastanın 20'sinde (%33,8) prostatik adenokarsinom saptandı. Bunlar arasındaki 6 hastanın (%10,3) histopatolojik ve klinik özellikleri Epstein kriterlerine göre klinik-önemsiz hastalık olarak yorumlandı (5). Saptanan kanserlerin histopatolojik değerlendirme sonuçları ve mp-MRG'de PIRADS skorları ile eşleştirilmesi Tablo 2'de verildi. mp-MRG'de sadece PIRADS 3 lezyon bulunan hastaların 7'sinde (%19) kanser saptandı. Bunların altısı klinik-önemsiz prostat kanseri kriterleri ile uyumluydu. Beş hasta aktif izlem protokolüne alındı. Diğer bir hastada, tümör kor uzunluğu maksimum 1 mm olan toplam 4 odakta Gleason 3+3 kanser saptanarak robotik radikal prostatektomi (RARP) uygulandı. Aktif izlem sürecindeki bir hasta sonradan operasyon tercihinde bulunduğu için RARP uygulandı. Patolojik incelemede, nihai histopatolojinin füzyon biyopsi bulguları ile uyumlu olduğu görüldü.

Radyolojik değerlendirmede PIRADS 4 ve/veya 5 lezyonları bulunan 22 hastanın 13'ünde (%59) kanser saptandı. Bu tümörlerin hepsi klinik-önemli kanser kriterlerini taşımaktaydı.

Tablo 1. Manyetik rezonans görüntüleme/ultrasonografi füzyon biyopsi uygulaması tanımsal verileri

	Benign	PCa	p
Yaş Medyan (IQR)	61 (54-65,5)	64 (56,75-69,75)	0,12
PSA (ng/dL) Medyan (IQR)	6,91 (4,65-7,00)	7,27 (4,40-8,37)	0,80
Biyopsi kor sayısı Medyan (IQR)	18,0 (13,50-22,00)	20,0 (15,75-23,25)	0,09
İşaretlenen lezyon sayısı ortalama (aralık)	3,94 (2-7)	3,75 (1-9)	0,63
Lezyon-hedefli biyopsi kor sayısı ortalama (aralık)	9,7 (3-20)	11,8 (6-20)	0,07
Lezyon-dışı random biyopsi kor sayısı ortalama (aralık)	7,7 (1-12)	7,9 (3-12)	0,88

PCa: Prostat kanseri, IQR: Çeyrekler arası aralık, PSA: Prostat spesifik antijen

Tablo 2. Lezyon-hedefli füzyon biyopsilerde saptanan adenokanser Gleason dereceleri

PIRADS skoru	Hasta (n)	PCa (%)	Gl6 PCa (%)	Gl7 PCa (%)	Gl8-10 PCa (%)
3	37	7 (%19)	7 (%100)	0 (0)	0 (0)
4 ve/veya 5	22	13 (%59)	0 (0)	11 (%85)	2 (%15)

PIRADS: Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Data Sistemi, PCa: Prostat kanseri, Gl: Gleason toplam skor

İstatistiksel değerlendirmede mp-MRG incelemede PIRADS 4 ve/veya 5 skorlu lezyonların hedeflenmiş füzyon biyopsisinin klinik önemli kanser saptanması ile pozitif ilişkisi olduğu bulundu (Fisher's exact testi; $p=0,0002$).

Gleason toplam skoru 7 olan 11 hastanın (%85) sekizine RARP yapıldı. Bu hastaların nihai patolojileri biyopsi sonuçları ile uyumlu bulundu. Bir hastaya radikal radyoterapi uygulandı. Kılavuzlara uygun tedavi seçenekleri konusunda aydınlatılan bir diğer hastanın başka bir merkezde HIFU + KTP lazer prostatektomi tedavisi aldığı öğrenildi. Gleason skoru 8-10 arasında olan iki hastadan (%15) birisine RARP uygulandı ve nihai patoloji biyopsi patolojisi ile uyumlu bulundu. Diğer hasta ise komorbidite nedeniyle definitif tedavi alternatifi olarak radyoterapiye yönlendirildi.

MRG-USG füzyon biyopsi yapılan tüm hastalara eş zamanlı olarak, işaretlenmiş lezyonları dikkate alınarak, lezyon dışı alanlarından random biyopsiler alındı. Bu random biyopsi örneklemeleri ayrıca değerlendirilerek aynı hastanın hedeflenmiş biyopsi patolojileri ile kıyaslandı. Buna göre, biyopsi yapılan 59 hastanın 11'inde (%18,6) lezyon-dışı random korlarda da prostatik adenokarsinom saptandı. Epstein kriterlerine göre bunların altısında (%10,2) klinik-önemli kanser saptanırken beşinde klinik-önemsiz hastalık saptandı. Bir hastada alınan lezyon-dışı random biyopside rastlanan prostat adenokanseri (%1,7) ise lezyon-hedefli biyopside saptanmadı (Tablo 3).

Lezyon-dışı random biyopside adenokanser saptanan 11 hastanın, lezyon-hedefli biyopsi sonuçlarının patolojik karşılaştırması yapıldığında beş hastada histopatolojik bulgular aynı kalırken, beş hastada kanser patolojisinin upgrade olduğu görüldü. Ayrıntılı incelemede, hedeflenmiş-biyopsilerin hiçbir hastada klinik-önemli kanseri atlamadığı görüldü. PIRADS 3 skorlu lezyonuna yapılan hedefli füzyon biyopsisinde tümör saptanmayan bir hastanın lezyon-dışı random örneklemede ise klinik olarak önemsiz Gleason 3+3 adenokanserin görüldü.

Diğer açıdan incelendiğinde, lezyon-dışı random örneklemelemin, 5 olguda klinik-önemsiz kanseri kaçırdığı ve 8 olguda ise klinik-önemli prostat adenokarsinomu atlattığı (8/14; %57,1) görüldü. Lezyon-hedefli füzyon biyopsiler ise klinik-önemsiz 1 adenokarsinomu kaçırdıkça (1/7; %14,3), klinik-önemli kanserlerin hiçbirini atlamadığı görüldü.

Biyopsi sonrası hiçbir hastada enfeksiyon görülmezken, dört hastada (%6) idrar retansiyonu gelişti. İdrar retansiyonu gelişiminin prostat hacmi ve biyopside alınan kor sayısı ile istatistiksel anlamlı ilişkisi saptanmadı ($p=0,06$, $p=0,10$).

Tartışma

Füzyon biyopsi uygulamasının başlangıç döneminde elde edilen bu veriler lezyona yönelik MRG hedefli prostat biyopsi yönteminin özellikle klinik-önemli kanser saptanmasında önemli

Tablo 3. Hedeflenmiş lezyon ve lezyon dışı prostat biyopsilerde saptanan kanserler

	Tüm biyopsiler	Hedeflenmiş füzyon biyopsi	Lezyon-dışı random biyopsi
Hasta	59	59	59
PCa (-)	38	39	48
PCa (+)	21	20	11
Klinik-önemli PCa	14	14	6
Klinik-önemsiz PCa	7	6	5

PCa: Prostat kanseri

bir yeri olabileceğini düşündürmektedir. İlk biyopsi amacıyla değerlendirilen hastalarda MRG hedefli biyopsilerin kullanılması hem yüksek dereceli kanserlerin daha yüksek doğrulukla saptanması hem de klinik olarak önemsiz kanser tanısının azaltılması bakımından yararlı olacak gibi görünmektedir. Bugüne kadar yayımlanmış olan klinik seriler bu görüşü destekler bulgular sağlamıştır. Delongchamps ve ark. (6) ilk biyopsi olarak MRG hedefli ve sistematik biyopsi sonuçlarını karşılaştırdıkları 391 hastalık bir seride hedefe yönelik biyopsilerin ilave 17 (%25) yüksek dereceli kanser (Gleason \geq 7) yakalarken sadece 2 tanesini (%3) kaçırdığını (sistematik biyopsi ile tanı alan) göstermişlerdir. Ayrıca toplam 39 tane Gleason skoru 6 olan hasta sistematik biyopside saptanmasına karşın MRG hedefli biyopsilerde saptanmamıştır. Yapılan bir prospektif tek merkezli çalışmada biyopsi kararı için mp-MRG kullanılması biyopsi oranını %51 azalttığı gösterilmiştir (7). Ayrıca bu çalışmada MRG hedefli biyopsiler ile TRUS eşliğinde sistematik biyopsiye göre düşük riskli prostat kanseri tanısında %89,4 azalma, orta-yüksek risk grubu prostat kanseri tanısında ise %17,7 artış sağlandığı gösterilmiştir. TRUS biyopsi ve MRG hedefli biyopsilerin orta-yüksek risk grubu prostat kanseri için negatif öngörü değerleri sırasıyla %71,9 ve %96,9 olarak saptanmıştır (7). İlk kez biyopsi yapılan toplam 382 hastalık bir seride MRG-USG füzyon biyopsileri ile Gleason skoru 7 ve üzerinde olan tümörlerin tanısında %15 artış gözlenirken, bu yöntemle kaçırılan tümörlerin %62'sinin klinik olarak önemsiz kanser kriterleri taşıdığı saptanmıştır (8).

Bu çalışmanın sonuçları daha önce yayımlanmış araştırma sonuçları ile benzerlik göstermektedir. MRG-USG füzyon biyopsisi klinik olarak önemsiz kanserlerin %14,3'ünü kaçırırken, random biyopsilerin yakalayamadığı önemli kanserlerin %57,1'ine tanı koymamızı sağlamaktadır.

Dikkat çekici bulgulardan bir diğeri de füzyon biyopsilerinde PIRADS 4 ve/veya 5 lezyonlara hedeflenmiş örneklemelerde yüksek oranda klinik olarak önemli kanser tanısı konmasıdır. Literatürde mp-MRG'nin PIRADS 4 ve/veya 5 için pozitif öngörü değeri %58 iken, sadece PIRADS 5 için pozitif öngörü değeri %84'e çıktığı bildirilmektedir (9). Gaziev ve ark. (10) çalışmasında 2 yıllık bir öğrenme sürecinde mp-MRG'de tanısal doğruluk oranında önemli artış izlenmiş ve MRG/USG füzyon biyopsi uygulamasında prostat kanseri saptama oranının %42'den %81'e yükseldiği rapor edilmiştir. Özellikle radyoloji, üroloji ve patoloji uzmanlarının füzyon biyopsi uygulaması çerçevesinde iş birliği ve deneyimi ile paralel olarak bu oranların artması beklenmektedir. MRG ve füzyon biyopsi yöntemi ile sadece klinik olarak önemli hastalığın saptanması nihai hedefdir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bir yıllık süreçteki ilk deneyimimizi yansıtan mevcut çalışmanın kapsadığı hasta sayısının azlığı en önemli kısıtlamadır. Bunun yanı sıra yeni bir teknoloji ve buna bağlı biyopsi yöntemi olması nedeniyle tekniğin hala gelişmeye açık yönleri bulunmaktadır. Özellikle mp-MRG görüntü yorumlama, lezyon işaretleme ve füzyon uygulamaları ile ilgili olarak gerek yazılım-ilişkili gerekse yöntemsel konularda aşılması gereken tipik bir öğrenme eğrisi süreci sonuçlara etki etmiş olabilir. Buna ek olarak, aynı seansta hem hedef lezyonlara yönelik füzyon biyopsi hem de sistematik random biyopsi uygulamasının birtakım güçlükleri olabilmektedir. Kimi olgularda random biyopsi alınması planlanan alanların, işaretlenmiş lezyon bulunan ve az önce örneklenmiş alanlara denk gelmesi sonuçların yorumlanmasında yanılığa kaynağı olabilir.

Sonuç

Elde ettiğimiz erken dönem sonuçlarda MRG/USG füzyon biyopsi yönteminin gerek toplam kanser tanı koyma oranı gerekse de klinik olarak önemli kanseri saptama gücü açısından başarılı bir yöntem olduğu görülmektedir. Bu açıdan gelecek vaadeden füzyon biyopsisinin prostat kanseri tanısındaki rolünün tam olarak değerlendirilebilmesi için daha fazla sayıda hasta ve özellikle farklı biyopsi platformlarının karşılaştırıldığı prospektif randomize çalışma kanıtlarına ihtiyaç vardır.

Etik

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

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

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: L.T., B.Ö., Konsept: L.T., Dizayn: L.T., B.Ö., M.B.Ö., Veri Toplama veya İşleme: M.B.Ö., S.U., Analiz veya Yorumlama: L.T., B.Ö., M.B.Ö., U.A., Literatür Arama: M.B.Ö., B.Ö., Yazan: M.B.Ö., B.Ö., L.T.

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. Bjurlin MA, Mendhiratta N, Wysock JS, Taneja SS. Multiparametric MRI and targeted prostate biopsy: Improvements in cancer detection, localization, and risk assessment. *Cent European J Urol* 2016;69:9-18.
2. Bjurlin MA, Meng X, Le Nobin J, et al. Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. *J Urol* 2014;192:648-658.
3. de Rooij M, Hamoen EH, Fütterer JJ, et al. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202:343-351.
4. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015;313:390-397.
5. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368-374.
6. Delongchamps NB, Peyromaure M, Schull A, et al. Prebiopsy magnetic resonance imaging and prostate cancer detection: comparison of random and targeted biopsies. *J Urol* 2013;189:493-499.
7. Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E, et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol* 2014;66:22-29.
8. Mendhiratta N, Rosenkrantz AB, Meng X, et al. Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion-Targeted Prostate Biopsy in a Consecutive Cohort of Men with No Previous Biopsy: Reduction of Over-Detection through Improved Risk Stratification. *J Urol* 2015;194:1601-1606.
9. Grey ADR, Chana MS, Popert R, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) scoring in a transperineal prostate biopsy setting. *BJU Int* 2015;115:728-735.
10. Gaziev G, Wadhwa K, Barrett T, et al. Defining the learning curve for multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) of the prostate using MRI-transrectal ultrasonography (TRUS) fusion-guided transperineal prostate biopsies as a validation tool. *BJU Int* 2016;117:80-86.



Radikal Prostatektomi Materyalindeki Tümör Dansitesinin Preoperatif Prediktif Faktörler ve Biyokimyasal Rekürrens ile İlişkisi

Relationship Between Tumor Density in Radical Prostatectomy Material, Preoperative Predictive Factors and Biochemical Recurrence

Dr. Serdar Çelik¹, Dr. Ozan Bozkurt², Dr. Güven Aslan², Dr. Ömer Demir², Dr. Burçin Tuna³, Dr. Kutsal Yörükoğlu³, Dr. Mehmet Uğur Mungan²

¹Yusufeli Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Artvin, Türkiye

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

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

Öz

Amaç: Bu yazıda kliniğimizde prostat adenokarsinomu nedenli radikal retropubik prostatektomi (RRP) yapılan hastaların prostatektomi materyalindeki tümör dansitesinin (tümör hacminin prostat volümüne oranı) preoperatif prediktif faktörler ve biyokimyasal rekürrens (BR) ile ilişkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: 2005-2015 tarihleri arasında RRP yapılan hastaların preoperatif prediktif faktörleri, postoperatif prognostik faktörleri ve BR durumları değerlendirildi. BR pozitif ve negatif saptanan hasta gruplarında preoperatif ve postoperatif faktörler karşılaştırıldı. Sonrasında tümör dansitesinin BR üzerine etkili cut-off değeri saptanarak tümör dansitesi düşük ve yüksek saptanan hastalar arasındaki preoperatif prediktif veriler, postoperatif prognostik faktörler ve BR oranları araştırıldı.

Bulgular: RRP yapılan 338 hastanın 63'ünde BR saptanmışken, 275'inde saptanmadı. Yapılan multivariate analizde BR saptanan hastalarda preoperatif prediktif faktörlerden prostat iğne biyopsisi (PIB) Gleason skoru, odak sayısı ve perinöral invazyon varlığı ile postoperatif prognostik faktörlerden sadece cerrahi sınır pozitifliğinin tek başına anlamlı oranda yüksek olduğu gözlemlendi (<0,001). Tümör dansitesinin BR pozitifliğine etki eden cut-off değeri 4,34 cc/cc saptandı (AUC: 0,711, p<0,001). Tümör dansitesi >4,34 cc/cc saptanan hastalarda, ≤4,34 cc/cc saptanan hastalara göre BR'nin 4,65 kat daha fazla olduğu gözlemlendi (p<0,001, göreceli olasılıklar oranı: 4,65). Tümör dansitesi 4,34 cc/cc değerinin BR için sensitivitesi ve spesifitesi; %68,3 ve %68,4 olarak saptandı. Ayrıca multivariate analizde preoperatif verilerden prostat spesifik antijen (PSA) dansitesi, PIB tümör yüzdesi ve odak sayısının tek başına yüksek tümör dansitesi (>4,34 cc/cc) ile ilişkili olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Sonuç olarak, BR'ye etki eden en önemli prognostik faktörlerin cerrahi sınır pozitifliği ve yüksek tümör dansitesi olduğu, preoperatif prediktif verilerden PSA dansitesi, PIB tümör yüzdesi ve odak sayısının tek başına yüksek tümör dansitesi ile ilişkili olduğu ve tüm prediktif faktörlerin tümör dansitesi ile pozitif korele olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, radikal retropubik prostatektomi, tümör hacmi, tümör dansitesi, biyokimyasal nüks

Abstract

Objective: In this study, we assessed the relationship between tumor density (tumor volume prostate volume ratio), preoperative predictive factors and biochemical recurrence (BR) in patients who underwent radical retropubic prostatectomy (RRP) for prostate cancer in our clinic.

Materials and Methods: For the patients undergoing RRP between 2005-2015 preoperative predictive factors, postoperative prognostic factors and BR status were evaluated. Preoperative and postoperative factors were compared between the patient groups whose BR was detected as positive and negative. Subsequently, the cut-off value effecting BR of tumor density was determined and the preoperative predictive values, postoperative prognostic factors and BR rates were investigated in patients whose tumor density found low and high.

Results: BR was detected in 63 of 338 patients who underwent RRP, but not in 275 patients. In BR positive patients of multivariate analysis, the prostate needle biopsy (PNB) Gleason score of preoperative predictive factors, number of focus and perineural invasion presence and only surgical margin positivity were detected to be significantly higher from the postoperative prognostic factors (p<0.001). The cut-off value of tumor density affecting BR positivity was detected as 4.34 cc/cc (AUC: 0.711, p<0.001). BR was 4.65 times higher in patients with tumor density >4.34 cc/cc compared to patients with tumor density ≤4.34 cc/cc (p<0.001, odds ratio: 4.65). Sensitivity and specificity of the tumor density of 4.34 cc/cc value for BR were detected as 68.3% and 68.4%, separately. Moreover, it was observed in multivariate analysis that prostate specific antigen (PSA) density of preoperative data, PNB tumor percentage and number of focus were solely associated with high tumor density (>4.34 cc/cc).

Conclusion: In conclusion, it was found that the most important prognostic factors affecting BR were surgical margin positivity and high tumor density; PSA density, PNB tumor percentage and number of focus were alone associated with high tumor density among the preoperative predictive factors and all predictive factors were positively correlated with tumor density.

Keywords: Prostate cancer, radical retropubic prostatectomy, tumor volume, tumor density, biochemical recurrence

Giriş

Lokalize prostat kanserinde küratif tedavi seçeneklerinden birini radikal retropubik prostatektomi (RRP) oluşturmaktadır (1,2). Fakat bu küratif tedaviye rağmen prostat kanseri, kansere bağlı mortalitesi en yüksek kanserlerden biri olarak göze çarpmaktadır (3). Mortalite oranlarını düşürmek ve biyokimyasal rekürrensi (BR) önlemek adına son yıllarda özellikle prostat spesifik antijen (PSA) ve prostat iğne biyopsisi (PIB) verilerini içeren ve lokal hastalığı öngören risk grupları (özellikle D'Amico ve NCCN risk sınıflamaları) ve nomogramlar oluşturulmuştur (1,2,3,4,5). Bunların dışında PIB perinöral invazyon (PNI) pozitifliği, tedavi öncesi serum testosteron ve estradiol düzeyleri de ayrıca araştırılan verilerdir (6,7,8). Tüm preoperatif veriler ile prostat kanseri patolojik parametrelerinin temelini oluşturan Stanford tekniğine göre tanımlanan postoperatif parametreler, BR öngörmek adına önemli bilgiler vermektedir (9). RRP patolojisine göre tanımlanmış olan postoperatif parametreler RRP Gleason skoru (GS), tümör hacmi, ekstraprostatik yayılım varlığı ve düzeyi, seminal vezikül invazyonu varlığı, cerrahi sınır pozitifliği ve T evresidir (10).

Özellikle son yıllarda tümör hacmi ve tümör hacminin prostat hacmine oranının yani tümör dansitesinin BR oranlarına etkileri araştırılmaya başlanmış olup olumlu sonuçlar alınmıştır (11,12). Bu nedenle kliniğimizde prostat adenokarsinomu tanısıyla RRP yapılan hastalar preoperatif ve postoperatif veriler ile değerlendirildi. Özellikle postoperatif verilerden olan tümör dansitesinin BR oranına etkileri ve preoperatif verilerle olan ilişkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

2005-2015 tarihleri arasında tek merkezde (kliniğimizde) RRP yapılan hastalar retrospektif olarak tarandı ve PSA, PIB ve RRP patoloji verileri olan hastalar değerlendirildi. Preoperatif faktörlerden yaş, PSA, PSA dansitesi, D'Amico risk sınıflamasındaki yeri, PIB patolojisindeki GS, tümör yüzdesi ve odak sayısı ile PNI pozitifliği değerlendirildi. Postoperatif prognostik faktörlerden ise RRP GS, T evresi, tersiyer Gleason paterni, tümör hacmi ve tümör hacminin prostat hacmine oranı (tümör dansitesi) ile BR varlığı değerlendirildi. Tümör hacmi stereolojik yöntemle hesaplandı. Bu yöntemde 2 mm kalınlığındaki kesitlerde gözlenen tümörün çevresi küçük büyütmede işaretlendi ve grid üzerine konularak ölçüldü ve ölçüm büzüşme katsayısı olan 1,2 ile tümör hacmi hesaplandı (13). BR ise radikal prostatektomi sonrası PSA değerinin yükselmesi ve 0,2 ng/mL'nin üzerine çıkması olarak tanımlandı. BR varlığına göre pozitif ve negatif saptanan hasta gruplarında preoperatif prediktif veriler ve postoperatif prognostik faktörler karşılaştırılarak değerlendirildi. Sonrasında tümör dansitesinin BR üzerine etkili cut-off değeri ile sensitivite ve spesifite oranları araştırıldı. Cut-off değere göre tümör dansitesi düşük ve yüksek saptanan hastalar arasında preoperatif prediktif veriler, postoperatif prognostik faktörler ve BR oranları araştırıldı. Ayrıca tümör dansitesi ile preoperatif veriler arasında korelasyon varlığı da araştırıldı.

İstatistiksel Analiz

BR pozitif ve negatif olan hastalarda preoperatif prediktif veriler ve postoperatif prognostik faktörler t-testi ve Pearson χ^2 testi ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Sonrasında BR pozitifliği ile ilişkili olan preoperatif prediktif veriler ile

postoperatif prognostik faktörlerin tek başına anlamlı olup olmadığını araştırmak amaçlı ayrı ayrı lojistik regresyon analizi yapıldı. Tümör dansitesi için ROC curve analizi ile BR'ye etki eden cut-off değeri ile bu değere göre sensitivite ve spesifite oranları analiz edildi. Cut-off değere göre tümör dansitesi düşük ve yüksek olan hastalar iki gruba ayrıldı. Hasta verilerinin bu iki grup arasındaki dağılımları Kolmogorov-Smirnov testine göre değerlendirildi. Dağılımlarının normal olması nedeniyle gruplar arası değerlendirmeler parametrik analiz ile değerlendirildi. Buna göre iki grup arasındaki veriler t-testi ve Pearson χ^2 test ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Yine iki grup arasındaki anlamlı preoperatif prediktif faktörler ile postoperatif prognostik faktörler ayrı ayrı lojistik regresyon ile değerlendirildi. Ayrıca tümör dansitesi ile preoperatif veriler arasındaki korelasyon varlığı Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. İstatistiksel analizde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 20.0; SPSS, Chicago, ABD) kullanıldı ve p değeri $\leq 0,05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

Bulgular

RRP yapılan 338 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastaların 63'ünde BR saptanmışken, 275 hastada BR yoktu. BR saptanan hasta grubunda preoperatif verilerden PSA, PSA dansitesi, PIB GS, tümör yüzdesi, odak sayısı ve PNI varlığı; postoperatif verilerden ise RRP T evresi, GS, cerrahi sınır pozitifliği, tümör hacmi ve tümör dansitesi yüksek saptandı ($<0,001$) (Tablo 1). Anlamlı preoperatif veriler ile yapılan lojistik regresyon analizinde PIB GS, odak sayısı ve PNI varlığı tek başına anlamlı saptandı. Anlamlı postoperatif prognostik faktörler değerlendirildiğinde ise sadece cerrahi sınır pozitifliğinin tek başına anlamlı olduğu gözlemlendi (Tablo 2). Tümör dansitesinin BR pozitifliğine etki eden sınır değerini saptamak amaçlı yapılan ROC curve analizinde tümör dansitesi cut-off değeri 4,34 cc/cc saptandı (AUC: 0,711, $p<0,001$). Bu cut-off değere göre tümör dansitesi $>4,34$ cc/cc saptanan hastalardan (130 hasta) 43'ünde BR gözlenmişken, 87 hastada gözlenmemiş olup; tümör dansitesi $\leq 4,34$ cc/cc saptanan hastalardan (208 hasta) 20'sinde BR gözlenmişken, 188 hastada gözlenmemiştir. Buna göre tümör dansitesi $>4,34$ cc/cc saptanan hastalarda, $\leq 4,34$ cc/cc saptanan hastalara göre BR'nin 4,65 kat daha fazla olduğu gözlemlendi ($p<0,001$, göreceli olasılık oranı: 4,65). Tümör dansitesi 4,34 cc/cc değerinin BR için sensitivitesi %68,3 spesifitesi %68,4 olarak saptandı. Ayrıca tümör dansitesi 4,34 cc/cc değerine göre tümör dansitesi yüksek ve düşük saptanan hastalar ikiye ayrılarak değerlendirildi. Bu iki grup arasında preoperatif veriler karşılaştırıldığında PSA, PSA dansitesi, PIB GS, tümör yüzdesi, odak sayısı, PNI varlığı ile D'Amico sınıflamasındaki riskin tümör dansitesi $>4,34$ cc/cc saptanan grupta yüksek olduğu gözlemlendi. Postoperatif prognostik faktörler değerlendirildiğinde, tümör dansitesi $>4,34$ cc/cc olan grupta RRP T evresi, GS, tersiyer Gleason paterni, cerrahi sınır pozitifliği ve BR oranlarının tümör dansitesinin yüksek ($>4,34$ cc/cc) olduğu grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 3). Anlamlı veriler arasında yapılan lojistik regresyon analizinde preoperatif verilerden PSA dansitesi, PIB tümör yüzdesi ve odak sayısının tek başına yüksek tümör dansitesi ($>4,34$ cc/cc) ile ilişkili olduğu; postoperatif prognostik faktörlerden ise hiçbir faktörün tek başına anlamlı olmadığı gözlemlendi (Tablo 2). Ayrıca tümör dansitesi ile anlamlı saptanan preoperatif veriler arasında yapılan

korelasyon analizinde de preoperatif verilerin tümör dansitesi ile ayrıca pozitif korelasyon gösterdiği gözlemlendi (Tablo 4).

Tartışma

Prostat kanserinin doğru evrelemesi ve doğru derecelendirilmesi RRP sonrası patolojik inceleme ile mümkün olmaktadır. Fakat RRP sonrası hastalık progresyonunda hem preoperatif hem de postoperatif faktörler etkilidir. Bunlardan en önemlileri PSA, RRP GS, T evresi ve cerrahi sınır pozitifliğidir (12). Prostat volümünün prostat kanseri derece yükselmesinde etkili faktörlerden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (14). Radikal prostatektomi materyalindeki tümör hacmi de kanser hücre diferansiyasyonu, tümör nekrozu ve vaskülerizasyonu gibi tümörün biyolojik özelliklerini yansıtan diğer bir tümör ilişkili faktördür (15,16). Tümör hacmi ile ilgili birçok çalışma yapılmış olup, tümör hacminin cerrahi sınır pozitifliği ve BR ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (11). McNeal'in (17) yapmış olduğu bir çalışmada tümör hacminin RRP GS, T evresi ve cerrahi sınır pozitifliği ile yüksek oranda ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat bazı çalışmalarda da tümör hacminin BR'ye etkisinin olmasına rağmen PSA, RRP T evresi ve GS gibi bağımsız bir risk faktörü

olmadığı raporlanmıştır (18). Diğer çalışmalarda ise postoperatif evre ve derece yükselmesi gözlenen hastalarda tümör hacminin evre ve derece yükselmesi olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (19,20). Bunun dışında maksimum tümör çapının araştırıldığı çalışmalarda mevcuttur (21,22,23). Sonuç olarak, güncel literatür ışığında tümör hacminin BR üzerine olan etkileri gösterilmiş olsa da net bir ilişkinin olduğu söylenememektedir. Buna neden olan en önemli etkenlerden birinin çalışmalar arası tümör hacim ölçümündeki yöntem farklılıkları, diğeri ise tümör hacmi eşit olan hastalardaki prostat volüm farklılıklarıdır (11). Tümör hacim ölçümüne baktığımızda, en doğru ölçüm yönteminin bilgisayar ile yapılan görüntü analizi olduğu bilinmektedir (24,25). Ancak, bu yöntem hem zaman alıcı hem de yazılımı her patoloji laboratuvarında bulunmamaktadır. Kılavuzlara baktığımızda, ölçümün basit yollarla da yapılabileceği belirtilmektedir. Örneğin, tümörlü lam sayısının toplam lam sayısına orantılandığı ve yüzdenin tahmin edildiği yöntemler de mevcuttur. Bu semikantitatif yöntemlerle kabaca ölçülen tümör hacminin tedaviyi yönlendirmede yeterli olduğu belirtilmektedir (26). Stereolojik yöntem ise her laboratuvarında uygulanabilecek, fazla zaman almayan, sonuçları ise altın standart görüntü analizine göre $\pm 5\%$ hata payı içeren ölçüm yöntemidir. Her ne kadar doğruya yakın ölçüm yöntemleri olsa da gerek tümör hacminin BR üzerine etkilerini netleştirmek gerekse tümör hacmi üzerindeki diğer önemli etken olan prostat hacim farklılıklarını ortadan kaldırmak için geliştirilen tümör hacminin prostat volümüne oranı yani tümör dansitesi önemli bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (11). Yapılan bir çalışmada dominant tümör hacmi, tümör çapı ve dominant tümör hacminin prostat volümüne oranı (tümör dansitesi) hesaplanarak değerlendirilmiş olup, medyan tümör dansitesi yüksek ($\geq 0,033$ cc/g) saptanan

Tablo 1. Biyokimyasal rekürrens saptanan ve saptanmayan hastaların preoperatif ve postoperatif verileri ile bu verilerin gruplar arası karşılaştırmalı sonuçları

	Biyokimyasal rekürrens saptanan grup (n=63)	Biyokimyasal rekürrens saptanmayan grup (n=275)	p
Yaş (yıl) (min-maks)	63,4 \pm 6,2 (48-74,9)	62,3 \pm 5,9 (42,9-75,4)	0,172
PSA (ng/mL) (min-maks)	11,8 \pm 8,9 (2,7-45)	8,1 \pm 6 (1,1-47)	<0,001
PSA dansitesi (ng/mL/mL) (min-maks)	0,3 \pm 0,2 (0,05-1,1)	0,2 \pm 0,19 (0,03-1,8)	<0,001
PIB GS (min-maks)	6,9 \pm 0,7 (6-9)	6,5 \pm 0,5 (6-8)	<0,001
PNI varlığı n, (%)	47 (74,6)	40 (14,5)	<0,001
Biyopsi tümör yüzdesi (min-maks)	50,2 \pm 34,2 (5-100)	31 \pm 27,9 (5-100)	<0,001
Pozitif odak sayısı (min-maks)	4 \pm 2,7 (1-10)	2,3 \pm 1,7 (1-9)	<0,001
RRP evre T2/T3, n	24/39	201/74	<0,001
RRP GS (min-maks)	7,1 \pm 0,8 (6-9)	6,7 \pm 0,6 (6-9)	<0,001
Tersiyer Gleason paterni (min-maks)	4,8 \pm 0,4 (4-5)	4,6 \pm 0,5 (4-5)	0,195
Cerrahi sınır pozitifliği n, (%)	45 (71,4)	46 (16,7)	<0,001
Tümör hacmi (cc) (min-maks)	4,2 \pm 4,1 (0,02-20,9)	2,1 \pm 3,3 (0,01-36)	<0,001
Tümör dansitesi (cc/cc) (min-maks)	9,8 \pm 12,4 (0,02-80)	4,9 \pm 7,7 (0,01-81,8)	<0,001
Tümör dansitesi >4,34 cc/cc n, (%)	43 (68,2)	87 (31,6)	<0,001

Min: Minimum, Maks: Maksimum, PSA: Prostat spesifik antijen, PIB: Prostat iğne biyopsisi, GS: Gleason skoru, PNI: Perinöral invazyon, RRP: Radikal retropubik prostatektomi

Tablo 2. Biyokimyasal rekürrens saptanan ve saptanmayan hastaların preoperatif verileri, tümör hacmi ve tümör dansitesinin lojistik regresyon analiz sonuçları

Preoperatif prediktif faktörler	Biyokimyasal rekürrens pozitif/negatif p	Tümör dansitesi $\leq 4,34 / > 4,34$ p
PSA	0,096	0,533
PSA dansitesi	0,248	<0,001
PIB GS	0,009	0,869
PNI varlığı	<0,001	0,407
Biyopsi tümör yüzdesi	0,233	<0,001
Pozitif odak sayısı	0,025	0,016
Postoperatif prognostik faktörler		
RRP evre T2/T3	0,091	0,877
RRP GS	0,228	0,930
Tersiyer Gleason paterni	-	0,254
Cerrahi sınır pozitifliği	<0,001	0,12
Tümör hacmi	0,390	-
Tümör dansitesi	0,351	-
Tümör dansitesi $\leq 4,34 / > 4,34$ cc/cc	0,137	-
Biyokimyasal rekürrens	-	0,255

PSA: Prostat spesifik antijen, PIB: Prostat iğne biyopsisi, GS: Gleason skoru, PNI: Perinöral invazyon, RRP: Radikal retropubik prostatektomi

hastalarda cerrahi sonrası prostat kanseri risk değerlendirme skorunda risk artışı ve BR ilişkisi saptanmıştır (27). Fakat çalışmada BR ilişkisinin tümör çapında daha anlamlı olduğu vurgulanmıştır. Bunun tümör hacmi hesaplamasında sadece dominant tümör hacminin kullanılmasından kaynaklanabileceği yadsınmaz. Çalışmamızda ise stereoloji ölçüm yöntemi ile prostat dokusundaki tüm tümöral lezyonlar patolojik olarak ölçülerek hesaplanan tümör hacminin prostat hacmine oranı yani tümör dansitesi hesaplanarak değerlendirilmiştir. Tümör hacmi ve tümör dansitesi dışındaki diğer postoperatif prognostik faktörlere baktığımızda cerrahi sınır pozitifliğinin BR üzerine önemli bir faktör olduğu (28), seminal vezikül invazyonu ve lenf nodu pozitifliğinin ise halen tartışmalı faktörler olduğu söylenebilir (11,29,30,31). Çalışmamızı değerlendirdiğimizde preoperatif prediktif faktörlerden PIB GS, odak sayısı ve PNI varlığı tek başına BR ile ilişkili olduğu, postoperatif prognostik faktörlerden ise sadece cerrahi sınır pozitifliğinin tek başına ilişki gösterdiği saptandı. Anlamlı verilere baktığımızda bulguların literatür ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda tümör dansitesi yüksek (>4,34 cc/cc) saptanan hastalarda BR'nin 4,65 kat daha fazla olduğu gözlenmiş olup, 4,34 cc/cc değerinin BR için sensitivitesi %68,3 spesifitesi %68,4 olarak saptandı.

Preoperatif prediktif verilerden PSA dansitesi, PIB tümör yüzdesi ve odak sayısının tek başına yüksek tümör dansitesi ile ilişkili olduğu; postoperatif prognostik faktörlerden ise hiçbir faktörün tek başına anlamlı olmadığı gözlemlendi. Ayrıca tümör dansitesi ile preoperatif prediktif veriler arasında pozitif korelasyon ilişkisi de saptanmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızı sınırlayan etmenlere baktığımızda en önemli etmenin hasta verilerinin retrospektif verilerden oluşmasından kaynaklandığı görülmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak, tümör dansitesinin değerlendirildiği bu çalışmada, BR'ye etki eden en önemli prognostik faktörlerin cerrahi sınır pozitifliği ve yüksek tümör dansitesi olduğu saptanmıştır. Preoperatif prediktif verilerden PSA dansitesi, PIB tümör yüzdesi ve odak sayısının tek başına yüksek tümör dansitesi ile ilişkili olduğu ve tüm prediktif faktörlerin tümör dansitesi ile pozitif korele olduğu saptanmıştır. Buna göre, preoperatif prediktif faktörlerden özellikle yüksek PSA dansitesi, tümör yüzdesi ve odak sayısı olan hastalarda yüksek tümör dansitesinin

Tablo 3. Tümör dansitesi >4,34 ve ≤4,34 saptanan gruplar arasında preoperatif veriler ile biyokimyasal rekürrens oranlarının karşılaştırmalı sonuçları

	Tümör dansitesi >4,34 cc/cc (n=130)	Tümör dansitesi ≤4,34 cc/cc (n=208)	p
Yaş (yıl) (min-maks)	62,7±6 (42,9-74,9)	62,3±5,9 (46,8-75,4)	0,586
PSA (ng/mL) (min-maks)	10,6±7,8 (2,6-47)	6,9±4 (1,1-27)	<0,001
PSA dansitesi (ng/mL/mL) (min-maks)	0,32±0,25 (0,06-1,8)	0,16±0,11 (0,03-1)	<0,001
PIB GS	6,7±0,6 (6-9)	6,4±0,5 (6-8)	<0,001
PNI varlığı n, (%)	50 (38,5)	23 (11,1)	<0,001
Biyopsi tümör yüzdesi (min-maks)	47,6±33,7 (5-100)	22,4±20,4 (5-85)	<0,001
Pozitif odak sayısı (min-maks)	3,5±2,5 (1-10)	1,9±1,2 (1-7)	<0,001
D'Amico risk sınıflaması, n	Düşük risk	31	<0,001
	Orta risk	77	
	Yüksek risk	22	
RRP evre T2/T3, n	59/71	177/31	<0,001
RRP GS (min-maks)	6,9±0,5 (6-9)	6,5±0,5 (6-9)	<0,001
Tersiyer Gleason paterni (min-maks)	4,9±0,3 (4-5)	4,3±0,5 (4-5)	<0,001
Cerrahi sınır pozitifliği n, (%)	53 (40,8)	18 (8,7)	<0,001
Biyokimyasal rekürrens, n, (%)	43 (33,1)	87 (41,8)	<0,001

Min: Minimum, Maks: Maksimum, PSA: Prostat spesifik antijen, PIB: Prostat iğne biyopsisi, GS: Gleason skoru, PNI: Perinöral invazyon, RRP: Radikal retropubik prostatektomi

Tablo 4. Tümör dansitesi ile preoperatif veriler arasında korelasyon sonuçları

PIB verileri	Tümör dansitesi	
	p	r
PSA	<0,001	0,278*
PSA dansitesi	<0,001	0,352*
PIB GS	<0,001	0,251*
Tümör yüzdesi	<0,001	0,452*
Odak sayısı	<0,001	0,436*

*Korelasyon 0,01 düzeyine göre anlamlı, PIB: Prostat iğne biyopsisi, PSA: Prostat spesifik antijen, GS: Gleason skoru

öngörebileceği ve dolayısıyla tümör dansitesinin de postoperatif yüksek BR ile ilişkili olabileceği ve ek tedavi gereksiniminin olabileceği söylenebilir.

Etik

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

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.Ç., O.B., G.A., Ö.D., B.T., K.Y., M.U.M., Konsept: S.Ç., Dizayn: S.Ç., O.B., Veri Toplama veya İşleme: S.Ç., O.B., Ö.D., B.T., Analiz veya Yorumlama: S.Ç., O.B., G.A., Ö.D., B.T., K.Y., M.U.M., Literatür Arama: S.Ç., O.B., G.A., Yazan: S.Ç.

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. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766-771.
2. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1499-1507.
3. Yossepowitch O, Bjartell A, Eastham JA, et al. Positive surgical margins in radical prostatectomy: outlining the problem and its long-term consequences. *Eur Urol* 2009;55:87-99.
4. Evans SM, Millar JL, Frydenberg M, et al. Positive surgical margins: rate, contributing factors and impact on further treatment: findings from the Prostate Cancer Registry. *BJU Int* 2014;114:680-690.
5. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:162-200.
6. Bozkurt O, Çelik S, Demir Ö, et al. Clinical Significance of Perineural Invasion in Prostate Needle Biopsy in Patients Diagnosed with Extraprostatic Extension and Seminal Vesicle Invasion after Radical Prostatectomy. *Bulletin of Urooncology* 2015;14:5-7.
7. Çelik S, Bozkurt O, Yıldız HA, et al. Association between Hormonal Evaluation Before Prostate Needle Biopsy and Locally Advanced Prostate Cancer. *Bulletin of Urooncology* 2016;15:52-56.
8. Çelik S, Bozkurt O, Yıldız HA, et al. Significance of Pretreatment Testosterone Levels in Prostate Cancer Risk Groups. *Bulletin of Urooncology* 2016;15:98-102.
9. Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE, et al. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2000;163:1155-1160.
10. Fine SW, Amin MB, Berney DM, et al. A contemporary update on pathology reporting for prostate cancer: biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 2012;62:20-39.
11. Cho SY, Choi YD. The Effect of Tumor-Prostate Ratio on Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy. *World J Mens Health* 2016;34:123-128.
12. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, et al. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 1999;281:1395-1400.
13. Gundersen HJ, Bagger P, Bendtsen TF, et al. The new stereological tools: disector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts

and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS* 1988;96:857-881.

14. Jalloh M, Myers F, Cowan JE, et al. Racial variation in prostate cancer upgrading and upstaging among men with low-risk clinical characteristics. *Eur Urol* 2015;67:451-457.
15. Nicholson B, Theodorescu D. Angiogenesis and prostate cancer tumor growth. *J Cell Biochem* 2004;91:125-150.
16. Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *J Urol* 1993;149:1478-1481.
17. McNeal JE. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Hum Pathol* 1992;23:258-266.
18. Marks RA, Koch MO, Lopez-Beltran A, et al. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol* 2007;38:1207-1211.
19. Çelik S, Bozkurt O, Demir Ö, et al. Preoperative Factors Related to Stage and Grade Increase in D'Amico Low-Risk and Intermediate-Risk Group Patients. *Bulletin of Urooncology* 2016;15:148-153.
20. Ongun S, Celik S, Gül-Niflioglu G, et al. Are active surveillance criteria sufficient for predicting advanced stage prostate cancer patients? *Actas Urol Esp* 2014;38:499-505.
21. Alschibaja M, Wegner M, Massmann J, et al. Prostate cancer volume -- can it be predicted preoperatively? *Urol Int* 2005;75:354-359.
22. Eichelberger LE, Koch MO, Eble JN, et al. Maximum tumor diameter is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in prostate cancer. *Mod Pathol* 2005;18:886-890.
23. Chun FK, Briganti A, Jeldres C, et al. Tumour volume and high grade tumour volume are the best predictors of pathologic stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur J Cancer* 2007;43:536-543.
24. van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, et al; ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol* 2011;24:16-25.
25. Humphrey PA, Vollmer RT. Percentage carcinoma as a measure of prostatic tumor size in radical prostatectomy tissues. *Mod Pathol* 1997;10:326-333.
26. Renshaw AA, Chang H, D'Amico AV. Estimation of tumor volume in radical prostatectomy specimens in routine clinical practice. *Am J Clin Pathol* 1997;107:704-708.
27. Kozminski MA, Palapattu GS, Mehra R, et al. Understanding the relationship between tumor size, gland size, and disease aggressiveness in men with prostate cancer. *Urology* 2014;84:373-378.
28. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, et al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:995-1000.
29. Epstein JI, Carmichael M, Walsh PC. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: definition and relation of tumor volume, grade and margins of resection to prognosis. *J Urol* 1993;149:1040-1045.
30. Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, et al. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1995;154:1818-1824.
31. Potter SR, Epstein JI, Partin AW. Seminal vesicle invasion by prostate cancer: prognostic significance and therapeutic implications. *Rev Urol* 2000;2:190-195.



Testis Kanserinde Tanı, Evreleme ve Takipte Görüntülemenin Rolü

The Role of Imaging in Testicular Cancer Diagnosis, Staging and Follow-up

Dr. Nuray Voyvoda¹, Dr. Bekir Voyvoda², Dr. Özden Çamurdan³

¹Kocaeli Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

²Kocaeli Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

³Kocaeli Acibadem Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye

Öz

Testis kanseri, erkeklerde tüm kanserlerin yaklaşık %1-1,5'i olarak nadir görülmesine rağmen genç erkeklerde en sık görülen malignensidir. Testis kanseri farklı şekillerde kendini gösterebilir. En sık ortaya çıkma şekli ağrısız skrotal kitledir. Skrotal kitlesi olan hastaların değerlendirilmesinde, ultrasonografi sıklıkla kullanılır ve başlangıç görüntüleme yöntemi olmalıdır. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme, testiküler kanserin evrelemesinde ve takibinde kullanılır. Radyologlar, testiküler kanserlerin tanı, evreleme ve izleminde önemli rol oynarlar. Bu derlemede, görüntüleme bulgularının tanımlanması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Seminom, nonseminomatöz germ hücreli tümör, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme

Abstract

Although testicular cancer is relatively rare and accounting for approximately 1-1.5% of all cancers in men, it is the most frequent malignancy in young men. Testicular cancer can manifest in a variety of ways. A painless scrotal mass is the most common manifestation of it. Ultrasonography is frequently used, and should always be the initial imaging modality in assessing patients with scrotal masses. Computed tomography and magnetic resonance imaging are used for staging and follow-up of testicular cancer. Radiologists play an important role in diagnosis, staging, and follow-up of testicular cancers. In this review, we aim to describe the imaging findings.

Keywords: Seminoma, nonseminomatous germ cell tumor, ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging

Derlemenin Amacı

Bu derlemede primer tanısı ultrasonografi (US) ile konan testis kanserinde, tanıda yanılığa düşülebilecek benign patolojilerin tanımlanması, evre ve takipte görüntüleme yöntemlerinin yerinin sunulması amaçlanmıştır.

Giriş

Testis kanseri, 15-35 yaş arası erkeklerde görülen en sık malignensidir. Bununla birlikte, erkeklerde tüm malignitelerin %1'ini oluşturmaktadır. Testiküler tümörlerin, germ hücreli (seminom, embriyonal karsinom, yolk salk, koryokarsinom, teratom, miks germ hücreli), seks kord stromal hücreli (leydig, sertoli, granüloza, tekoma-fibroma) ve çeşitli (lenfoma, lösemi, sarkom, leomiyom, vasküler, fibroma, nörofibroma) olarak sınıflandırabileceğimiz farklı histolojik tipleri bulunmaktadır. Tüm testis tümörlerinin %90-95'i germ hücreli tümörlerdir (1). Germ hücreli tümörler de genel başlık altında seminom ve nonseminomatöz germ hücreli tümör (NSGHT) olarak iki ayrı grupta değerlendirilir.

Testiküler kanser, ağrısız, unilateral skrotal kitle, skrotal travma sonrası ya da US'de tesadüfen saptanan bulgu olarak ortaya çıkabilir. Skrotal ağrı olguların %20'sinde ilk olmak üzere olgularda %27'ye varan oranda görülebilir. Olguların yaklaşık %11'inde metastazdan ötürü sırt ve yan ağrısı mevcuttur (2,3). Bazı durumlarda, testiküler kitle, orşit şeklinde yanlış tanı alabilir (3). Nadiren de hormonal aktif tümörün neden olduğu jinekomasti gibi endokrin bozukluklar ile kendini gösterebilir. Radyolojinin skrotal kitlenin tanısı, evreleme ve tedavi sonrası takipte önemli bir rolü bulunmaktadır. Bu derlemede, testiküler kanserin radyolojik tanısı, tümörle karışabilecek ve bu nedenle gereksiz cerrahiye yol açabilecek lezyonlar, bilinen kitlenin evrelemesi ve takip aşamasında radyolojinin rolü ele alınmıştır.

Tanı Aşamasında Görüntüleme Yöntemleri

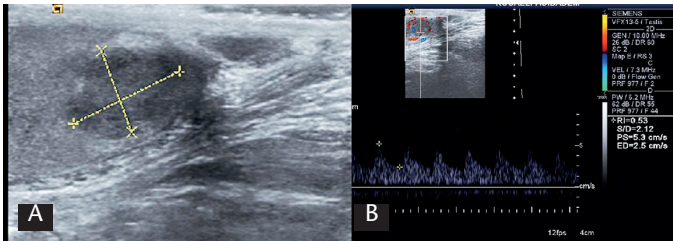
Fizik muayenede testiste kitle saptanan olguda, yapılacak ilk radyolojik değerlendirme US'dir. US, yüksek frekanslı (7-10 MHz) transdüser ile gerçekleştirilir. Değerlendirme gri skala inceleme ile başlar. Öncelikle kitlenin intratestiküler ya da ekstratestiküler yerleşimi incelenir. Intratestiküler kitleler malign,

ekstratestiküler kitleler ise benign olma eğilimindedir. Saptanan kitlelerin natürü de (solid ya da kistik) US ile tespit edilir. Solid kitleler daha çok malignite düşündürürken kistik kitleler sıklıkla rete testis ektazisi, basit kist ve tunica albuginea kisti gibi benign nedenlidir. Solid kitleler genellikle normal testis parankimine göre hipoeoik olarak izlenir.

Gri skala değerlendirme sonrasında Doppler US ile de değerlendirme yapılmalı ve kitlenin vaskülarizasyonu incelenmelidir (Resim 1). Solid intratestiküler kitlelerde kanlanmanın gösterilmesi testis tümörünü destekler (4). Ülkemizde US kontrast madde kullanımı bulunmamakla birlikte çalışmalarda US kontrast madde ile malign kitlelerde vaskülarizasyonun gösterilmesinin tanıya katkı sağladığı gösterilmiştir (5).

US'nin testiküler malignitelerin gösterilmesinde duyarlılığı %92-98, özgüllüğü %95-99,8 olarak gösterilmiştir (4,6).

US'de saptanan intratestiküler kitlelerin büyük ölçüde malign olduğu bilinmekle birlikte benzer kitle görünümüne yol açabilecek benign kitlelerden ya da psödötümörden ayırt edilmesi önemlidir (Resim 2). Leydig hücre hiperplazisi, intratestiküler lipom, adrenal rest tümör oldukça nadir görülen benign tümörler olup US ve manyetik rezonans (MR) bulguları ile birlikte değerlendirilerek ayırıcı tanısı sağlanabilir (7). Segmental testiküler enfarkt da US'de testiküler malignensiden ayırt edilemeyebilir. Ancak renkli Doppler US'de kitle içerisinde kan akımının saptanmaması, klinik de destekliyor ise segmental enfarkt düşündürmelidir. MR görüntüleme (MRC) de, enfarkt gelişmiş doku içerisinde kontrastlanma izlenmez ya da rim tarzında kontrastlanma görülebilir. Enfarkt gelişmiş doku tipik olarak T1 ağırlıklı görüntülerde normal testis ile izointens olarak izlenirken T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens ya da hipointens olarak izlenebilir. Segmental testiküler enfarkttan şüphelenildiğinde yakın aralıklı takip ve konservatif tedavi önerilmektedir (7). Orşit, klinik olarak kitleden farklı şekilde kendini göstermekle birlikte, fokal orşit olgularında intratestiküler tümörleri taklit edebilir. İntratestiküler apse, sıklıkla bakteriyel epididimoorşit, nadiren de travma, enfarkt ya da kabakulak enfeksiyonu sonrasında gelişebilir. US'de iyi sınırlı duvarlı, internal ekojenite içeren hipoeoik intratestiküler kitle şeklinde görülerek malignite ile karışabilir. Apseyi çevreleyen parankim renkli Doppler incelemede hipervasküler olarak izlenebilir. MRC'de apse tipik olarak T1 ağırlıklı görüntüde hipointens, T2 ağırlıklı görüntüde hiperintensdir. İntravenöz kontrast madde



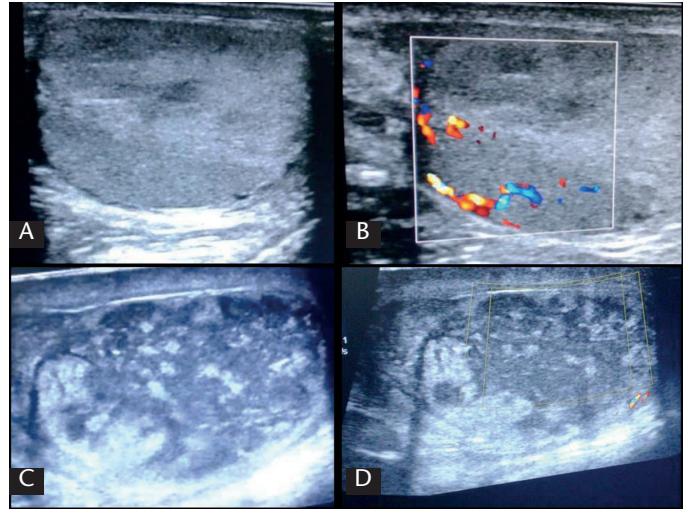
Resim 1. Skrotal kitle nedeni ile başvuran 30 yaşında hastanın skrotal ultrasonografi incelemesinde (a) intratestiküler yerleşimli, homojen hipoeoik solid kitle saptanmış olup spektral Doppler ultrasonografi incelemede (b) düşük dirençli arteriyel akım paterninde kanlanma gösterdiği görülmektedir. Orşiektomi sonrası seminom tanısı almıştır

enjeksiyonu sonrası, lezyon kontrastlanmazken çevreleyen parankimde belirgin kontrastlanma görülür. İntratestiküler hematoma da US'de kitle ile karışabileceği için US bulgularının, hastanın klinik öyküsü ve fizik muayene bulguları ile birlikte değerlendirilmesi, arada kalınan olgularda 2-4 hafta sonra US tekrarı yapılarak değişimin gözlenmesi, gereksiz cerrahilerden kaçınılması açısından önemlidir (7).

US'nin tümör histopatolojik tiplerinin ayırımında kullanımı güvenilir değildir. Bununla birlikte, seminomun sıklıkla homojen ve hipoeoik yapıda olduğu, NSGHT'lerin ise daha heterojen iç yapıda olduğu gösterilmiştir. Kalsifikasyonlar ve kistik boşluklar NSGHT'lerde daha sık görülen bir bulgudur (5,8) (Resim 3).

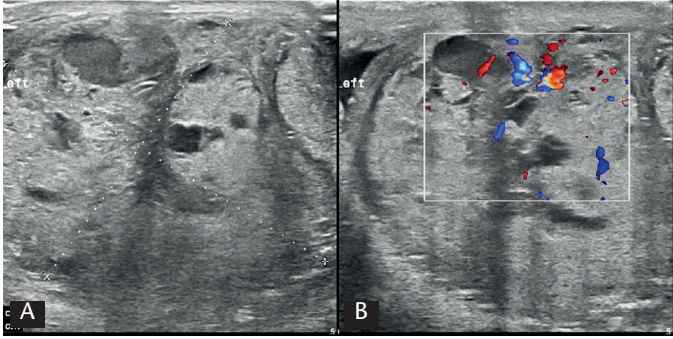
Germ hücreli tümörler, yaygın lenf nodu metastazı yapmış olmasına rağmen testiküler kitle küçük olabilir hatta primer tümör kitlesi hiç izlenmeyebilir. Bu fenomen "burned-out" testis tümörü olarak tanımlanır ve nadirdir (Resim 4). Primer kitlenin kendi besleyicisinin yetersizleşmesi sonucu olduğu kitlenin ortadan kaybolduğunu öne sürenler olmakla birlikte, en fazla kabul edilen teori bu tümörlerin vücudun orta hattında yerleşmiş primordiyal (embriyonal) germ hücre tümörlerinden geliştiğidir (9,10).

US elastografi, vücuttaki diğer kullanım yerlerinde olduğu gibi dokuların elastisitesine dayanarak değerlendirme yapılmakta ve benign olan kitlelerin yumuşak, malign olan kitlelerin sert olması temel alınmaktadır. Testis kitlelerinde de benign-malign ayırımında kullanılabileceği söylenmektedir (5).

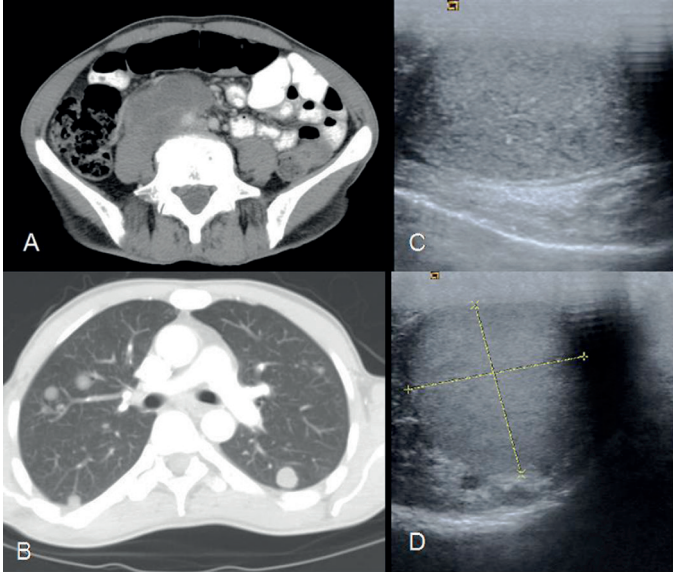


Resim 2. Akut testiküler ağrı şikayeti ile başvuran hastada gri skala ultrasonografi incelemesinde (a) testis parankimi heterojen olup Doppler incelemede (b) vaskülarizasyonunda artış olduğu görülmüştür. Kliniği ile korele edilerek orşit lehine değerlendirilmiştir. Klinik takip ve tedavi sonrası semptomların kalkması ile de tanı teyit edilmiştir. Testiküler ağrı şikayeti ile başvuran 18 yaşında mental retarde olgunun yapılan gri skala ultrasonografi incelemesinde (c), testis parankimi diffüz heterojen ekoda izlenmekte olup yapılan Doppler incelemede vaskülarizasyonun olmadığı görülmüştür (d). Klinik ve ultrasonografi bulguları ile birlikte değerlendirilerek torsiyon lehine değerlendirilmiş olup cerrahi ile de tanı desteklenmiştir (Dr. Ayşegül Karadayı, Dr. Samet Genz ve Dr. Mustafa Demir'in katkısı ile görüntüler elde edilmiştir)

MRC'nin testiküler kitlelerde benign-malign ayrımı yapılmasında duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Seminom MRC'de homojen sinyal intensitesinde ve genellikle T2 ağırlıklı görüntülerde normal testis içerisinde hipointens olarak izlenir. T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde bant şeklinde fibrovasküler septa saptanabilir. Bu septa, tümörde daha belirgin olarak kontrastlanabilir. Miks germ hücreli tümörler ise heterojendir (7). Teratomların yağ içeriği de yağ baskılı görüntülerde sinyal kaybı şeklinde MRC'de gösterilebilir (11,12). Bununla birlikte çakışan pek çok bulgu nedeniyle MRC'nin tümör histopatolojisinin belirlenmesinde özgüllüğü düşüktür.



Resim 3. Skrotal kitle nedeni ile başvuran 31 yaşındaki hastanın gri skala incelemesinde (a), testisi tümüyle dolduran, kistik-nekrotik bileşeni bulunan, heterojen ekojenitede kitle izlenmiş olup yapılan Doppler incelemede (b) heterojen vaskularizasyon gösteren kitle, orşiektomi sonrası miks embriyonel karsinom tanısı almıştır



Resim 4. Paraaortik alanda lenf nodları (a) ve her iki akciğerde metastatik nodülleri (b) mevcut olan hastada, ultrasonografide sağ testis (c) parankimi hafif heterojen izlenmekle birlikte testis içerisinde kitle saptanmamıştır. Sol testis de (d) sonografik olarak doğal görünümde olup paraaortik alandaki lenf nodundan yapılan biyopsi ile testiküler kökenli olduğu öğrenilmiştir. Yapılan sağ orşiektomi sonrasında da testis parankimi içerisinde kitle saptanmayan olgu, burn-out testis tümörü olarak değerlendirilmiştir

MRC'de kontrastlanma dinamiğinde de malign kitlelerde lineer pik kontrastlanma sonrası kontrast yıkanması (Tip 3 eğri) görülürken, benign lezyonlarda lineer artan kontrastlanma (Tip 1) ya da lineer artan kontrastlanma ve pik sonrası plato (Tip 2) eğrileri izlenir (13).

Hasta yaşı kitlenin histopatolojik tanı ayırımında önemli bir kriterdir. Seminom 15-35 yaş grubunda sık görünmekte iken primer testiküler lenfoma, genellikle 60 yaş üzeri hastalarda sık görülmektedir (14). Lenfomanın testis tutulumu bilinen primer non-Hodgkin lenfomaya sekonder olarak görülebileceği gibi primer de olabilir. Seminom gibi diffüz hipoeoik olarak izlenebilir. Ancak lenfomada testis hiperemiktir ya da artmış kan akımı izlenen fokal testiküler kitle şeklindedir (9). Ayrıca lenfoma lokal agresif seyir göstererek testis sınırları dışına uzanabilir. Testis lenfoması, bilateral testis kitlelerinin en sık nedenidir (7). Olguların %10-20'sinde senkron ya da asenkron kontralateral testis tutulumu olabilir (15,16).

Laktat dehidrogenaz (LDH), alfa fetoprotein (AFP) ve beta-insan koryonik gonadotropin (β -hCG) gibi tümör belirteçleri testis tümürlü hastaların hem tanısında hem de evrelemede yardımcıdır. LDH, ileri evre NSGHT ve seminomlu hastaların çoğunda yüksektir. AFP artışı, embriyonel hücreli karsinom, yolk salk karsinom ya da miks içerikli tümörlerin %50-70'inde görülür. Pür seminom ya da pür koryokarsinom olgularında ise asla görülmez (17). β -hCG yüksekliği, ilerlemiş NSGHT'lerin %60'ında ve seminom olgularının %15-20'sinde görülür (18,19). Tüm koryokarsinom olgularında β -hCG'nin yüksek olması önemli bir bulgudur (17).

Evrelemede Görüntüleme Yöntemleri

Testis tümöründe evrelemede tümör, lenf nodu, metastaz ve serum tümör belirteçleri (TNMS) kullanılır (20).

T evresi: TX (radikal orşiektomide tümör saptanmaması), T0 (histolojik olarak skar olması ya da primer tümör kanıtının bulunmaması), T1 (intratübüler tümör, preinvaziv kanser), T2 (rete testisi içeren, testiste sınırlı), T2 (tunica albuginea ya da epididime invaze), T3 (spermatik korda invaze), T4 (skrotuma invaze) tümör tanımlanmış olup T evresi tümörün orşiektomi sonrası histopatolojik olarak değerlendirilmesi sonucu belirlenir.

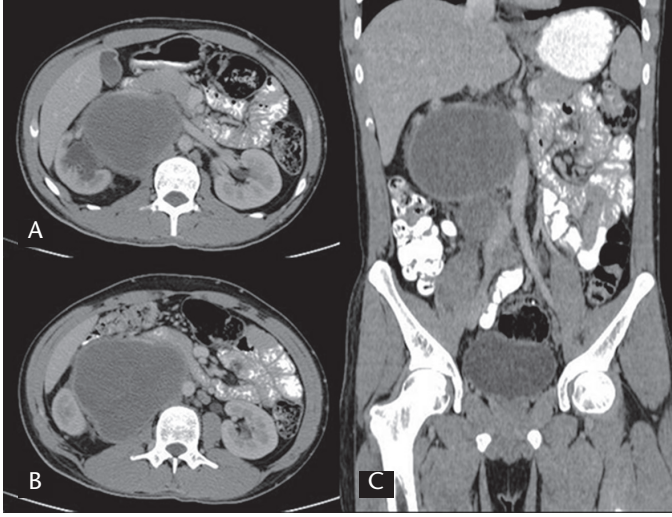
N evresi: Lenf nodu evresi, bölgesel lenf nodu metastazının yokluğu (N0) ya da varlığına ve mevcut ise büyük çapının boyutuna (N1: <2 cm, N2: 2-5 cm, N3: >5 cm) göre belirlenir. Germ hücreli tümörler sıklıkla lenfatik yolla yayılır. Abdominal retroperitoneal lenf nodları bölgesel lenf nodları olarak adlandırılır. Sol testis yerleşimli tümör, ilk olarak sol renal venin hemen altındaki sol paraaortik lenf nodlarına, sağ testis yerleşimli tümör ise öncelikle parakaval, prekaval ve retrokaval lenf nodlarına ulaşır. İpsilateral lenf nodu tutulumu olmaksızın kontralateral lenf nodu tutulumu nadirdir (21). İpsilateral lenf nodu çapı 2 cm'den küçük ise kontralateral lenf noduna geçiş beklenmez. İliak ya da inguinal lenf nodlarına yayılım genellikle eşlik eden kriptorşidizm gibi patolojilerle birlikte (22).

Evrelemede US'nin yeri yoktur (17). Bilgisayarlı tomografi (BT) ya da MR tercih edilmelidir.

Lenf nodlarında metastazın BT ile saptanmasında mm açısından farklı eşik değer kullanılarak yapılan çalışmalarda farklı duyarlılık ve özgüllük oranları bildirilmiştir. Ancak N0-N1 ayırımında lenf nodunun kısa eksenin 7-8 mm ya da daha büyük olmasının,

N1-3 ayırımında ise uzun ekseninin kullanılması önerilmektedir (1). Lenf nodlarının bazı morfolojik özellikleri de (santral nekroz, yuvarlak kontur, spiküle kontur gibi) metastaz lehine bulgudur (Resim 5).

Lenf nodu değerlendirmesinde MRG etkinliği BT ile benzerdir (23,24). MRG'nin iyonizan radyasyon içermiyor olması nedeniyle, tekrarlayan radyasyon maruziyetinden sakınmak



Resim 5. Yirmi üç yaşında, sağ testis kitlesi nedeniyle yapılan orşiektomi sonrası nonseminomatöz germ hücreli tümör tanısı alan olguda, evreleme amacıyla yapılan kontrastlı abdomen bilgisayarlı tomografi incelemesinde, aksiyal (a,b) ve koronal (c) kesitlerde, sağ paraaortik alanda, kistik- nekrotik özellikle metastatik lenf nodu saptanmıştır. Kitle etkisine bağlı olarak, sağ renal toplayıcı sistemin dilate olduğu görülmektedir

için genç yaş hastaları etkileyen bu tümörlerin takibinde tercih edilebilir. Ancak maliyeti ve ulaşılabilirliğinin daha zor olması nedeniyle pratikte kullanımı BT kadar yaygın değildir.

Pozitron emisyon tomografisi (PET)-BT'nin ilk tanı anında ve tedavi sonrası evrelemede klinik etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada; seminom tanılı lezyonların saptanmasında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksekken NSGHT'de duyarlılık ve özgüllüğün azaldığı gösterilmiştir (25). Bir santimetreden küçük lezyonların gösterilmesinde PET sınırlı uzaysal rezolüsyonu nedeni ile yetersiz kalmaktadır. Matür teratomun florodeoksiglukoz (FDG) uptake'i çok az olduğu ya da hiç olmayabileceği için, teratom, nekroz ya da fibrozisten ayırt edilemez. Bu nedenlerle başlangıç evrelemede yeri yoktur (26).

M evresi: Uzak metastaz yokluğu (M0) ve varlığı (M1) şeklinde tanımlanır. Metastaz varlığı bölgesel olmayan lenf nodu ya da akciğer (M1a) ve diğer bölgeler (M1b) olarak ikiye ayrılır. Göğüs, pelvis ve supraklaviküler bölge metastazları uzak metastaz olarak kabul edilir. Retroperitoneal lenf nodlarından sonra testiküler kanserler mediastinal lenf nodlarına yayılırlar. Bu nedenle toraksın görüntülenmesi çok önemlidir. BT, toraksın değerlendirilmesinde en duyarlı yöntem olmakla birlikte yalancı pozitifliği yüksek, özgüllüğü düşüktür. Seminom ve NSGHT tanılı olgularda, BT ve radyografinin karşılaştırdığı bir çalışmada, abdominal görüntüleme bulguları normal olan hastalarda akciğer grafisinin tercih edilebilir olduğu gösterilmiştir (27). Ancak özellikle evre I dışındaki olgularda BT ile ek patoloji saptanabileceği ve radyografi ile küçük lenf nodlarının atlanabileceği belirtilmiştir (27,28). Ancak bunun prognoza katkısı olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (29).

Beyin görüntüleme, hastanın klinik semptomu olduğu durumlarda ya da beyine sıklıkla metastaz yaptığı bilinen hematogen yayılım gösteren koryokarsinom histolojik tipinde önerilmektedir. Beyin görüntülemede BT ya da MR kullanılabilir.

Tablo 1. Seminom ve nonseminomatöz germ hücreli tümör olgularının takibinde abdominopelvik bilgisayarlı tomografi kullanımı

Klinik evre	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5. yıl
Evre I seminom (orşiektomi sonrası izlem)	3., 6. ve 12. ayda	Her 6-12. ayda	Her 6-12 ayda	Her 12-24 ayda	Her 12-24 ayda
Evre I seminom (adjuvan tedavi sonrası izlem)	Yıllık	Yıllık	Yıllık	(-)	(-)
Evre IIA ve non-bulky IIB seminom (RT/KT sonrası izlem)	3., 6. ve 12. ayda	Yıllık	Yıllık	Klinik olarak gerekli ise	Klinik olarak gerekli ise
Evre bulky IIB, IIC ve III seminom (Rezidüel kitle ≤3 cm, serum belirteçleri normal olguda KT sonrası izlem)	3-6 ayda, sonrasında klinik olarak gerekli ise	Klinik olarak gerekli ise	Klinik olarak gerekli ise	Klinik olarak gerekli ise	Klinik olarak gerekli ise
Evre bulky IIB, IIC ve III (PET negatif rezidüel kitle >3 cm, serum belirteçleri normal olguda KT sonrası izlem)	6 ayda	Yıllık	Yıllık	Yıllık	Yıllık
Evre IA NSGHT (aktif izlem)	Her 4-6 ayda	Her 6-12. ayda	Yıllık	(-)	(-)
Evre IB NSGHT (aktif izlem)	Her 4 ayda	Her 4-6 ayda	Her 6 ayda	Yıllık	(-)
Evre IB NSGHT (1-2 kür BEP KT sonrası)	Yıllık	Yıllık	(-)	(-)	(-)
Evre II-III NSGHT (KT'ye tam yanıt sonrası izlem)	Her 6 ayda	Yıllık	(-)	(-)	(-)
Evre IIA/B NSGHT (postprimer RPLND ve adjuvan KT sonrası izlem)	RPLND sonrası	Klinik olarak gerekli ise	Klinik olarak gerekli ise	Klinik olarak gerekli ise	Klinik olarak gerekli ise
Evre IIA/B NSGHT (postprimer RPLND sonrası KT uygulanmayan hastada izlem)	Her 3-4 ayda	Klinik olarak gerekli ise	Klinik olarak gerekli ise	Klinik olarak gerekli ise	Klinik olarak gerekli ise

RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi, PET: Pozitron emisyon tomografisi, NSGHT: Nonseminomatöz germ hücreli tümör, BEP: Bleomycin, etoposide, cisplatin, RPLND: Primer retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu

Testis tümörlerinin beyin metastazları genellikle hemorajik lezyonlardır ve intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası kontrastlanma gösterirler (30). Akciğer, karaciğer ve beyin en sık metastaz yaptığı solid organlardır. Kemik metastazı da görülebilir. Periton, böbrek ve dalak gibi daha nadir metastazları ise sıklıkla tedavi sonrası nüks gelişen olgularda görülür (19).

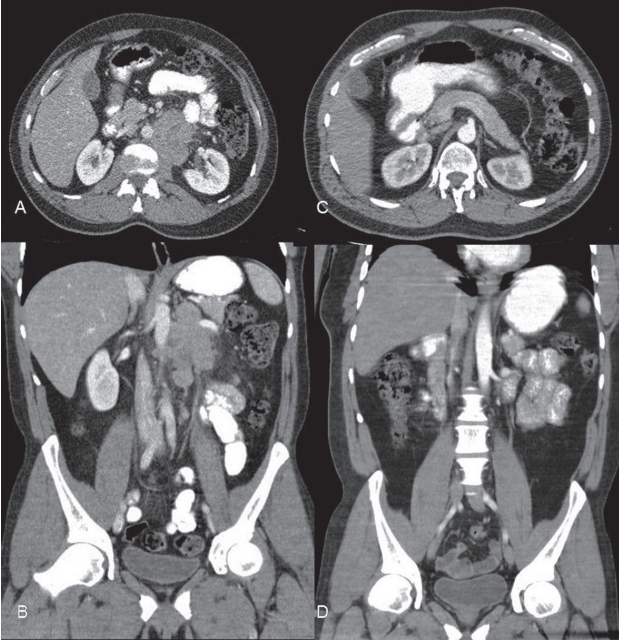
S evresi: S0 evresinde tümör belirteçleri normal sınırlarda, S1 evresinde LDH <1,5 X normal, hCG (mIU/mL) <5,000, AFP (ng/mL) <1,000, S2 evresinde LDH 1,5-10 X normal, hCG (mIU/mL) 5,000-50,000, AFP (ng/mL) 1,000-10,000, S3 evresinde LDH>10 X normal, hCG (mIU/mL) >50,000, AFP (ng/mL) >10,000 olarak tanımlanmıştır.

Orşiektomi öncesinde ve 5-7 gün sonrasında tümör belirteç değerlerinin bilinmesi, rezidüel hastalığın saptanmasında, tedavinin planlanmasında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemlidir.

Takip Aşamasında Görüntüleme Yöntemleri

Testis kanseri tanılı hastalara uygulanacak ilk tedavi radikal orşiektomidir. Tümör belirteçleri normal seviyede olan ve palpe edilemeyen testis tümörlerinde öncelikle US rehberliğinde rezeksiyon ve malignite tanısı konursa radikal orşiektomi uygulanabilir. Kesin klinik evreleme ve tedavinin belirlenebilmesi için tümörün histopatolojik tipinin bilinmesi önemlidir.

Testis kanseri tedavisi sonrası yüksek başarı oranları ışığında "International Germ Cell Cancer Collaborative Group"



Resim 6. Otuz sekiz yaşında sol testis kitlesi nedeni ile opere olan ve seminom tanısı olan olguda, başvuru sırasında yapılan kontrastlı bilgisayarlı tomografi incelemesinde, (a) (aksiyal) ve (b) (koronal) kesitlerde, sol paraaortik alanda, sol renal arteri de çevreleyen heterojen lenf nodu izlenmektedir. Kemoterapi uygulanan olgunun 2 yıl sonraki kontrol bilgisayarlı tomografi incelemesinde aksiyal (c) ve koronal (d) kesitlerde, kemoterapiye tam yanıt olduğu görülmüştür

progresyonsuz survival-ilerlemiş hastalık arasında risk tahmini (iyi, orta, kötü) geliştirmiştir (31). Bu sistem, primer tümör histolojisi (NSGHT kötü prognoz lehine), lokalizasyonu (primer mediastinal tümör kötü prognoz lehine), nonpulmoner visseral metastazın varlığı (kötü prognoz lehine) ve serum tümör belirteçlerine (AFP, LDH ve hCG yüksekliği kötü prognoz lehine) dayanmaktadır.

İzlem yöntemleri histopatolojik tip ve evreye göre farklılık gösterdiği gibi kliniklerde de farklılık gösterebilmektedir. Çoğu tümörde 6-12 ayda nadiren 5 yıla kadar nüks görüldüğü ve nüks bölgeleri retroperiton olduğu için abdominal görüntüleme önemlidir (Resim 6) (32,33).

2016 NCCN Guideline'ye göre seminom ve NSGHT tanılı olgularda evresine göre farklılık göstermekle birlikte özellikle yıl içerisinde her 3 ayda bir, ikinci yıl 6 ayda bir, üçüncü ve dördüncü yıl her 6-12 ayda bir, beşinci yıl her 12 ayda bir ve altıncı yıl ve sonrasında her 12-24 ayda bir abdominopelvik BT önerilmektedir (Tablo 1) (34,35). Bununla birlikte özellikle bu genç hasta grubunda tekrarlanan BT sıklığı, radyasyon maruziyeti ve sekonder malignensiler açısından da tartışmalıdır. Bu nedenle ALARA prensipleri gözetilerek mümkün olan en düşük dozda maruziyetin sağlanabilmesi için, düşük doz BT protokollerinin uygulanması, taranan bölgenin sınırlandırılması, toraks BT'nin sadece endikasyon dahilinde kullanılması, mümkün ise BT yerine MRG kullanımı önerilmektedir.

FDG-PET, seminom olgularında kemoterapi sonrası rezidüel canlı tümörün tahmininde, rezidüel kitlesi 3 cm'den büyük ve tümör belirteçleri normal olan evre IIB, IIC ve III seminomlu olguların takibinde yararlıdır. NSGHT'lerde kullanımı sınırlıdır (36). Treglia ve ark.'nın (37) seminom tanılı olgularda kemoterapi sonrası takipte PET-BT etkinliğinin değerlendirildiği metaanaliz verilerine göre, PET-BT duyarlılığı %78, özgüllüğü %86, pozitif öngörü değeri %58, negatif öngörü değeri %94 ve kesinliği %84 olarak bulunmuştur. NSGHT tanılı olgularda yapılan bir başka çalışmada duyarlılık %70, özgüllük %48, kesinlik %56 olarak bulunmuş olup pozitif öngörü değerinin BT, serum belirteçleri ya da PET'den farklı olmadığı ve negatif öngörü değerinin %83 olduğu gösterilmiş ve ek klinik yararının olmadığı söylenmiştir (38,39).

Lenfotropik nanopartikül kontrastlı MRG ile patolojik lenf nodlarının daha iyi gösterildiğine dair çalışmalar mevcut olmakla birlikte bu konuda yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (19,40).

Sonuç

Testiküler kanser tanı, evreleme ve takibinde radyoloji önemli rol alır. US başlangıç tanısında, BT evrelemede standart yöntemdir. MRG de BT'ye alternatif etkin bir görüntüleme yöntemidir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.V., Konsept: N.V., Dizayn: N.V., Veri Toplama veya İşleme: N.V., B.V., Ö.Ç., Analiz veya Yorumlama: N.V., Literatür Arama: N.V., Yazan: N.V.

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. Coursey Moreno C, Small WC, Camacho JC, et al. Testicular tumors: what radiologists need to know--differential diagnosis, staging, and management. *Radiographics* 2015;35:400-415.
2. Germà-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, et al. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol* 2002;42:553-562.
3. Moul JW. Timely diagnosis of testicular cancer. *Urol Clin North Am* 2007;34:109-117.
4. Yağil Y, Naroditsky I, Milhem J, et al. Role of Doppler ultrasonography in the triage of acute scrotum in the emergency department. *J Ultrasound Med* 2010;29:11-21.
5. Huang DY, Sidhu PS. Focal testicular lesions: colour Doppler ultrasound, contrast-enhanced ultrasound and tissue elastography as adjuvants to the diagnosis. *Br J Radiol* 2012;85:S41-53.
6. Guthrie JA, Fowler RC. Ultrasound diagnosis of testicular tumours presenting as epididymal disease. *Clin Radiol* 1992;46:397-400.
7. Cassidy FH, Ishioka KM, McMahon CJ, et al. MR imaging of scrotal tumors and pseudotumors. *Radiographics* 2010;30:665-683.
8. Schwerk WB, Schwerk WN, Rodeck G. Testicular tumors: prospective analysis of real-time US patterns and abdominal staging. *Radiology* 1987;164:369-374.
9. Woodward PJ, Sohaey R, O'Donoghue MJ, Green DE. Tumors and tumorlike lesions of the testis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2002;22:189-216.
10. Kaplan M, Karagöl H, Altaner Ş, et al. Burned-out testis tümörü: Olgu Sunumu. *Türk Üroloji Dergisi* 2008;34:495-498.
11. Mohrs OK, Thoms H, Egner T, et al. MRI of patients with suspected scrotal or testicular lesions: diagnostic value in daily practice. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:609-615.
12. Tsili AC, Argyropoulou MI, Giannakis D, et al. MRI in the characterization and local staging of testicular neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:682-689.
13. Tsili AC, Argyropoulou MI, Astrakas LG, et al. Dynamic contrast-enhanced subtraction MRI for characterizing intratesticular mass lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:578-585.
14. Lokesh KN, Sathyanarayanan V, Kuntegowdanahalli CL, et al. Primary Diffuse large B-Cell lymphoma of testis: A single centre experience and review of literature. *Urol Ann* 2014;6:231-234.
15. Cheah CY, Wirth A, Seymour JF. Primary testicular lymphoma. *Blood* 2014;123:486-493.
16. Zicherman JM, Weissman D, Gribbin C, Epstein R. Best cases from the AFIP: primary diffuse large B-cell lymphoma of the epididymis and testis. *Radiographics* 2005;25:243-248.
17. Kreydin EI, Barrisford GW, Feldman AS, Preston MA. Testicular cancer: what the radiologist needs to know. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:1215-1225.
18. Oto A, Yacoub JH, Casalino DD, Remer EM, et al. Staging of Testicular Malignancy. ACR Appropriateness Criteria. Date of origin: 1996. Last review date: 2012. <https://acsearch.acr.org/docs/69375/Narrative/>.
19. Sohaib SA, Koh DM, Husband JE. The role of imaging in the diagnosis, staging, and management of testicular cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:387-395.
20. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumors. UICC International Union Against Cancer, 7th ed. Wiley-Blackwell, 2009.
21. Dixon AK, Ellis M, Sikora K. Computed tomography of testicular tumours: distribution of abdominal lymphadenopathy. *Clin Radiol* 1986;37:519-523.
22. Husband JE, Koh DM. Multimodality imaging of testicular tumours. *Cancer Imaging* 2004; 4(Spec No B):S101-S107.
23. Ellis JH, Bies JR, Kopecy KK, et al. Comparison of NMR and CT imaging in the evaluation of metastatic retroperitoneal lymphadenopathy from testicular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1984;8:709-719.
24. Hogeboom WR, Hoekstra HJ, Mooyaart EL, et al. The role of magnetic resonance imaging and computed tomography in the treatment evaluation of retroperitoneal lymph-node metastases of non-seminomatous testicular tumors. *Eur J Radiol* 1991;13:31-36.
25. Ambrosini V, Zucchini G, Nicolini S, et al. 18F-FDG PET/CT impact on testicular tumours clinical management. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:668-673.
26. Albers P, Bender H, Yilmaz H, et al. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with Stage I and II testicular germ cell tumors. *Urology* 1999;53:808-811.
27. Fernandez EB, Colon E, McLeod DG, Moul JW. Efficacy of radiographic chest imaging in patients with testicular cancer. *Urology* 1994;44:243-248.
28. See WA, Hoxie L. Chest staging in testis cancer patients: imaging modality selection based upon risk assessment as determined by abdominal computerized tomography scan results. *J Urol* 1993;150:874-878.
29. Rustin GJ, Mead GM, Stenning SP, et al.; National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Studies Group. Randomized trial of two or five computed tomography scans in the surveillance of patients with stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Medical Research Council Trial TE08, ISRCTN56475197--the National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1310-1315.
30. Oechsle K, Bokemeyer C. Treatment of brain metastases from germ cell tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25:605-613.
31. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997;15:594-603.
32. Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64:182-197.
33. Lashley DB, Lowe BA. A rational approach to managing stage I nonseminomatous germ cell cancer. *Urol Clin North Am* 1998;25:405-423.
34. Fung C, Fossa SD, Beard CJ, Travis LB. Second malignant neoplasms in testicular cancer survivors. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:545-556.
35. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (National Comprehensive Cancer Network Guidelines) Testicular Cancer. Version 2. 2016.
36. Kregel S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 2008;53:473-496.
37. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, et al. Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the postchemotherapy management of patients with seminoma: systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2014;2014:852681.
38. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, et al; German Multicenter Positron Emission Tomography Study Group. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *J Clin Oncol* 2008;26:5930-5935.
39. Kitajima K, Yamamoto S, Fukushima K, et al. Update on advances in molecular PET in urological oncology. *Jpn J Radiol* 2016;34:470-485.
40. Harisinghani MG, Saksena M, Ross RW, et al. A pilot study of lymphotrophic nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging technique in early stage testicular cancer: a new method for noninvasive lymph node evaluation. *Urology* 2005;66:1066-1071.



Kas İnvaz Mesane Kanserinde Risk Adaptif Neoadjuvan Kemoterapi

Risk Adaptive Neoadjuvant Chemotherapy in Muscle Invasive Bladder Cancer

Dr. Elif Atağ¹, Dr. Aziz Karaoğlu¹, Dr. Ömer Küçük

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Atlanta Emory Üniversitesi, Winship Kanser Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Atlanta, ABD

Öz

Kas invaziv mesane kanseri (KİMK) erken sistemik yayılım oranı yüksek agresif bir tümördür. KİMK'nin ana tedavisi halen radikal sistektomi ve lenf nodu diseksiyonudur. Beş-yıllık sağkalım oranları organa sınırlı hastalıkta %70-80 civarında iken mesane dışına yayılmış hastalıkta %20-30'dur. Organ-sınırlı mesane kanserlerinde cerrahi ile mükemmel kontrol sağlansa bile, yalnız cerrahi sonrası kanser yinelemeleri sık görülür. Bu nedenle perioperatif kemoterapi ile mikrometastatik hastalığın tedavi edilmesi oldukça önemlidir. Sisplatin-temelli neoadjuvan kemoterapi (NAK) uygulamasına ait düzey 1 kanıtlar olmasına rağmen tüm dünyada NAK kullanım oranları halen çok düşüktür. Bu nedenle NAK'ye uygun hastaların seçilmesi için risk gruplarını belirlemeye çalışan yaklaşımlar araştırılmaktadır. Cerrahi öncesi anestezi altında muayenede palpabl kitle saptanması, klinik T3 ve T4a hastalık, hidronefroz, lenfovasküler invazyon ve agresif varyant histoloji NAK'den yarar görecektir yüksek riskli grubu oluşturmaktadır. Mikrometastatik hastalığı saptayabilecek moleküler belirteç ve yöntemler rutin kullanıma girinceye kadar, klinikopatolojik parametrelere dayalı riske göre adapte edilmiş uygulamalar NAK'den yararlanma oranını arttırabilir.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, neoadjuvan kemoterapi, risk grupları

Abstract

Muscle invasive bladder cancer (MIBC) is an aggressive tumor with a high rate of early systemic dissemination. The main treatment for MIBC is still radical cystectomy and lymph node dissection. Survival rates for 5-year are 70-80% for organ-confined disease and 20-30% for extravesical disease. Although surgery provides excellent control for organ-confined bladder cancer, recurrences are common in surgery alone. Therefore, it is important to treat micrometastatic disease with perioperative chemotherapy. Although there are grade 1 evidences for use of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy (NAC), utilization of NAC rates are still very low all over the world. Thus, approaches trying to determine the selection of appropriate patients for NAC were investigated. High-risk groups to benefit from NAC includes palpable mass in the detection under anesthesia before surgery, clinical T3 or T4a disease, hydronephrosis, lymphovascular invasion and aggressive variant histology. Risk adaptive approaches based on clinicopathologic parameters may increase the rate of benefit from NAC until routine usage of molecular markers and methods that can detect micrometastatic disease.

Keywords: Bladder cancer, neoadjuvant chemotherapy, risk groups

Giriş

Mesane kanseri olgularının %20-30'u tanı esnasında kas invaziv mesane kanseri (KİMK) evresindedir. Yüzeysel mesane kanseri genellikle yavaş seyirli bir hastalık olmasına karşın, bu olguların %50-70'inde nüksler gelişir ve %10-30 oranında KİMK'ye ilerleme görülür. KİMK'ler erken dönem sistemik yayılım eğilimi yüksek, agresif karakterli tümörlerdir (1,2).

KİMK tedavisinde radikal sistektomi (RS) ve pelvik lenf nodu (LN) diseksiyonu altın standart tedaviyi oluşturmaktadır. Fakat sadece cerrahi ile tedavi edilen olguların %50'sinde ilk 2 yılda metastatik hastalık gelişmekte ve nihayetinde kansere bağlı ölümler meydana gelmektedir (3). KİMK'de %20-50 oranında görülen uzak metastazların, yerel-bölgesel nükslerden (%5-

15) daha sık görülmesi, sistemik kontrolün oldukça önemli bir gereksinim olduğunu ortaya koymaktadır (4,5). KİMK'de sistemik kemoterapi (KT) uygulaması, cerrahi tedavi öncesi "neoadjuvan" olarak veya cerrahi sonrası "adjuvan" olarak uygulanabilir.

Neoadjuvan Kemoterapi

Neoadjuvan KT (NAK) uygulamalarının mikrometastazları eradike ederek sağkalım üzerine olumlu etki sağladığı pek çok solid tümörde gösterilmiştir. NAK uygulamalarında tümör yanıtı, olumlu sağkalım sonuçları ile koreledir ve pT0'a evre gerilemesi yanıt için surrogate olarak kullanılabilir. NAK'nin potansiyel avantajları: (i) NAK subklinik mikrometastazların sistemik

tedavisine erken zamanda başlanmasını sağlar. (ii) Adjuvan KT'ye göre daha iyi tolere edilebilmektedir. (iii) KT ilaçlarının optimal doz ve daha az toksisiteyle verilebilmesi sağlanabilmektedir. Operasyon sonrası hastaların üçte birinden fazlası adjuvan KT'yi ya hiç alamamakta veya uygun doz ve sürelerde alamamaktadır. (iv) NAK tümörün kemosensitivitesini in vivo değerlendirme şansı vermektedir. (v) Hastalığın prognozu hakkında bilgi sağlar. (vi) Cerrahi rezektabilite olanağını arttırmaktadır (6).

NAK'nin bazı potansiyel dezavantajları da vardır. Klinik evreleme araçlarındaki yetersizlik nedeniyle KT'nin yarar sağlayamayacağı ve RS ile tam kür elde edilebilecek olgulara gereksiz KT verilmesi ile aşırı-tedavi yapma riski vardır. Ayrıca küratif olabilecek RS'nin geciktirilmesi endişesi vardır. Ayrıca KT ajanlarına dirençli olgularda, RS'nin gecikmesi ile sağkalımı olumsuz etkilemesi olasılığı da mevcuttur. KİMK yönetimindeki en önemli sorunlardan birisi mevcut görüntüleme yöntemlerinin klinik evrelemedeki yetersizlikleridir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirmelerde lokal tümör evresini öngörme doğruluğu en iyi ihtimalle %50'dir ve önemli oranda gözlemlenir arası değişkenlik vardır. BT ile %50 düşük evreleme, %20 civarında yüksek-evreleme hatası söz konusudur. Mesane dışı invazyonun saptanması ve LN metastazlarının saptanma yeterliliği de sınırlıdır (7,8). Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) doğruluğu %63'tür ve tüm evrelerde BT'den daha iyidir. T2 ve T3 tümörleri ayırt edebilme yeteneği %89'dur. Fakat hem BT hem de MRG'nin pT2N0 hastalığı saptayabilme gücü yeterli değildir (9).

KİMK'de NAK'nin sağkalım yararını açık bir şekilde gösteren kanıt düzeyi güçlü pek çok faz III prospektif randomize çalışma yayınlanmış olmasına karşın; küresel olarak NAK'nin az kullanılması ve NAK'den yararlanma oranındaki artışın yavaş bir eğilim göstermesi üro-onkoloji pratiğinin önemli sorunlarından biridir. 2011'de yayınlanan bir çalışmaya göre, Kuzey Amerika akademik referans merkezlerinde NAK'den yararlanma oranı %1,2 iken 2003-2008 yılları arasında %12 civarına yükseldiği bildirilmiştir (10). Önemli kanser merkezlerinden birisi olan ABD'deki MD Anderson Kanser Merkezi'nde (MDACC) de NAK kullanım oranlarının son yıllarda 2 kat arttığı gözlenmektedir. MDACC'de sisplatin-temelli NAK kullanımının 2003-2008 yılları arasında %17 iken 2008-2012 arasında %35'e yükseldiği, sisplatin-içermeyen NAK alan olgular eklendiğinde tüm NAK kullanımının %22'den %41'e yükseldiği bildirilmiştir (11). Ülkemizde NAK kullanım oranı konusunda yapılmış tek çalışma Üçer ve ark. (12) tarafından yayınlanmıştır. RS yapan üro-onkologları içeren anket çalışmasında, Türkiye'de NAK'den yararlanan hekimlerin oranı %28,4 olarak saptanmıştır (12). NAK kullanımındaki bu düşük oranlar yıllar içinde artış eğilimi göstermekle birlikte; hala hem ülkemizde hem de dünyada NAK uygulanması konusunda genel bir gönülsüzlük olduğu dikkati çekmektedir.

Neoadjuvan Kemoterapi Çalışmaları

İsveç, Finlandiya ve Norveç'te yapılan Nordic Cystectomy Trial I ve II çalışmaları NAK'nin anlamlı yarar sağlandığını gösteren ilk çalışmalar olmuştur. Çalışma tasarımı ve kullanılan KT ajanlarının gücü açısından eksikleri olan Nordic Trial I'de pT3-4 alt grubunda %15'lik mutlak sağkalım yararının saptandığı rapor edilmiştir (13). Aynı merkezlerde gerçekleştirilen Nordic

Cystectomy Trial II çalışmasında (n=309) 5-yıllık genel sağkalım (GS) oranı neoadjuvan kolda %53 ve sistektomi kolunda %46 olarak saptanmıştır. Çalışmada pT0 evreye gerileme oranı neoadjuvan kolda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (%26'ya karşı %11, p=0,001) (14). İki Nordik çalışmasının birleşik analizinde (n=620), 5-yıllık GS neoadjuvan kolda anlamlı olarak daha uzun olduğu [%58'e karşı %46, p=0,049, risk oranı (HR)= 0,80] gösterilmiştir. Çalışmada en çok yarar gören alt grubun %11'lik mutlak risk azalması ile cT3 olgular olduğu, klinik T2 olguların ise anlamlı yarar görmediği bildirilmiştir (15). Bunun nedeni tümör yükü daha fazla ve daha infiltratif tümör kitlesine sahip klinik T3 olgularda, mikrometastatik hastalık oranının T2 olgulara göre daha fazla olması ve KT'nin daha çok yarar göstermesi olabilir.

International Collaboration of Trialists çalışmasında (n=976) T2-T4aN0M0 olgular; 21 günde bir 3 kür sisplatin, metotreksat, vinblastin (CMV) kombinasyon rejimi verilen KT kolu veya sadece lokal tedavi (sistektomi veya radyoterapi) koluna randomize edilmiştir. Çalışmanın uzun dönem takip sonuçları NAK'nin etkinliğini açık olarak ortaya koymuştur. On-yıllık GS NAK alan grupta anlamlı olarak daha uzundur (%36'ya karşı %30, p=0,037, HR=0,84). NAK ile ölüm riskinde net %16 azalma sağlanmaktadır. Neoadjuvan kolda 10-yıllık metastazsız sağkalım (HR=0,77) ve hastaliksız sağkalım da (HR=0,82) anlamlı olarak üstündür (16). Patolojik tam yanıt (pT0) sağlanabilen olguların oranı da NAK kolunda belirgin olarak daha fazla olmuştur (%32,5'a karşı %12,3). CMV kombinasyonu, toksisitesi ılımlı bir rejimdir. Olgularda ılımlı hematolojik toksisite görüldüğü, derece 3/4 renal toksisite görülmediği, KT almayan kola göre kardiyovasküler ölümlerde artış olmadığı ve KT-ilişkili mortalitenin %1 olduğu rapor edilmiştir. NAK ile ilgili endişe nedenlerinden birisi olan KT'ye bağlı post-operatif komplikasyonlarda artış olmadığı bildirilmiştir. CMV rejimi, böbrek fonksiyonu iyi olan, tümör boyutu büyük olan olgularda ve kötü diferansiye tümörlerde daha etkili olma eğilimindedir (16).

KİMK'de NAK lehine önemli kanıtlar sunan diğer büyük çalışma, Southwest Oncology Group'un (SWOG) 8710 çalışmasıdır. Çalışmaya 317 klinik T2-4aN0M0 evre ürotelyal mesane kanserli olgu alınmış, neoadjuvan kola 3 kür 28 günde bir sisplatin, doksorubisin, metotreksat, vinblastin (MVAC) rejimi verilmiştir. Neoadjuvan kolda 8,7 yıllık takipte 90 ölüm olayı görüldüğünce, KT almayan kolda 8,4 yıllık takipte 100 ölüm olayının meydana geldiği ve ortanca GS'nin neoadjuvan kolda 77 ay, cerrahi kolda 46 ay (p=0,05) olarak saptandığı bildirilmiştir. MVAC rejimi ile elde edilen patolojik tam yanıt oranı (pT0) %38 olmuştur (%38'e karşı %15, p=0,001) ve pT0 elde edilen olgularda 5-yıllık sağkalım oranının %85'e ulaşması SWOG 8710 çalışmasının etkileyici bir verisi olarak dikkati çekmektedir (17). MVAC etkin bir kombinasyon rejimi olmakla birlikte hematolojik ve gastrointestinal sistem toksisitelerinin yüksekliği bu rejimin rutin pratikte küresel olarak tercih edilmemesine neden olmuştur. SWOG 8710 çalışmasının sistektomi yapılan olgularının alındığı retrospektif bir analizde, NAK'nin cerrahi sonuçlara etkisi araştırılmıştır. NAK ile negatif cerrahi sınırlar elde edilebilme, 10 ve üstü LN çıkartılabilme oranlarının yüksek olduğu ve cerrahi kalitenin artmasının sağkalım ve lokal nüks üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (18). Çalışma NAK alan olgularda cerrahi faktörlerin de tedavi sonuçları üzerine önemli etkisi olduğunu ortaya koymaktadır.

Mevcut NAK çalışmalarını değerlendiren 3 büyük metaanaliz çalışması yapılmıştır. Winquist ve ark. (19) 2605 hasta içeren 11 çalışmanın metaanalizinde; sisplatin-temelli NAK ile GS'nin %50'den %56,5'e yükseldiğini, %6,5 mutlak yarar (HR=0,87) sağlandığını bildirmişlerdir. Çalışmaların dördünde majör patolojik yanıt ile iyileşmiş GS arasında ilişki bulunmuştur. Advanced Bladder Cancer grubu 11 randomize çalışma ve 3005 olgu içeren metaanalizde; NAK ile 5-yıllık GS'de %5'lik mutlak yarar (HR=0,86, p=0,003) ve hastalısız sağkalımda %9'luk mutlak yarar (HR=0,78, p<0,0001) sağlandığını bildirmiştir. Metaanalizin son derece önemli sonuçlarından birisi de NAK rejimi olarak tek ajan sisplatinin yararlı etkisi olmadığı, sisplatin-temelli kombinasyon rejiminin gerekli olduğunun gösterilmesi olmuştur (20).

NAK ile tümörde evre gerilemesinin sağkalım ile ilişkisi gösterilmiştir. Evre gerilemesi, KT'nin mikrometastatik hastalığa etkinliğini yansıtır ve prognoz ve kemoduyarlılığın bir göstergesi olarak kullanılabilir. Sonpavde ve ark. (21) SWOG 8710 çalışmasında NAK verilen olgularda yaptıkları retrospektif analiz bu konuda çok değerli bilgiler sağlamıştır. Çalışmada; RS ile olguların %30'unda pT0, %44'ünde <pT2 (pT0, pTa, pT1, pTis) evre gerilemesi saptanmıştır. Geri kalan %26'lık grubu ≥pT2 hastalık saptananlar ve değişik nedenlerle cerrahi yapılamayanlar oluşturmuştur. Gruplar arasındaki ortanca GS karşılaştırıldığında; ≥pT2 olgularda GS'nin pT0 olgulardan anlamlı olarak kötü (3,7 yıla karşı 13,6 yıl, p=0,006), rezidü invaziv olmayan hastalığa (pTa, pTis, pT1) evre gerilemesi olan olgularda GS'nin pT0 olgulara yakın olduğu (10,6 yıla 13,6 yıl, p=0,054) bildirilmiştir (21). Çalışmada LN pozitif olgularda ortanca GS 2,4 yıl ile en kötü grubu oluşturmaktadır. SWOG 8710 çalışması altgrup analizinde hem klinik T2N0 hem de klinik T3-4N0 olgularda anlamlı evre gerilemesi olduğu (T2N0 olgularda %39 pT0, %55 <T2 evre gerilemesi ve T3-4N0 olgularda %24 pT0, %35 <pT2 evre gerilemesi) saptanmıştır.

Rosenblatt ve ark.'nın (22) Nordik çalışmalarının retrospektif analizinde NAK ile elde edilen evre gerilemesinin cerrahi ile elde edilen evre gerilemesinden çok daha etkin olduğu gösterilmiştir. Çalışmada, NAK ile pTON0 evre gerilemesi olan olguların 5-yıllık sağkalım oranlarının, cerrahi sonucu pTON0 saptanan olgulardan anlamlı olarak daha uzun olduğu bildirilmiştir (%88,2'ye karşı %57,1, p=0,001). NAK ile tam evre gerilemesi saptanan olgularda 5-yıllık ölüm riskinde mutlak azalma %31 olmuştur (22). Hem SWOG ve hem de Nordik çalışmaları NAK ile invaziv olmayan rezidü tümöre (pTa, pTis, pT1) evre gerilemesi olan olgularda da belirgin sağkalım yararı olduğunu göstermektedir.

Riske Göre Adapte Edilmiş Neoadjuvan Kemoterapi

NAK'nin optimal kullanımının önündeki en önemli sorun, NAK'den yarar görecektir veya göremeyecek olan olguları seçebilmekteki zorluklardır. Seçilmemiş KİMK'li gruptaki mutlak GS yarar oranı %5'tir ve 1 olgunun ölümden kurtarılması için 20 olgunun tedavi edilmesini gerektirmektedir. Geri kalan 19 olgu bulantı-kusma, diyaliz gerektirebilen renal yetmezlik, halsizlik, nöropati ve miyelotoksisite gibi potansiyel KT morbiditelerine maruz kalmaktadır (23). Bunun yanında NAK'den yarar görmeyecek olan olgularda sistektominin gecikmesi ve cerrahi

morbidite riskinin artması da potansiyel bir sorun olarak karşımızda durmaktadır. KİMK'li her olgu için NAK gerekli olmayabilir. Klinik T3 ve T4a olgularında NAK yararı bariz iken tartışmalar T2N0 olgularda odaklanmaktadır. Özellikle kötü sağkalım özelliklerine sahip olguların seçilebilmesi veya klinik olarak organ sınırlı olan, fakat cerrahi sonrası organ sınırlı olmadığı ortaya çıkan olguların öngörülmesini sağlayacak preoperatif faktörlerin saptanması önem taşımaktadır. Bu riskli grupların saptanması ve NAK'den en iyi yararı elde edebilmek için çeşitli klinikopatolojik faktörler yoğun olarak araştırılmıştır. Ekstravezikal lokal ileri hastalığın saptanmasına yönelik fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile bölgesel/uzak metastaz olasılığı yüksek lenfovasküler invazyon (LVİ) ve varyant histolojiler gibi faktörler riskli grupları tanımlamada ön plana çıkmaktadır. Anestezi altında fizik muayene ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinden elde edilen bulguların birlikte değerlendirilmesi lokal ileri KİMK hastalığının doğru olarak saptanması için oldukça önemlidir. Transüretal rezeksiyon (TUR) esnasında anestezi altında yapılacak olan bimanuel fizik muayenede palpabl kitle saptanması cT3b hastalıkla, hareket ettirilemeyen fikse kitle saptanması cT4b hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (24). Bu nedenle TUR esnasında anestezi altında bimanuel fizik muayene rutin pratikte atlanmaması gereken işlem olmalıdır. KİMK'nin radyolojik görüntülenmesinde amaç uzak organ metastazlarının yerini ve yayılımını değerlendirmek yanında lokal invazyon/yayılımı, bölgesel LN metastazlarını saptamaktır. Fakat özellikle lokal/bölgesel tümör evrelemesinde görüntüleme yöntemlerinin önemli eksiklikleri mevcuttur. Gerek doğruluk oranı gerekse gözlemciler arası uyumluluk oranı BT'ye göre dinamik kontrastlı MRG'de daha yüksektir. Ekstravezikal yayılımın ve/veya lokal organlara yayılımın saptanması durumunda, NAK yararının daha belirgin olacağı gösterilmiştir.

Üretral orifis obstrüksiyonuna yol açan mesane kanserleri hidronefroza neden olmaktadır. KİMK'li olgularda preoperatif hidronefroz insidansı %7,2-54,1 arasında değişmektedir. Preoperatif hidronefrozun ileri evre hastalıkla ilişkili olduğu ve sağkalım parametreleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (25,26,27). Unilateral hidronefroza göre, bilateral hidronefroz ve yüksek dereceli hidronefroz daha yüksek T evresi ile de ilişkilidir (28). Retrospektif bir çalışmada Bartsch ve ark. (27), NAK veya adjuvan KT verilmeyen RS yapılan 788 olguda, %16,9 oranında preoperatif hidronefroz saptandığını ve hidronefroz varlığının nüksüz sağkalım için bağımsız prognostik faktör olduğunu (p=0,0015) göstermişlerdir. Ayrıca hidronefroz etiyolojisinin tümör-spesifik sağkalımı etkilemediğini bildirmişlerdir (27). Risk adaptif NAK parametreleri içinde en çok araştırılan faktörlerden birisi olan LVİ varlığı, KİMK'de yüksek risk özelliği olarak yaygın şekilde kabul görmüştür.

LVİ varlığı tümör yayılımı ile yakından ilişkilidir. Vasküler ve/veya lenfatik yapılara tümör hücrelerinin invazyonu tümör yayılımının önemli bir aşamasını temsil eder ve bu yayılım uzak organlara sistemik yayılımın öncülü olarak görülebilir. LVİ varlığı ve bölgesel LN metastaz oranı arasındaki doğrusal ilişki, lenfatik damar invazyonunun LN metastazından önce veya birlikte olmasına yol açtığı hipotezini desteklemektedir. LVİ varlığı daha yüksek histolojik derece, bölgesel LN pozitifliği, patolojik evre, cerrahi sınır pozitifliği ve daha kötü sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29,30). LVİ'nin prognostik değerinin araştırıldığı çok merkezli uluslararası bir validasyon çalışmasında

LN negatif olgularda %22,5 oranında LVİ pozitifliği bulunmuştur ve bu olgularda LVİ pozitifliğinin hem hastalık nüksü hem de kanser-nedenli ölüm açısından bağımsız prediktif faktör olduğu gösterilmiştir (30).

Mesane kanserinde pek çok varyant histoloji tanımlanmıştır. TUR materyallerinin patolojik incelemelerinde aberran diferansiyasyonların saptanmasında kimi zorluklar olmakla birlikte, olguların %10-25'inde varyant histolojiler saptanmaktadır. Bunların içinde ürotelyal karsinomun mikropapiller varyantı, küçük hücreli/nöroendokrin karsinomlar ve plazmositoid tümörler erken metastaz yapan, klinik olarak agresif seyreden kötü prognozlu histolojileri oluşturmaktadır. Mikropapiller varyant hastalık, yaklaşık olarak %1 olguda saptanmaktadır ve yüksek oranda ekstrevezikal hastalık ve metastaz yapma potansiyeli vardır. Meeks ve ark. (31) 82 olgu içeren retrospektif çalışmada, bu histolojik tipe sahip hastalarda sisplatin-temelli NAK alan olgularda %45 pT0 evre gerilemesi olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde mikropapiller varyanta yönelik çalışmaların retrospektif çalışmalar olması, az sayıda olgu içermeleri NAK için zayıf kanıtlar sağlamakla birlikte bu agresif varyantta NAK'nin yararlı olacağını göstermektedir. Küçük hücreli veya nöroendokrin karsinomlu mesane kanserlerinde NAK dramatik yarar sağlamaktadır. Yüz yetmiş iki olgu içeren MDACC serisinde NAK ile ortanca GS 18,3 aydan 159,5 aya çıktığı ($p < 0,001$) gösterilmiştir (32). NAK kolunda $\leq pT1N0$ 'a patolojik evre gerilemesi %62 iken cerrahi ile başlanan olgularda sadece %9'da kaldığı bildirilmiştir. İlk kez 1991'de tanımlanan plazmasitoid varyant, nadir görülen peritoneal karsinomatozise de neden olan oldukça agresif histolojik varyantlardan birisidir. Otuz bir olgu içeren küçük bir seride NAK ile %80 oranında evre gerilemesi saptanması kemoduyarlı bir varyant olduğunu göstermektedir (33).

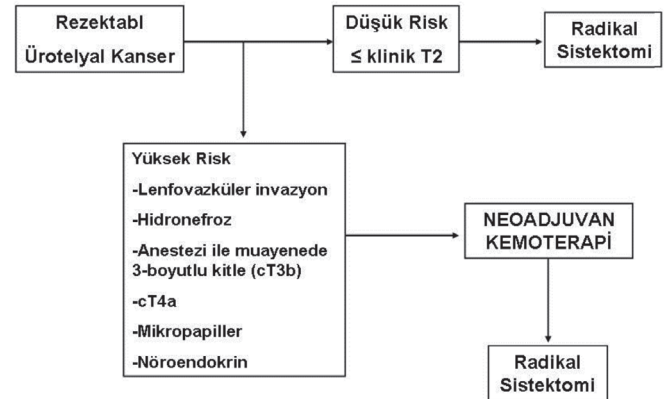
Nüks ve metastaz yapma riski yüksek olguları saptama ve NAK kararına yardımcı olmak üzere değişik nomogramlar önerilmiştir. T evresi, LVİ, hidronefroz, >65 yaş, non-papiller lezyon olmasına dayanan nomogramların evre yükselmesi, kötü nüksüz sağkalım ve GS sonuçları ile ilişkisi gösterilmiştir (34,35,36,37). Culp ve ark.'nın (37) RS sonrası sağkalımı öngörmek için preoperatif risk gruplarını belirlemeyi amaçlayan çalışması, ürologlar arasındaki endişeleri gidermesi ve NAK'den yararlanımı arttırması beklenmektedir. Bu çalışmada 2000-2010 yılları arasında MDACC'de NAK almadan RS yapılan 201 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. RS öncesi hidroüretonefroz, klinik T3b/4a olgular, LVİ, nöroendokrin veya mikropapiller histolojide olanlar nüks için yüksek risk grubu (YRG, n=89) bunları içermeyenler düşük risk grubu (DRG, n=199) olarak sınıflandırılmıştır. Operasyon sonrası evre yükselmesini öngördürücü olan prelinik değişkenler olarak hidroüretonefroz, klinik T3a/4a hastalık, LVİ varlığı, TUR'de mikropapiller ve nöroendokrin varyant histolojiye sahip olmak olarak saptanmıştır. DRG'deki olgularda evre yükselmesine yol açan tek öngördürücü özellik başlangıç hemogloblin düzeyinin normalin altında olması kalmıştır. Post-op patolojik değerlendirmede; YRG'deki olgularda yüksek risk özellikleri olmayan (LVİ, varyant histoloji) $\leq pT2N0$ 'a evre gerilemesi %26,5 saptanırken, DRG'deki olgularda da %49,2 oranında evre ilerlemesi olduğu bildirilmiştir. GS ve hastalığa-özgül sağkalım (DSS) YRG'de DRG'ye göre belirgin olarak düşmüştür. Çalışmada MDACC risk adaptif sistem ölçütleri, bir başka kapsamlı merkezin, University of Southern California,

olgularından oluşturulan bağımsız kohorta da uygulanarak internal validasyonu yapılmış ve benzer sonuçlar alındığı bildirilmiştir. MDACC ölçütlerine göre dikkatle seçilecek DRG olgular, RS sonrası hala DRG'de ise 5 yıllık DSS'nin %90'dan fazla olduğu gösterilmiştir. Culp ve ark. (37) KİMK'li olgularda NAK kararı verilmesine yardımcı olmak üzere oldukça pratik iki-yönlü yaklaşım risk adaptif algoritması oluşturmuşlardır (Şekil 1). Buna göre düşük riskli \leq klinik T2 olguların doğrudan RS ile tedavi edilmesi önerilmektedir. LVİ pozitifliği, hidronefroz varlığı, anestezi altında muayenede 3-boyutlu kitle saptanması (klinik T3b) klinik T4a olgular, mikropapiller ve nöroendokrin varyant histolojiler yüksek risk olarak tanımlanmakta ve bu olguların tedavisinde NAK'nin öncelikle düşünülmesi önerilmektedir. MDACC preoperatif risk grupları sınıflamasının yakın zamanda eksternal validasyon çalışması da yapılmış ve KİMK'li olgularda risk faktörlerinin sağkalım açısından önemli rolü olduğu teyit edilmiştir. Bu preoperatif risk faktörlerine dayalı geliştirilen "Risk Adaptif NAK" karar verme stratejisi önerilmektedir (36,37).

Mesane Kanseri Kişiselleştirilmiş Tedaviye Doğru

Mesane kanserinde NAK başta olmak üzere, perioperatif KT'den yarar görececek kemoduyarlı hastaları, de novo kemodirençli olgulardan ayırt edecek moleküler belirteçlerin geliştirilmesi çözüm bekleyen önemli sorunlardan birisidir. NAK'ye patolojik yanıt tam olarak değerlendirilebildiği için kişiselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesinde önemli bir adım olacaktır. Bazal genomik ve proteomik analiz bulgularının KT sonucu ile değerlendirilebilmesiyle, kemoduyarlı grubun saptanması mümkün olabilecektir. Maalesef bu konuda şu ana kadar yapılan çalışmalardan günlük pratiğe yansiyacak olumlu sonuçlar elde edilememiştir. Pek çok çalışmada p53, pRB, p21, Ki67, XAF1, Bcl-2, VEGF, HER2, BRCA1, ERCC1 ve iki-gen ekspresyon modelleri araştırılmıştır. Maalesef bu moleküler belirteçlerin etkinliğine ait kanıtlar tartışmalıdır ve bağımsız ve prospektif serilerde validasyonları yapılmamıştır.

2007 yılında başlatılan COXEN (Co-eXpression ExtrapolatioN) algoritim, mikrodizilim bilgi setinden (NCI-60) çok değişkenli gen ekspresyon modeli oluşturarak in vitro hücre dizileri ve/veya in vivo tümör örneklerinden moleküler profil çıkartma ve kemoduyarlılığı saptamaya amaçlayan bir enformatik çalışmadır.



Şekil 1. MD Anderson Kanser Merkezi risk adaptif neoadjuvan kemoterapi karar algoritması (37)

İlaç geliştirme ve ilaç duyarlılığını belirleme amaçlı bu moleküler profil algoritim çalışmasının başlangıcındaki 60 hücre dizisi içinde mesane kanseri yoktu. Fakat yakın zamanda 40 mesane kanseri hücre dizilerinin (BLA-40) geliştirilmesiyle mesane kanseri gen ekspresyon modeli oluşturulmuştur. SWOG grubu faz II COXEN-Directed NAK çalışmasını (SWOG S1314) başlatmıştır. Yüz seksen dört olgunun siplatin-gemcitabin ve MVAC rejimlerine randomize edilmesi hedeflenen çalışmada; başlangıç ve NAK sonrası RS tümör materyallerinden gen ekspresyon, dizilim, mikroRNA, tek nükleotid polimorfizmi moleküler analizleri yapılacaktır. Mesane kanserinde moleküler-temelli tedavi dönemine başlatacak olan bu çalışmanın sonuçlarının NAK açısından devrim niteliğinde açılım sağlaması beklenmektedir.

Sonuç

KİMK'lerde NAK çalışmalarının sağkalım sonuçlarının düzey 1 kanıtlar sağladığı uzun zamandır bilinmesine karşın, rutin pratiğe aktarılmasında sorunlar olmuştur. NAK'den yararlanamayacak olguların ayrılarak, yarar oranı yüksek olguları seçebilecek yöntemler geliştirme çabaları sürmektedir. Bu amaçla moleküler-temelli sofistike yöntemlerin geliştirme çalışmaları sonuçlanana kadar klinikopatolojik parametrelere dayalı klasik yöntemler NAK için olgu seçimini rafine edebilir. Mevcut literatür ışığında, LVİ, hidronefroz, klinik T3 ve T4a ve agresif varyant histoloji saptanan olgularda NAK uygulanması mutlaka düşünülmelidir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.A., Dizayn: A.K., Veri Toplama veya İşleme: E.A., A.K., Analiz veya Yorumlama: E.A., Ö.K., Literatür Arama: E.A., Yazan: E.A.

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. Rubben H, Lutzeyer H, Fischer N, et al. Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors. *J Urol* 1988;139:283-285.
2. Soloway MS, Sofer M, Vaidya A. Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2002;167:1573-1583.
3. Yafi FA, Aprikian AG, Chin JL, et al. Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience. *BJU Int* 2011;108:539-545.
4. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol* 2006;176:2414-2422.
5. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-675.
6. Poussel D, Mongiat-Artus P, Culine S. Neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: Ready for prime time? *Crit Rev Oncol Hem* 2013;85:288-294.

7. Tritschler S, Mosler C, Tilki D, et al. Interobserver variability limits exact preoperative staging by computed tomography in bladder cancer. *Urology* 2012;79:1317-1321.
8. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000;163:1693-1696.
9. Rajesh A, Sokhi HK, Fung R, et al. Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. *Clin Radiol* 2011;66:1140-1145.
10. David KA, Milowsky MI, Ritchey J, et al. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. *J Urol* 2007;178:451-454.
11. Krabbe LM, Westerman ME, Margulis V, et al. Changing trends in utilization of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Can J Urol* 2015;22:7865-7875.
12. Üçer O, Albaz AC, Atag E, et al. The Rate of Neoadjuvant Chemotherapy Use in Muscle Invasive Bladder Cancer and The Approach of Urologists in Turkey. *Urol J* 2016;13:2841-2844.
13. Malmström PU, Rintala E, Wahlqvist R, et al. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1996;155:1903-1906.
14. Sherif A, Rintala E, Mestad O, et al. Nordic Urothelial Cancer Group. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer-Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36:419-425.
15. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies; Nordic Urothelial Cancer Group. *Eur Urol* 2004;45:297-303.
16. International Collaboration of Trialists. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2171-2177.
17. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859-866.
18. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol* 2004;22:2781-2789.
19. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004;171:561-569.
20. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005;48:202-205.
21. Sonpavde G, Goldman BH, Speights VO, et al. Quality of pathologic response and surgery correlate with survival for patients with completely resected bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2009;115:4104-4109.
22. Rosenblatt R, Sherif A, Rintala E, et al. Nordic Urothelial Cancer Group. Pathologic downstaging is a surrogate marker for efficacy and increased survival following neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2012;61:1229-1238.
23. Meeks JJ, Bellmunt J, Bochner BH, et al. A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2012;62:523-533.
24. Urinary bladder. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. editors. *AJCC cancer staging handbook seventh edition*. London: Springer, 2010:569.
25. Stimson CJ, Cookson MS, Barocas DA, et al. Preoperative hydronephrosis predicts extravesical and node positive disease in patients undergoing cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2010;183:1732-1737.

26. Chapman DM, Pohar KS, Gong MC, et al. Preoperative hydronephrosis as an indicator of survival after radical cystectomy. *Urol Oncol* 2009;27:491-495.
27. Bartsch GC, Kuefer R, Gschwend JE, et al. Hydronephrosis as a prognostic marker in bladder cancer in a cystectomy-only series. *Eur Urol* 2007;51:690-697.
28. Kim DS, Cho KS, Lee YH, et al. High-grade hydronephrosis predicts poor outcomes after radical cystectomy in patients with bladder cancer *J Korean Med Sci* 2010;25:369-373.
29. Canter D, Guzzo T, Resnick M, et al. The presence of lymphovascular invasion in radical cystectomy specimens from patients with urothelial carcinoma portends a poor clinical prognosis. *BJU Int* 2008;102:952-957.
30. Shariat SF, Svatek RS, Tilki D, et al. International validation of the prognostic value of lymphovascular invasion in patients treated with radical cystectomy. *BJU Int* 2010;105:1402-1412.
31. Meeks JJ, Taylor JM, Matsushita K, et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive micropapillary bladder cancer. *BJU Int* 2013;111:E325-330.
32. Lynch SP, Shen Y, Kamat A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center. *Eur Urol* 2013;64:307-313.
33. Dayyani F, Czerniak BA, Sircar K, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma, a chemosensitive cancer with poor prognosis, and peritoneal carcinomatosis. *J Urol* 2013;189:1656-1661.
34. Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, et al. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2006;176:1354-1361.
35. Green DA, Rink M, Hansen J, et al. Accurate preoperative prediction of non-organ-confined bladder urothelial carcinoma at cystectomy. *BJU Int* 2013;111:404-411.
36. Mitra AP, Skinner EC, Miranda G, et al. A precystectomy decision model to predict pathological upstaging and oncological outcomes in clinical stage T2 bladder cancer. *BJU Int* 2013;11:240-248.
37. Culp SH, Dickstein RJ, Grossman HB, et al. Refining patient selection for neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy. *J Urol* 2014;191:40-47.



Üreter Taşı veya Tümörünü Taklit Eden Nadir Bir Olgu: İntraüreteral Organize Debris

A Rare Case Mimicking Ureteral Stone or Tumor: Intraureteral Organized Debris

Dr. İsmail Selvi¹, Dr. Ali İhsan Arık¹, Dr. Emin Taha Keskin¹, Dr. Mehmet Sinan Başay¹, Dr. Burcu Keleş²

¹Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Üreter taş ve tümörlerini taklit edebilen intraluminal üreteral debris, hematoma veya yabancı cisim oldukça nadir görülen durumlardır. Genellikle renal kolik ve makroskopik hematüri doktora başvurma nedeni olurken, yapılan radyolojik görüntülemelerle doğru tanıyı koyabilmek her zaman mümkün olamamaktadır. Özellikle hasta özgeçmişinde geçirilmiş intraabdominal operasyon, beden dışı şok dalga tedavisi veya perkütan nefrolitotomi gibi üriner sisteme müdahaleler, antikoagülan kullanımı mevcutsa üreteral hematoma, debris ya da yabancı cisim varlığı ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Biz de bu çalışmada 1 aydır sağ yan ağrısı ve makroskopik hematüri yakınması olan, intravenöz pyelografisinde sağ pelvikalisijel sistemde grade 3 dilatasyon, sağ üreterovezikal bileşkede dolum defekti bulunan 54 yaşındaki kadın hastayı sunduk. Hastamızda buna neden olarak non-opak üreter taşı ya da üreter tümörü düşünürken, tanısız üreterorenoskopi sonrasında doğru tanının 3 cm çapındaki intraüretral organize debris olduğunu anladık. Etiyolojide debris neden olabilecek bir durum saptanamasa da ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İntraüretral debris, taklit eden bulgular, üreter taşı, üreter tümörü

Abstract

Intraluminal ureteral debris, hematomas or foreign body, which may mimic ureteral stones and tumors, are extremely rare cases. While renal colic and macroscopic hematuria are generally the causes for presenting, establishing the correct diagnosis with radiologic imaging is not always possible. In particular, urinary tract interventions such as previous intraabdominal operations, extracorporeal shock wave lithotripsy or percutaneous nephrolithotomy or usage of anticoagulant, the presence of ureteral hematoma, debris or foreign bodies in patient records should be considered in the definitive diagnosis. In this study we presented a 54-year-old female patient, who had right flank pain and macroscopic hematuria complaint for a month and had, grade 3 pelvicalyceal dilatation on the right side, filling defect in the right ureterovesical junction according to their intravenous pyelography. In our patient, we initially thought the cause as non-opaque ureteral stone or ureteral tumors, however we understood that the correct diagnosis was an organized intraureteral debris in 3 cm diameter after the diagnostic ureterorenoscopy.

Keywords: Intraureteral debris, mimicking symptoms, ureteral stone, ureteral tumor

Giriş

Şiddetli yan ağrı ve hematürinin birlikte olduğu durumlarda, özellikle de obstrüksiyon mevcut ise ilk akla gelecek tanı üriner sistem taşları ve tümörleridir. Ancak hasta öz geçmişi de dikkate alarak, bunları taklit edebilecek olası diğer tanılar da akla getirilmelidir. Üreterde hematoma, debris ya da üreteral yabancı cisim gibi son derece nadir görülen durumlarda da hastalar; renal kolik, hematüri, üriner sistem enfeksiyonu gibi şikayetlerle başvurabilmektedirler. Biz de radyolojik olarak non-opak üreter taşı, üreter tümörü ayırımını yapamadığımız, alt üreterde obstrüksiyon yapan 3 cm'lik kitlenin ancak tanısız üreterorenoskopi yapılması ve sonrasında çıkarılması ile intraüretral organize debris olduğunu tespit ettiğimiz bir

hastamızı, oldukça nadir görülmesi ve özgeçmişinde buna neden olabilecek bir durumun olmaması sebebiyle sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Elli dört yaşında Irak uyruklu kadın hasta, 1 ay önce başlayan sağ yan ağrısı ve makroskopik hematüri ile tarafımıza başvurdu. Hiç sigara kullanmamış olan hastanın öyküsünde, 20 yıl önce sezaryen ile doğum dışında bir özellik saptanmadı. Daha önce bilinen taş öyküsü olmayan hastanın, antiagregan ajan ya da başka ilaç kullanımı, bilinen böbrek rahatsızlığı hikayesi mevcut değildi. Fizik incelemesinde sağda kostovertebral açı hassasiyeti dışında bir patoloji yoktu. İdrar tetkikinde idrar dansitesi 1010,

lökosit (-), eritrosit (+3), protein (-) idi; kan kreatinin değeri 0,72 mg/dL saptandı. Herhangi bir koagülopatisi olmayan hastanın kanama diyatez tetkiklerinden aktive parsiyel tromboplastin zamanı: 24,2, uluslararası normalleştirilmiş oran: 1,05 olarak ölçüldü. Glomerüler hastalık ve nefropati öyküsü olmayan hastanın, bize başvurmadan önce dış merkezde yapılan ultrasonografisinde, sağ böbrekte grade 3 hidronefroz görülmüş ve yine dış merkezde yapılan intravenöz pyelografisinde (IVP) sağ böbreğin sol böbreğe göre daha geç piyelogram fazına girdiği, sağ böbrekte grade 3 hidronefroz ile beraber sağ üreterin, üreterovezikal bileşkeye kadar dilate olduğu saptandı. Sağ üreterovezikal bileşkede dolmuş defekti gözlemlendi, ancak üriner sistemde bir taş opasitesine rastlanmadı.

Hastanın mevcut IVP görüntüsü, ön tanıda bize sağ distal üreterde non-opak taş ya da distal üreter tümörünü düşündürdü. Dış merkez değerlendirmesinde, hidronefroz nedeniyle direkt olarak IVP yaptırılmış olup non-opak taş ayırıcı tanısı için spiral bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmemişti. Bunun üzerine hastaya BT çektiler ek radyasyona maruz kalmasını önlemek için, tarafımızca tanısız amaçlı üreterorenoskopi planlandı. Genel anestezi altında yapılan üreterorenoskopide sağ üreter orifisinin ödemli ve hiperemik olduğu, mesane içerisine doğru yaklaşık 3 cm çapında baloncuk şeklinde protrüzyon gösterdiği ve orifisin tama yakın obstrükte olduğu görüldü (Resim 1). Üreter orifisinden kılavuz tel geçirilememesi üzerine, kitlenin üstü proksimalden başlayarak üreter orifisine kadar transüreteral olarak rezektü edildi. Krem-beyaz renkli, görünüm olarak intraüreteral hematoma ya da debrisini andıran yumuşak doku, mukozaya yapışık olması nedeniyle loop'un ucuyla mekanik olarak parçalanarak çıkartıldı (Resim 2). Takiben üreterorenoskopi ile üreteropelvik bileşkeye kadar ilerlendi, genişlemiş üreter lümeni dışında bir patoloji saptanmadı. Alınan yumuşak dokunun patolojik incelemesi sonrasında; yer yer skuamlar ve düzensiz kalsiyum çöküntüleri



Resim 1. Üreterorenoskopi esnasında sağ üreter distalinde görülen, üreter lümenini tıkayan 3 cm'lik protrüde kitle

içeren, iltihabi hücrelerin eşlik ettiği, nekrotik hücre debrislerinin olduğu görüldü (Resim 3).

Tartışma

Üreter taşını taklit eden intraluminal üreteral hematoma, debris ve yabancı cisim, oldukça nadir görülen durumlardır. Genellikle üriner sistemde hematüri ya da obstrüksiyonla gelen hastaya, yapılan ilk görüntüleme yöntemi sonrasında daha çok taş ya da tümör düşünülerek yapılan üreterorenoskopi sonrasında doğru tanı konulabilmektedir. Ancak dikkatli bir anamnez ve özgeçmiş değerlendirilmesinde, genellikle buna neden olan bir durumun olduğu görülür. Bizim hastamızı, literatürde yapılan benzer yayınlardan ayıran temel fark, aşağıda söz edilecek etiyolojik nedenlerden hiçbirinin tespit edilememesidir.

İntraüreteral hematoma ve debrislerin her zaman tanısının kolaylıkla konulamadığı, çoğu kez üst üriner sistem tümörlerini ya da taşını taklit ederek, tanısız üreterorenoskopi gibi endoskopik yöntemlere başvurulması gerektiği görülmektedir. Hastamızda ise IVP görüntüsünde sağ distal üreterde lümeni dolduran, net olarak tümör veya non-opak taş ayırımı yapamadığımız olguya tanısız amaçlı üreterorenoskopi yaptık. Sağ üreter orifisi obstrüksiyon ve ödem nedeniyle, tamamen kapanmış olduğundan kılavuz tel dahi geçirilemedi. Üreter orifisi rezektü edildikten sonra, oluşan lümenal açıklıktan üreterorenoskop ile geçtikten sonra, distal üreterde 3 cm boyutunda intraüreteral hematoma da andıran organize debris saptadık. Ancak literatürdeki olgularla uyumlu olarak, hastamızda hematoma oluşumuna neden olabilecek beden dışı şok dalga tedavisi (ESWL), perkütan nefrolitotomi (PNL) gibi topalayıcı sisteme yönelik prosedürler, antikoagülan kullanımı, glomerülonefrit öyküsü, önceden geçirilmiş operasyon öyküsü bulunmamaktadır. Böbrek taşı nedeniyle ESWL uygulanan hastalarda oluşan doku hasarı, erken dönemde komplikasyon olarak böbrek veya üreterde kanama ve hematoma ile kendini gösterebilmektedir. ESWL veya PNL yapılmış hastalarda, işlem sonrası oluşabilen intrapelvik ve intraüreteral hematoma, eğer taş fragmanları nedeniyle yeterli üriner drenaj sağlanamıyorsa, obstrüksiyona neden olmakta, görüntülemelerde topalayıcı sistem taşlarını veya tümörlerini taklit edebilmektedir. Bu durum semptomatik olarak

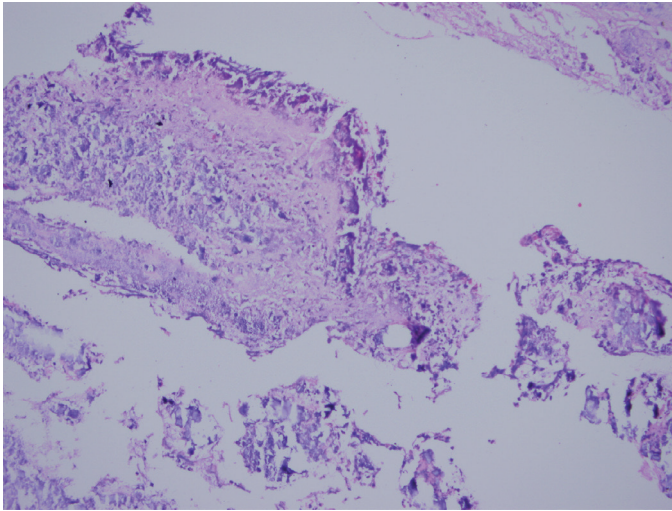


Resim 2. Krem-beyaz renkli, görünüm olarak intraüreteral hematoma ya da debrisini andıran yumuşak doku

nadiren gözlenirken (%1'in altında), asemptomatik intrarenal, subkapsüler ve perirenal hematoma görülme olasılığı %20-25'lere çıkabilmektedir (1). ESWL'de kullanılan litotriptörün tipi de hematoma oluşumunda etkilidir. Elektrohidrolik sistemlerde üriner sisteme daha fazla enerji dağıtıldığından, daha fazla travma ve hematoma oluşabilmektedir (2). Literatürde ESWL sonrası oluşan toplayıcı sistem hematomlarının; renal pelvis tümörlerini taklit ettiği durumlar bildirilmiştir. Akbulut ve ark. (3), böbrek taşı nedeniyle 2 seans ESWL uyguladıkları hastalarında 4. ayda hematüri gelişmesi üzerine yapılan kontrastlı abdomen BT'de renal pelviste 6x5 cm boyutunda solid kitle saptadıklarını bildirmişlerdir. Tanısal amaçlı yaptıkları üreterorenoskopide, pelvis tümörünü taklit eden intrarenal hematoma olduğunu gözlemlemişlerdir (3).

Ürotelyal sistemde görülen hematoma önemli nedenlerinden biri de antikoagülan kullanımıdır. Makroskopik hematüri ile başvuran 65 yaşında bir erkek hastanın BT'sinde tespit edilen üreteral hematoma, atriyal fibrilasyon nedeniyle profilaktik olarak kullandığı oral antikoagülan (warfarin) tedavisine bağlı olduğu bildirilmiştir (4). Kolko ve ark.'nın (5) bildirdikleri diğer bir yayında bilateral flank ağrı, kusma, oligüri, makroskopik hematüri ile başvuran 65 yaşında kadın hastanın bu tablosuna, benzer şekilde oral warfarin kullanımına bağlı gelişen bilateral üreteral hematoma ve sonucunda gelişen akut renal yetmezliğin neden olduğu anlaşılmıştır.

Glomerüler hastalık zemininde gelişebilen kanama ve toplayıcı sistem hematomları da, üst üriner sistem tümörü şüphesi oluşturabilmektedir. Won ve ark. (6) 49 yaşında erkek hastayı bildirdikleri yayınlarında; makroskopik hematüri ve sol yan ağrısı nedeniyle yapılan BT'de sol renal pelvisten köken alan, üst pol kaliksler ve proksimal üretere uzanan 4x2 cm çaplı solid kitle saptamışlardır. Renal pelvis tümörü ön tanısıyla nefroüretrektomi yapılmış, kitlenin patolojik değerlendirme sonrasında, immünooglobulin A nefropatisi zemininde gelişen renal pelvik hematoma olduğu anlaşılmıştır (6).



Resim 3. Spesmenin mikroskopik incelemesinde gözlenen nekrotik hücre debrisleri, distrofik kalsifikasyon ve iltihabi hücreler. Metinde bahsedilen intravenöz pyelografi görüntüsü, dış merkezde çekilmiş olup hastane sistemimizde mevcut olmadığından eklenememiştir

Etiyolojide üriner sistemde taş ve tümörü taklit eden diğer bir durum da yabancı cisimdir. Üreterdeki yabancı cisim zamanla obstrüksiyona neden olmakta, bu da çoğu kez renal kolik ile üreter taşını taklit ederek semptom vermektedir. Bazen de sonrasında gelişen enfeksiyon, piyonefroz hatta ürosepsise yol açabilmektedir. Ürosepsis gelişmişse ya da olay bilateral veya soliter böbrekte gerçekleşmişse tabloya eklenen akut renal yetmezlik, hayatı tehdit eder boyuta gelebilmektedir. Yabancı cisim, genellikle üriner sisteme yönelik girişimler sonrasında oluşur. PNL sonrası postoperatif masif hemoraji gelişmesi üzerine selektif renal arteriyel embolizasyon yapılan bir hastada, işlem sonrası hematüri ve renal kolik yakınması oluşması üzerine yapılan tanısal üreterorenoskopide, nedenin enjekte edilen coil maddesinin migrasyonu olduğu saptanmıştır (7). Benzer bir yayında, parsiyel nefrektomi sonrası 5. günde psödoanevrizma gelişen bir hastada, ortaya çıkan masif kanamayı kontrol etmek için embolizasyon amaçlı "n-butyl cyanoacrylate" içerikli zambak kullanılmıştır. Sonrasında üreteropelvik bölgede gelişen 1 cm çapındaki taşın nedeninin, migrate olan zambak maddesinin olduğu belirlenmiştir (8). Diğer bir yayında segmental üreter rezeksiyonu ve uç uca üreter anastomozu yapılan bir hastanın, sonrasında gelişen üreter stenozunun nedeninin operasyon sırasında kullanılan ve unutulmuş "kılavuz tel introducer" olduğu bildirilmiştir (9).

Üriner sisteme yapılan müdahaleler dışında, özellikle abdominal ve kadın doğum cerrahisi geçiren hastalarda da benzer durumlar görülebilmektedir. Operasyon sırasında yanlışlıkla üretere atılan sütür materyali nedeniyle oluşan ve taş taklit eden, yabancı cismin kalsifikasyonuna bağlı çok sayıda yayın bildirilmiştir (9). Dursun ve ark.'nın (10), özgeçmişinde batin içi yaralanma sonrası laparotomi hikayesi olan erkek hastayı sundukları yayınlarında, hasta yıllar sonra lomber ağrı, dizürü, hematüri şikayeti ile hastaneye başvurmuştur. Yapılan BT'de sol orta üreterde 1 cm'lik taş ve hidronefroz saptamışlardır. Üreterorenoskopik litotripsi sonrasında mevcut taşın, üretere atılmış absorbe olmayan sütür materyalinin (polipropilen) etrafında oluşan kalsifikasyona bağlı olduğu anlaşılmıştır (10).

Sonuç olarak; hematüri ve kolik şikayeti ile başvuruda bulunarak öncelikle üreter taşı ya da tümörünün düşünüldüğü hastalarda, neden net olarak ortaya konulamamışsa, ilave görüntüleme yöntemlerinin yapılmasından çekilmemelidir. Özellikle de hasta üriner sistem ya da abdominal cerrahi girişim geçirmişse, kanama diyatezi varsa ya da nefropati veya glomerüler hastalık gibi özgeçmişinde buna neden olabilecek hastalık mevcutsa akla yabancı cisim, hematoma, debris gelmelidir. Ancak böyle bir anamnez yoksa ya da ayrıntılı görüntüleme yöntemlerine rağmen kesin tanı konulamamışsa, tanı ve tedavi amaçlı üreterorenoskopi yapmak gerekecektir. Hasta özgeçmişinde üreterde hematoma ya da debris neden olabilecek bir hikaye olmadan, çok nadir de olsa böyle bir durumun görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

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

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.S.B., E.T.K., Konsept: A.I.A.,
Dizayn: A.I.A., Veri Toplama veya İşleme: E.T.K., B.K., Analiz veya
Yorumlama: İ.S., A.I.A., Literatür Arama: İ.S., Yazan: İ.S.

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. Dhar NB, Thornton J, Karafa MT, Strem SB. A multivariate analysis of risk factors associated with subcapsular hematoma formation following electromagnetic shock wave lithotripsy. *J Urol* 2004;172:2271-2274.
2. Graber SF, Danuser H, Hochreiter WW, Studer UE. A prospective randomized trial comparing 2 lithotriptors for stone disintegration and induced renal trauma. *J Urol* 2003;169:54-57.
3. Akbulut F, Kucuktopcu O, Ucpinar B, et al. A Rare Complication of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy: Intrarenal Hematoma Mimicking Pelvis Renalis Tumor. *Case Rep Urol* 2015;2015:719618.
4. Murosaki N, Senoh H, Takemoto M. Intraluminal Ureteral Hematoma Complicating Anticoagulant Therapy. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2005;96:564-567.
5. Kolko A, Kiselman R, Russ G et al. Acute Renal Failure due to Bilateral Ureteral Hematomas Complicating Anticoagulant Therapy. *Nephron* 1993;65:165-166.
6. Won YW, Han SW, Kim HJ, et al. Spontaneous renal pelvic haematoma mimicking cancer in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:254-256.
7. Rajesparan K, Partridge W, Taha N, et al. Early migration and ureteric obstruction of an embolisation coil used to treat massive haemorrhage following percutaneous nephrolithotomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011;34:868-872.
8. Inchingolo R, Antonucci M, Pinto F, et al. Proximal Ureteric Obstruction Caused by Glue Migration following Selective Renal Artery Embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:448-450.
9. Sener TE, Cloutier J, Audouin M, et al. A guidewire introducer as a ureteral foreign body: A case report. *Can Urol Assoc J* 2015;9:384-386.
10. Dursun M, Danis E, Otuntemur A, et al. Foreign body stone of the ureter originated from the suture thread: a case report. *Prague Med Rep* 2014;115:141-144.



Prostatic Carcinosarcoma: A Case Report

Prostat Karsinosarkomu: Olgu Sunumu

Yusuf Şenoğlu MD¹, Kamil Çam MD², Havva Erdem MD³, Muhammet Ali Kayıkçı MD⁴, Ali Tekin MD⁴

¹Aliağa State Hospital, Clinic of Urology, Izmir, Turkey

²Marmara University, Pendik Training and Research Hospital, Clinic of Urology, Istanbul, Turkey

³Düzce University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Düzce, Turkey

⁴Düzce University Faculty of Medicine, Department of Urology, Düzce, Turkey

Abstract

Prostatic carcinosarcoma is a rare malignancy composed of sarcomatous and carcinomatous elements. Predominantly, they are very aggressive tumors with a poor prognosis. In this case report, a 78 year-old male patient with prostate adenocarcinoma developing prostatic carcinosarcoma after using androgen blockade for 3 years was presented. We tried to define the clinical and pathological features of this rare malignancy with current information.

Keywords: Prostate, carcinosarcoma, adenocarcinoma

Öz

Prostat karsinosarkomu, sarkomatöz ve karsinomatöz unsurlardan oluşan nadir bir malignitedir. Sıklıkla kötü prognozu olan çok agresif tümörlerdir. Bu olgu sunumunda, 3 yıl maksimum androjen blokajı alan prostat adenokarsinomu olgusunda prostat karsinosarkomu gelişen 78 yaşındaki bir erkek hasta sunuldu. Bu nadir görülen malignitenin klinik ve patolojik özelliklerini güncel bilgilerle tanımlamaya çalıştık.

Anahtar Kelimeler: Prostat, karsinosarkom, adenokarsinom

Introduction

Prostate carcinosarcoma is extremely rare and aggressive neoplasm. It constitutes approximately 0.1% of all neoplasias of prostate, and mostly seen in 6th and 7th decades (1). As its name denotes, it contains sarcomatoid and malign epithelial components (2). Epithelial component exhibits different Gleason patterns and prostate-specific antigen (PSA) staining is positive. Sarcomatous component is usually composed of nonspecific spindle cells. Heterologous differentiation can be observed with chondrosarcoma, osteosarcoma, leiomyosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma or any combinations thereof (2). Serum PSA levels are usually within normal limits (3). Prostate adenocarcinoma previously seen in 50% of cases. Carcinosarcoma can develop secondary to hormonal therapy and radiotherapies (4). Lung and liver metastases are common. Nowadays, a small number of prostate carcinosarcoma cases have been reported in the literature (5). Therefore, there is no standard treatment protocol. Here, we defined a 78-year old carcinosarcoma developed at 3rd year of hormonal treatment.

Case Presentation

A 78 year-old man with prostate adenocarcinoma referred to our department with lower urinary tract symptoms and

macroscopic hematuria. The patient was diagnosed with prostate adenocarcinoma 3 years ago. The serum PSA level was 65 ng/mL, the initial prostate biopsy revealed prostate adenocarcinoma of Gleason 4+3. No report was available regarding metastatic evaluation. Combined androgen blockade with goserelin and bicalutamide was started three years ago. The patient had urethral catheter for 2 months. The last serum PSA level was 1.21 ng/mL. On digital rectal exam, a stony hard prostate fixed to the surrounding tissue was palpated. Cystoscopy revealed a gross hematoma in the bladder without any lesion. The patient underwent transurethral prostate resection and bilateral orchiectomy. No metastasis was detected on thoracic and abdominal computed tomography. Histopathological examination revealed carcinosarcoma of prostate. Histologically, the tumor was found to consist of a mixture of bizarre like cells; atypical, pleomorphic spindle cells with many atypical mitosis and some areas of osteoid-like appearance (Figure 1). Epithelial component was found in a small area. Epithelial cells were positive for cytokeratin pan-antibody whereas the other areas were negative. Sarcomatous components were stained positive for vimentin, CD68, smooth muscle actin; negative for CD34, S100, PSA, desmin (Figure 2). The patient was discharged from our hospital with urethral catheter due to a lack of urination spontaneously. There was

no further hematuria. Radical extensive prostatectomy was discussed with patient, but he refused any surgery or systemic treatment. The overall situation has deteriorated in the follow-up and the patient died 5 months later.

Discussion

Carcinosarcoma of the prostate was first reported in the early 1970s. On the formation of prostate carcinosarcoma there were 5 theories; 1) incidental carcinoma and sarcoma development in separate areas of the prostate 2) two-way differentiation of immature stem cells 3) transformation from adenocarcinoma into sarcoma 4) transformation from sarcoma into adenocarcinoma 5) tumor differentiation due to radiotherapy and hormonal therapy effects (4). In our case, sarcomatous component was not detected at the first biopsy. Carcinosarcoma were diagnosed with transurethral prostatectomy after 3 years of hormonal therapy. Some studies focus on radiotherapy and hormonal therapy that may lead to transformation of carcinosarcoma (6). Approximately 50% of carcinosarcoma cases, the first

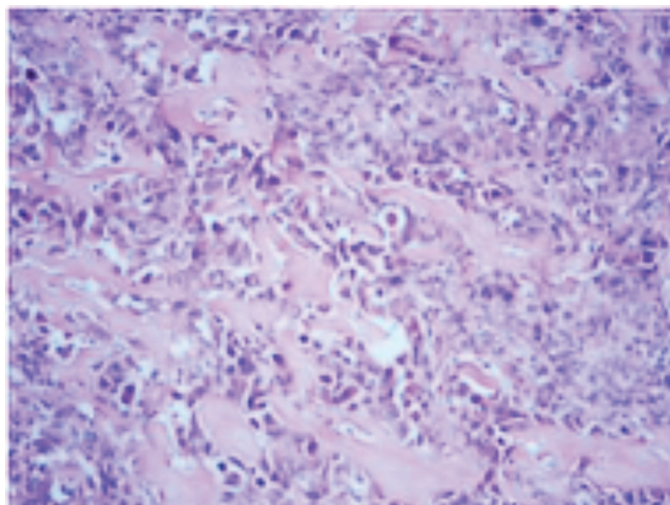


Figure 1. Characteristic features of carcinosarcoma: Osteoid like material

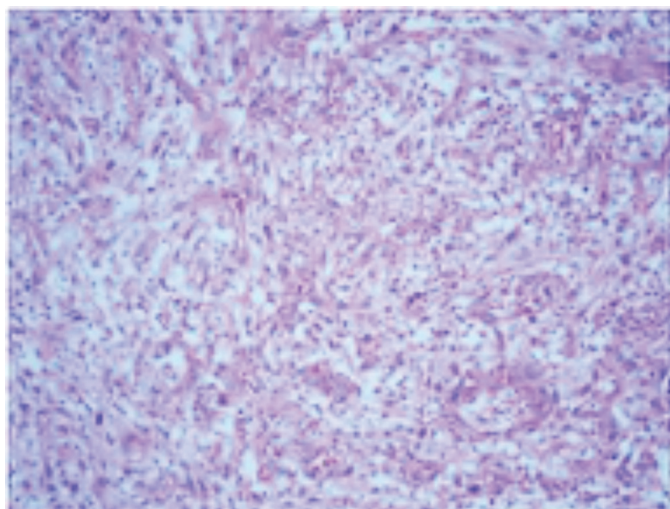


Figure 2. Characteristic features of carcinosarcoma: Spindle bizarre cells

biopsies are acinar adenocarcinoma. It was demonstrated the time for carcinosarcoma development from adenocarcinoma is approximately 3 years as seen in our case (7,8). However, histogenesis has not been fully elucidated (9).

PSA levels are usually within normal range in sarcomas of prostate. Sarcomatous tumor cells are undifferentiated and have no capacity to raise serum PSA levels. Therefore, only a small number of patients have an elevated serum PSA level (10). Our patient had also normal PSA values. This finding suggests that routine digital rectal examination of the prostate should not be ignored in patients under hormonal treatment with normal PSA values.

When the sarcomatoid carcinoma diagnosed, in about 25% of cases have metastasis. Dundore et al. (11) report that the lung was the most frequent site for metastases except lymph nodes. It has remained respectively in the bone and brain. We did not detect metastasis in our case.

According to Weiss and Enzinger et al. (12); radiation therapy, antiandrogen therapy, histologic subtype, necrosis rate, grade of sarcoma are not predictive to estimate overall survival. Only negative surgical margins and the absence of metastasis have a positive effect on survival. If the carcinosarcoma spreads to the whole prostate tissue survival is reported to be about 6 months (13). Radiotherapy, surgery, hormonal therapy or chemotherapy were used in the treatment but the results of treatment were not satisfactory. The survival was found to be 7 months and there were no predictive parameters to detect it (14). In our case, carcinosarcoma was common in the tissue; and even no metastases was seen, the survival was about 5 months.

In conclusion, prostate carcinosarcoma is a very rare and aggressive cancer. There are no standard treatment recommendations for the management of carcinosarcoma of prostate. It should be diagnosed at the stage the surgical treatment is possible. Large-scale researches in the future will be better to recognize the carcinosarcoma and shed light on the most appropriate treatment method. Moreover, since mostly serum PSA levels are normal, digital rectal examination may be the only tool that can provide early diagnosis for prostate carcinosarcoma in patients under hormonal treatment.

Ethics

Informed Consent: Consent form was filled out by the participant.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Y.Ş., K.Ç., Concept: Y.Ş., K.Ç., M.A.K., Design: Y.Ş., K.Ç., M.A.K., Data Collection or Processing: Y.Ş., H.E., Analysis or Interpretation: Y.Ş., K.Ç., A.T., Literature Search: Y.Ş., Writing: Y.Ş., K.Ç.

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. Quay SC, Proppe KH. Carcinosarcoma of the prostate: case report and review of the literature. *J Urol* 1981;125:436-438.

2. Somarelli JA, Boss MK, Epstein JI, et al. Carcinosarcomas: tumors in transition? *Histol Histopathol* 2015;30:673-687.
3. Rogers CG, Parwani A, Tekes A, et al. Carcinosarcoma of the prostate with urothelial and squamous components. *J Urol* 2005;173:439-440.
4. Lauwers GY, Schevchuk M, Armenakas N, Reuter VE. Carcinosarcoma of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1993;17:342-349.
5. Nazeer T, Barada JH, Fisher HA, Ross JS. Prostatic carcinosarcoma: case report and review of literature. *J Urol* 1991;146:1370-1373.
6. Hansel DE, Epstein JI. Sarcomatoid carcinoma of the prostate: a study of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1316-1321.
7. Ray ME, Wojno KJ, Goldstein KJ, et al. Clonality of sarcomatous and carcinomatous elements in sarcomatoid carcinoma of the prostate. *Urology* 2006;67:423e5-423e8.
8. Delahunt B, Eble JN, Nacey JN, Grebe SK. Sarcomatoid carcinoma of the prostate: progression from adenocarcinoma associated with p53 over-expression. *Anticancer Res* 1999;19:4279-4283.
9. Orsatti G, Corgan FJ, Goldberg SA. Carcinosarcoma of urothelial organs: sequential involvement of urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Urology* 1993;41:289-291.
10. Krastanova LJ, Addonizio JC. Carcinosarcoma of prostate. *Urology* 1981;18:85-88.
11. Dundore PA, Cheville JC, Nascimento AG, et al. Carcinosarcoma of the prostate. Report of 21 cases. *Cancer* 1995;76:1035-1042.
12. Weiss SW, Enzinger FM. Malignant fibrous histiocytoma: an analysis of 200 cases. *Cancer* 1978;41:2250-2266.
13. Koleski FC, Turk TM, Wojcik EM, Albala DM. Carcinosarcoma of the prostate. *World J Urol* 1999;17:316-318.
14. Fukawa T, Numata K, Yamanaka M, et al. Prostatic carcinosarcoma: a case report and review of literature. *Int J Urol* 2003;10:108-113.