

ISSN 2147-2122

ÜROONKOLOJİ

bülteni

BULLETIN OF UROONCOLOGY

galenos
yayınevi

ÜROONKOLOJİ
DERNEĞİ - 1999



Eylül/ September

2017

Cilt/Volume

16(3)

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

ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-0784-9926

Editör Yardımcıları / Associate Editor

Dr. Ender Özden

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

E-posta: ozdenme@yahoo.com

ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-3196-4024

Dr. Barış Kuzgunbay

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

E-posta: kuzgunbay33@yahoo.com

ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-0011-9322

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 Ertöy 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. Tefrik 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 Yayinevi 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 Kolkuska

Hatice Balta

Lütfiye Ayhan İrtem

Melis Kuru

Zeynep Altındağ

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 **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: Bizim Basım Limited Şirketi

Litros Yolu 2. Matbaacılar Sitesi ZD1 Topkapı, İstanbul, Türkiye

Phone: +90 (212) 709 75 25

Basım Tarihi/Printing Date: Eylül 2017/September 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 uygulamamaktadır. Yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık da ödenmez.

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

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

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

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

Üroonkoloji Bülteni'nde yayınlanmak amacıyla gönderilen ve Etik Kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve 2016'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. Makale Başvurusu

Yazarlar makale gönderimlerini derginin online makale kabul sistemi üzerinden yaparlar (<http://www.uroonkolojibulteni.com>). Bütün başvurularda Yazarlık Katkıları, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu doldurularak gönderilmelidir. Yazarlar onay formunu doldurarak, makalelerinin telif hakkını Üroonkoloji Bülteni'ne bıraktıklarını, bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışmasına yol açabilecek mali ya da diğer ilişkilerini açıklamalıdır. Tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-gereç firmalarının yapıldığı dipnot olarak bildirilmelidir. Yayına kabul edilmeyen yazılar, sanatsal resimler hariç yazarlara geriye yollanmaz.

Makale gönderimi yapılırken sorumlu yazarın ORCID (Open Researcher ve Contributor ID) numarası belirtilmelidir. <http://orcid.org> adresinden ücretsiz olarak kayıt oluşturabilir.

3. Hakem Değerlendirmesi

Üroonkoloji Bülteni bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yayın organıdır. Editör yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör ve editör yardımcıları ile en az iki danışman (hakem) incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır.

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

4. Yazım Kuralları

Yazar Sorumluluğu

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

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

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

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

Kısaltmalar

Makalede kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş şekilleriyle kullanılmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Örneğin, ilk geçtiği yerde, Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri (KİOMK); biçiminde verilmelidir. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Ölçüm birimleri metrik sisteme uygun olarak verilmeli; örneğin, "mg" olarak yazılmalıdır. Nokta kullanılmamalı; ek alırsa (') ile ayrılmalıdır. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; 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 başvurulduğu belirtilmelidir.

A. Araştırma Makaleleri

Bu yazılar daha önce yayınlanmamış, özgün araştırma verilerinin değerlendirildiği ve aşağıda tanımlanan yazı düzenine tümüyle uygun hazırlanmış yazılardır.

Araştırma yazıları;

- Türkçe ve İngilizce başlık,

- Türkçe ve İngilizce bölümlendirilmiş özet (en fazla 300 kelime olacak şekilde Türkçe; Amaç, Gereç ve Yöntem/Hastalar ve Yöntem, Bulgular, Sonuç ve İngilizce; Objective, Materials and Methods/Patients and Methods, Results, Conclusion başlıkları altında yazılmalıdır. Özet bölümü, "Öz" başlığı ile yazılmalıdır),

- Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler,

- Giriş,

- Gereç ve Yöntem/Hastalar ve Yöntem,

- Bulgular,

- Tartışma,

- Çalışmanın Kısıtlılıkları,

- Sonuç

- Teşekkür (varsa) ve

- Kaynaklar kısımlarından oluşmalıdır.

Araştırma yazılarının ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 3000 kelimeyi, kaynak sayısı 30'u geçmemelidir.

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

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

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

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

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

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

B. Olgu Sunumları

Klinik değerlendirme, tedavi, izlem ya da bir başka açıdan özellik ve bilimsel önem taşıyan, bir ya da birden çok olgunun özelliklerini sunan ve tartışan yazılardır.

Olgu sunumları;

- Türkçe ve İngilizce başlık,

- Türkçe ve İngilizce özetler,

- Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler

- Ana metin (Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümlerini içermelidir),

- Kaynaklar,

- Tablo/şekil/resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Olgu

Yazarlara Bilgi

sunumlarının ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 1500 kelimeyi kaynak sayısı 15'i geçmemelidir.

C. Derleme

Üroonkoloji Bülteni'nde doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanan bilimsel yazılar yayınlanmaktadır. Doğrudan gönderilecek derlemelerin değerlendirme için kabulü editörün takdirinde olup yurtdışındaki yazarlara öncelik verilmektedir. Üroonkoloji Bülteni'nde davet usulü ile yer alacak derleme yazıların konu ve yazar seçimi "Bölüm Editörlüğü" ve "Konuk Editörlük" sistemi esasına göre yapılmaktadır. Bölüm editörleri, Üroonkoloji Derneği Çalışma Grubu Koordinatörleri'nden oluşur. Aynı çalışma gruplarının üyeleri Bülten Danışmanlar Kurulu'nu oluşturmaktadır. Bülten Editörlüğü her sayı için Bölüm Editörleri ile birlikte çalışır. Ayrıca üroonkoloji alanında deneyimli, ulusal veya uluslararası bilim insanları da "Konuk Editör" olarak davet edilebilir. Bölüm ve Konuk Editörleri için yönergeler bülten internet sayfasında mevcuttur (www.uroonkolojibulteni.com).

Derlemeler en fazla üç yazar tarafından yazılmış olmalıdır. Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler içermelidir. Derleme türü makalelerde özet tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı ve 250 kelime ile sınırlı olmalıdır. Şu alt başlıklar bulunacak şekilde bulunmalıdır;

Derlemenin amacı; neden uygun ve iyi seçilmiş bir konu olduğu açıklanmalıdır.

Yeni bulgular; literatürdeki makalelerin kapsadığı temel konular belirtilmelidir.

Sonuç; klinik çalışmalar ve araştırmalara ait çıkarımlar vurgulanmalıdır.

Tam metin dosyası en fazla 3000 kelime olmalı, kaynak sayısı ise 40 adedi geçmemelidir.

Giriş: Derlemenin 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

Dergiyeye 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 verilmemiş kaynakların yazım kuralları için "Ortak kurallar"a başvurulur. Dergi adları Index Medicus'taki biçime göre kısaltılır; burada bulunamayan bir dergi ise, kısaltılmadan yazılır.

Kaynakların ağırlıklı olarak son yıllarda yayımlanmış olanlardan seçilmesi önerilir.

Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur.

Dergi: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması 2011;4:25-27.

Kitap: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Editör A, Editör B, Editör C, eds. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Yayımlanma yeri: Yayınevi; 2011. s. sayfa(lar).

Kaynak yazımı için örnekler:

Dergi Yazıları

Dergi: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Yazar kurum ise: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Ek sayı: Goodman WK, McDougale JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Kitaplar

Kitap yazar(lar)ı kişi ise: Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Kitap yazarı kurum ise: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Kitap bölümü: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. 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. Özellikle olan bir yazıda dörtten daha fazla şekil/tablo olması gerekiyorsa bu durumda yazar, bülten editörlüğüne bunu bildirmelidir. Bütün tablo ve şekillere metin içinde atıf yapılmalıdır.

Her bir tablo ayrı sayfaya basılarak, metin içinde geçtiği sıraya göre numaralandırılır. Her tablonun bir başlığı bulunur ve gerektiğinde (örneğin, tabloda geçen kısaltmalar) tablo altına açıklamaları yazılır. Her bir tablo ana metne başvurma gereği doğurmayacak biçimde anlaşılır olmalıdır.

Daha önce yayımlanmış bir şekil veya tablo kullanılmak istenirse, yazarlardan çizimlerin temin edilmesi ve kaynağın tüm detaylarının bildirilmesi gereklidir. Şekil üretimi için yayınevi izni araştırması yapılacaktır. Şekil ve çizimlerin ilgili izinlerinin alınmasından yazarlar sorumludur.

Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır. İnternet üzerinden çevrimiçi olarak gönderilecek olan şekil, grafik ve tabloların çözünürlükleri en az 300 dpi olmalıdır.

- Şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (piksel boyutu yaklaşık 500x400, 8 cm eninde ve 300 dpi çözünürlükte taranarak) sisteme eklenmelidir. Kullanılan kısaltmalar şekil, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.

7. Yazının Yayına Gönderilmesi

Dergiye gönderilecek tüm yazıların gönderilmeden önce yazım kurallarına uygunluğu mutlaka son bir kez kontrol edilmelidir. Yazılar, www.uroonkolojibulteni.com web sayfasından temin edilebilecek olan "yazar kontrol listesi" tamamlanarak gönderilmelidir. Yazılar, Üroonkoloji Bülteni web sayfası; www.uroonkolojibulteni.org üzerinden çevrimiçi olarak gönderilmelidir. Çevrimiçi sistemin dışında e-posta, normal posta veya faks ile gönderilen yazılar değerlendirme için kabul edilmeyecektir.

Yazışma

Üroonkoloji Bülteni,

Baş Editör, Prof. Dr. Murat Koşan

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

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

E-posta: muratkosan@yahoo.com

Instructions to Author

1. General Information

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

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

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

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

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

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

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.

The ORCID (Open Researcher and Contributor ID) number of the correspondence author should be provided while sending the manuscript. A free registration can create at <http://orcid.org>.

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.

Intructions to Author

B. Case Reports

Case reports should include cases which are rarely seen and different in diagnosis and treatment. Brief descriptions of a previously undocumented disease process, a unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens, and should contribute to our present knowledge.

Content:

- Title

Abstract (limited to 150 words; without structural divisions)

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

Introduction

Case Presentation

Discussion

References

Tables/Figures

Figure Legends

A word count for the original articles (excluding title page, acknowledgments, figure and table legends, and references) should be provided not exceed 1500 words. Number of references should not exceed 15.

C. Review Article

These are manuscripts which are prepared on current subjects by experts who have extensive experience and knowledge of a certain subject and who have achieved a high number of publications and citations. The reviews are usually accepted for the journal with invitation of editorial board. Submitted reviews within the scope of the journal will be taken into consideration by the editors. The content of the manuscript should include the latest achievements of a subject and information and comments that would lead to future studies in that area. Number of authors should be limited to 3.

Content:

- Title

Abstract (maximum 250 words; without structural divisions;

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

Introduction

Main Text

Conclusions

Tables/Figures

Figure Legends

Short Quiz (list 3-5 questions about the context of article as for CME credit. 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

- 70 Extract Fractions with Potential Immunotherapeutic Activity for Bladder Cancer**
Mesane Kanseri için İmmünoterapötik Potansiyele Sahip Mycobacterium Brumae Ekstresi Fraksiyonları
Zeliha Ertürk MD, Esra Büber MD, Haluk Özen MD, Ömür Çelikbıçak MD, Bekir Salih MD, N. Leyla Açıan MD
- 77 Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserinde Doksetaksel Kemoterapisinin Etkinliği: Tek Merkez Deneyimi**
The Efficiency of Docetaxel Chemotherapy on Castration Resistant Prostate Cancer: Single Center Experience
Dr. Evren Süer, Dr. Nurullah Hamidi, Dr. Mehmet İlker Gökçe, Dr. Sümer Baltacı
- 81 The Effect of Sex and Age Differences on Pathology Results in Primary Bladder Cancer Patients**
Primer Mesane Kanseri Tanısı Alan Hastaların Cinsiyet ve Yaş Farklılığının Patolojik Sonuçlara Etkisi
Hakan Türk MD, Sıtkı Ün MD, Batuhan Ergani MD
- 86 Pozitif Cerrahi Sınırın Uzunluğu ve Tümör Derecesinin Prostatektomi Sonrası Biyokimyasal Nükse Etkisi Var mıdır?**
Do Length and Tumor Grades of Positive Surgical Margin Have an Impact on Biochemical Recurrence After Prostatectomy?
Dr. Murat Yavuz Kopal, Dr. Cenk Acar, Dr. Betül Ögüt, Dr. Eda Tokat, Dr. Fatih Bıçaklıoğlu, Dr. İpek Işık Gönül, Dr. Ali Furkan Batur, Dr. Tevfik Sinan Sözen

Derlemeler / Reviews

- 92 İnsan Papilloma Virüsü ve Mesane Kanseri İlişkisi**
Relationship Between Human Papilloma Virus and Bladder Cancer
Dr. Osman İnci, Dr. Ebru Taştekin, Dr. Hakan Akdere
- 95 Prostat Kanserinde; Üriner, Serum ve Doku Biyomarkerlerinde Yeni Gelişmeler Nelerdir?**
What are the New Developments in Urinary, Serum and Tissue Biomarkers in Prostate Cancer?
Dr. Hayrettin Şahin, Dr. Mehmet Çetinkaya, Dr. Hasan Deliktaş

Olgu Sunumları / Case Reports

- 101 A Rare Presentation of Germ Cell Neoplasia: Persistent Müllerian Duct Syndrome**
Germ Hücreli Neoplazinin Nadir Bir Prezantasyonu: Persistan Müllerian Kanal Sendromu
Alp Tuna Bektaş MD, Muhammet İrfan Dönmez MD, Çisnel Aydın MD, Dilek Ertay Baydar MD, Mustafa Sertaç Yazıcı MD, Ali Ergen MD, Bülent Akdoğan MD
- 105 Primer Adrenal Lenfoma: Olgu Sunumu**
Primary Adrenal Lymphoma: A Case Report
Dr. İlke Onur Kazaz, Dr. Ayhan Arslan, Dr. Nergiz Erkut, Dr. Ömer Kutlu

Editörden / Editorial

Üroonkoloji Bülteni'nin Değerli Okuyucuları ve Değerli Meslektaşlarım,

Bültenimizin 2017 yılına ait üçüncü sayısında, editör yardımcısı arkadaşlarım Dr. Ender Özden ve Dr. Barış Kuzgunbay'ın gayret ve katkılarıyla ilginizi çekeceğini düşündüğümüz derleme, araştırma makaleleri ve olgu sunumları bulunmaktadır.

Bültenimizin akademik atama ve yükseltme kriterleri yönünden araştırmacılara katkı sağlayacak önemli yurt içi ve yurt dışı indekslerde taranması konusunda gerek yönetim kurulumuzun gerekse önceki editörlerimizin değerli katkıları ile ciddi yol alındığı bir süreçteyiz. Bu konuda üroloji ve üroonkoloji camiasının çok değerli desteği alınmış olup, giderek artmaktadır. Özellikle ulusal yayınlarımızın değerlendirilmesi konusunda başta, TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini olmak üzere çeşitli indekslerde taranan bir dergi olması bu desteğin en önemli göstergelerindedir. Uluslararası önemli indeksler yönünden gayretlerimiz de sürmektedir.

Bu sayıda, derlemeleriyle, olgu sunumları ve araştırmalarıyla bilgi birikimlerini bizlerle paylaşan değerli araştırmacılara ve saygıdeğer hocalarımıza editörler kurulu adına çok teşekkür ediyorum.

Araştırma makaleleri ve ilginç olgu sunumlarını kabul etmeye yeni sayılarımızda da devam edeceğiz. Özellikle akademik çalışmalarını değerlendirmek isteyen araştırmacılarımızın bültenimizi tercih etmesi bizi gururlandırmaktadır. Bu bağlamda, önemli indekslerde taranma konusunda gayretlerimiz devam edecektir. Üroonkoloji Derneği Yönetim Kurulu'nun, tüm üroloji ve üroonkoloji camiasının değerli desteği ve özverili gayreti temel dayanağımız olmaya devam etmektedir.

**Saygılarımla,
Dr. Murat Koşan**



***Mycobacterium Brumae* Extract Fractions with Potential Immunotherapeutic Activity for Bladder Cancer**

Mesane Kanseri için İmmünoterapötik Potansiyele Sahip *Mycobacterium Brumae* Ekstresi Fraksiyonları

Zeliha Ertürk¹, Esra Büber¹, Haluk Özen MD², Ömür Çelikbıçak³, Bekir Salih³, N. Leyla Açıan¹

¹Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Ankara, Turkey

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

³Hacettepe University Faculty of Science, Department of Chemistry, Ankara, Turkey

Abstract

Objective: Immunotherapy with intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) application is a gold standard treatment for high risk non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC), despite its local and systemic side effects. We aimed to develop less toxic and more powerful therapeutic agents for the treatment of bladder cancer than live strain.

Materials and Methods: Non-pathogenic *Mycobacterium brumae* strains resembling BCG in immunostimulating and cytotoxic activities were used. The bacteria were sonicated after heat treatment. Samples prepared by aqueous solution and acetone were subjected to high performance liquid chromatography on reverse phase and strong ion exchange columns. Tumour necrosis factor- α (TNF- α) stimulating activities and the matrix-assisted laser desorption/ionization-mass spectrometry findings of the samples were analysed.

Results: As a result, it was revealed that two components, m/z ratios around 1800 and another around m/z 3600 could be responsible for TNF- α stimulating activity.

Conclusion: These components have a potential to develop of new agents for NMIBC treatment.

Keywords: *Mycobacterium brumae*, non-muscle invasive bladder cancer, high performance liquid chromatography, matrix-assisted laser desorption/ionization-mass spectrometry, tumour necrosis factor- α

Öz

Amaç: Lokal ve sistemik yan etkilerine rağmen, yüksek riskli kasa invaziv olmayan mesane kanserinde (KİOMK) Bacillus Calmette-Guérin (BCG) uygulanması altın standart tedavidir. Biz mesane kanseri tedavisi için canlı suşlar yerine daha az toksik ve daha güçlü terapötik ajanlar geliştirmeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: İmmünotestimulan ve sitotoksik aktiviteleri BCG ile benzerlik gösteren patojen olmayan *Mycobacterium brumae* suşu kullanıldı. Bakteriler ısı muamelesinden sonra sonike edildi. Sulu çözeltiyle ve asetonla ekstre edilerek hazırlanmış örnekler ters faz ve kuvvetli iyon değiştirici kolonlar kullanılarak yüksek performanslı sıvı kromatografisi uygulandı. Örneklerin tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) uyarıcı aktiviteleri ve matriks-yardımlı lazer desorpsiyon-iyonlaştırmalı-kütle spektrometri çıktıları incelendi.

Bulgular: Sonuç olarak, m/z oranları 1800 ve 3600 dolayındaki iki bileşenin TNF- α uyarıcı aktiviteden sorumlu olabileceği ortaya çıkarıldı.

Sonuç: Bu bileşenler KİOMK tedavisi için yeni ajanlar geliştirme potansiyeline sahiptir.

Anahtar Kelimeler: *Mycobacterium brumae*, kasa invaziv olmayan mesane kanseri, yüksek performanslı sıvı kromatografisi, matriks-yardımlı lazer desorpsiyon-iyonlaştırmalı kütle spektrometri, tümör nekroz faktörü- α

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: N. Leyla Açıan MD, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Ankara, Turkey

Phone: +90 312 305 16 52 **E-mail:** nleylaacan@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-9407-4614

Received/Geliş Tarihi: 08.08.2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 16.09.2017

This study was presented in Advances in Laboratory Medicine and Pathobiology, on June 16-19, 2017, at Santorini, Greece as an oral presentation by N. Leyla Açıan and the abstract was published in the abstract book of the conference.

Introduction

Bladder cancer is the fourth most common cancer among men, and the 14th most common type among women (1). Non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) (which makes up 80% of the disease) has a low mortality rate, but a high recurrence rate (up to 70%) which requires attention with novel therapies. Immunotherapy with intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) application is a gold standard treatment for certain high risk NMIBC. International Bladder Cancer Group recommends this therapy for intermediate and high risk diseases (2,3,4,5). For high risk disease it is recommended to continue intravesical immunotherapy for 1-3 years (2,6).

It seems that mycobacteria stimulate the Toll-like receptors at the target cells to cause secretion of tumour necrosis factor- α (TNF- α) and several other cytokines. Antitumoural effects started by BCG include the interaction of several soluble and cellular immune system regulators, eventually destroying the tumour cells by an indirect immune cytotoxic action (7,8).

Although immunotherapy with BCG is an effective method, it has several local and systemic side effects such as cystitis, haematuria, lung infection, liver toxicity and sepsis (9) and protracted (maintenance) therapy period potentiates the risk of the side effects.

Research has been carried on to find less toxic and more potent immunotherapeutic agents. *Mycobacterium phlei* was found to be a promising strain for this purpose (10,11,12). It is shown that cell wall extracts of *M. phlei* (10,12) and *Mycobacterium smegmatis* (13) rich in proteins had immunostimulating activity. Our group searched the TNF- α stimulating activities of the cell wall extracts of 88 mycobacterium strains and found out that there are some more candidates for the treatment of bladder cancer (14). *Mycobacterium brumae* was among these strains. It is a non-pathogenic, rapid growing mycobacterium strain and the cell wall extract of which was as efficient as that of BCG for TNF- α stimulating activity. Its cytotoxic activity for human bladder cells measured by MTT test was found to be comparable to that of *M. phlei* (15). Recently, it was reported that *in vivo* antitumour activities of BCG and *M. brumae* were similar in tumour bearing mice (16).

It was previously reported that autoclaved BCG had no effect on tumour growth (17), but we obtained significant immunostimulating activity with heat treated *M. phlei* (12) and *M. brumae* (14) extracts although less efficient when compared to live bacteria. Recently, antitumour effect was also observed with gamma irradiated *M. brumae* cells although less efficiently (18). *M. brumae* is reported to be non-pathogenic for humans, but inactivated cells diminish the risk of inflammation completely. Therefore, it was of interest to fractionate the *M. brumae* cell wall extract by high performance liquid chromatography (HPLC) and try to determine the fractions responsible of the TNF- α stimulating activity.

Materials and Methods

Materials

M. brumae (ATCC 51384) cells were obtained from Salubris A.Ş., Turkey. Human monocyte cells (THP-1) were obtained from the

Foot and Mouth Disease Institute, Cell and Virus Bank (HÜKÜK), Ankara, Turkey. Middlebrook 7H9 broth was from Difco, USA; ELISA plates and cell culture plates were from NUNC A/S, Denmark; TNF- α ELISA kits (KHC3011) were from BioSource (Invitrogen, USA). Löwenstein-Jensen culture media was from Salubris A.Ş., Turkey. Penicillin, streptomycin and RPMI-1640 medium were from Gibco (Gaithersburg, Maryland, USA). All the other chemicals were analytical grade.

Growth of *Mycobacteria*

M. brumae was grown as previously described (14). The cells were inoculated into Löwenstein-Jensen culture media supplemented with 10% oleic acid-albumin-dextrose complex and incubated at 37 °C. When colonies were visible, they were transferred into Middlebrook 7H9 broth culture media containing 0.2% glycerol; incubated in a rotary shaking incubator (Nüve, Turkey) at 37 °C for 1 week. The purity of the culture was checked with acid-fast staining.

Preparation of the Samples

M. brumae cell wall extracts were prepared with some modifications of the previous method (14). Cells were harvested by centrifugation at 1000 x g, washed twice with 50 mM potassium phosphate buffer, pH 7.4. The pellet was suspended in two volumes of the same phosphate buffer. The suspension was incubated at 95 °C for 10 minutes, sonicated for 2 min (at 40% amplitude, Sonics Vibra Cell VCX 750, USA), centrifuged for 20 minutes at 27000 x g. The supernatant was concentrated at rotary evaporator (BUCHI R210, Swiss), dissolved in 50 mM potassium phosphate buffer, pH 7.4, and filtered through a filter with 0.45 mm mesh. This procedure for cell wall preparation did not disrupt the cell membrane as observed by microscopy. UV absorption spectra did not indicate the presence of DNA either.

Treatment of Monocytic Cell Lines with Mycobacterial Extracts

The monocytic cell line THP-1 was cultured in a humidified atmosphere of 5% CO₂ at 37 °C as previously described (14). The culture medium was RPMI-1640 containing heat-inactivated foetal calf serum (10%), penicillin (100 U/mL) and streptomycin (100 µg/mL). 500000 cells/mL/well were dispensed in 24-well microtiter plates in the same medium. Cells were incubated with 200 nm of phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA)/mL for 48 h at 37 °C. PMA-treated THP-1 cells were treated with mycobacterial extracts (5 µg sugar/mL). After 48 h of incubation, the culture supernatants of THP-1 cells were collected, centrifuged at 13000 x g and stored at -80 °C until used. Lipopolysaccharide was used as positive, and dilution buffer was used as negative control (19). Sugar content of the samples were measured by phenol sulphuric acid method with glucose as standard (20).

Measurement of Tumour Necrosis Factor- α Activity

ELISA for TNF- α was performed according to the manufacturer's instructions (Biosource, Invitrogen, USA). 50 µL of standard diluent buffer was added to the wells containing cell culture samples and 100 µl of the standard diluent buffer were added

to blank wells. 100 µL of standards, samples or controls were included to the appropriate microtiter wells. The plates were incubated for 2 hours at room temperature. Solution from wells was discarded and wells were washed 4 times. 100 µL of biotinylated anti-TNF-α solution was pipetted into each well except the chromogen blank(s), and mixed. The plates were incubated for 1 hour at room temperature. The solution was discarded and the wells were washed 4 times. 100 µL streptavidin-horseradish peroxidase working solution was added to each well except the chromogen blanks. The plates were incubated for 30 minutes at room temperature. The solution was discarded and the wells were washed 4 times. 100 µL of stabilized chromogen was added to each well. The plate was incubated for 30 minutes at room temperature in the dark. 100 µL of stop solution was added to each well. The measurements were done in triplicate. Absorbances were measured at 450 nm using Spectra Max M2 microplate reader (Molecular Devices; Canada) (19).

High Performance Liquid Chromatography Fractionation

HPLC separation of the samples were done with reverse phase chromatography on Shimadzu, semi-quantitative system, using C18 (Teknokroma Europa Peptide 120 C18 5 µm 25x0.7 cm) and strong cation exchange (SCX) (Teknokroma, Tracer Extrasil SCX 5 µm 25x0.7 cm) columns.

Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Mass Spectrometry

Alpha-cyano-4-hydroxycinnamic acid matrix (α-CHCA) was prepared in acetonitrile/water/trifluoroacetic acid (TFA) mixture (1:1:0.001, v/v/v). All the samples were mixed with the α-CHCA matrix solution at 1:10 (v/v) ratio by gentle stirring with a vortex mixer. A 1.0 µL portion of all the final solutions was directly spotted onto the matrix-assisted laser desorption/ionization (MALDI) sample target and dried at room temperature before analysis. MALDI-mass spectrometry (MALDI-MS) analyses of the samples were carried out in positive ion mode using a MALDI-time-of-flight-MS (MALDI-TOF-MS) (Applied Biosystems Voyager DE PRO, USA) with delayed extraction. Ions, formed by a pulsed UV laser beam (N₂ laser, λ=337 nm) at around 10⁻⁷ Torr, were accelerated with a 23 kV electrical potential. All spectra were the average of 50 shots and internally calibrated (21).

Statistical Analysis

ELISA results are presented as mean ± standard deviation. Statistical comparisons were made by Mann-Whitney U test. Statistical significance was assumed as p<0.05.

Results

Separation of the Cell Wall Extracts by Column Chromatography

Figure 1 shows the outline of the several chromatographic steps applied to the sample. Initially 500 µL of cell wall extract was applied to the C18 column. For the elution, water with 0.1%

TFA was applied with a flow rate of 0.9 mL/min for the first 50 minutes and after 50th minute elution was continued with 30% acetonitrile with a flow rate of 2 mL/min. Three peaks (C1 at 15-19 min, C2 at 19-22 min, and C3 at 70-80 min) were obtained by this procedure. The peaks were collected and evaporated separately and 500 µL of each were applied to SCX columns with a flow rate of 2 mL/min. Mobile phase was 5 mM potassium phosphate buffer, pH 3, containing 25% acetonitrile. Gradient elution was achieved by the same buffer containing 0.5 M NaCl. Sample C1 yielded 2 peaks (C1S1 at 5-10 min and C1S2 at 10-16 min). Sample C2 yielded 3 peaks (C2S1 at 7-10 min, C2S2 at 10-22 min and C2S3 at 22-30 min).

Sample C3 did not give a good resolution on SCX column. Eluates obtained between 3-14 min (C3S1), 14-25 min (C3S2) and 58-74 min (C3S3) were combined separately, dialysed, evaporated and each were applied onto C18 columns. On C18 column, C3S1 and C3S2 each yielded two peaks (C3S1C1 at 2-4 min, C3S1C2 at 4-6 min; C3S2C1 at 4-5 min, C3S2C2 at 5-6 min); and C3S3 yielded three peaks (C3S3C1 at 9-11 min, C3S3C2 at 11-13 min, and C3S3C3 at 40-52 min). Sample sizes of C3S1 and C3S3 were 500 µL and sample size of C3S2 was 1 mL. For these three separations, flow rates were 3 mL/min, mobile phase was water containing 0.1% TFA for the first 15 min and later, 30% acetonitrile.

Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Mass Spectrometry Profiles and Immunostimulating Activities of the Samples

MALDI-MS profiles of the cell wall extract and the samples obtained from the chromatography steps are at Figure 2. Table 1 summarizes the results of TNF-α stimulating activities of the samples and the notable MALDI-MS signals. All the samples contained several signals between m/z 1000-10000. Since protein content of some of the fractions were very low, sample volumes were calculated on the basis of sugar contents of the samples.

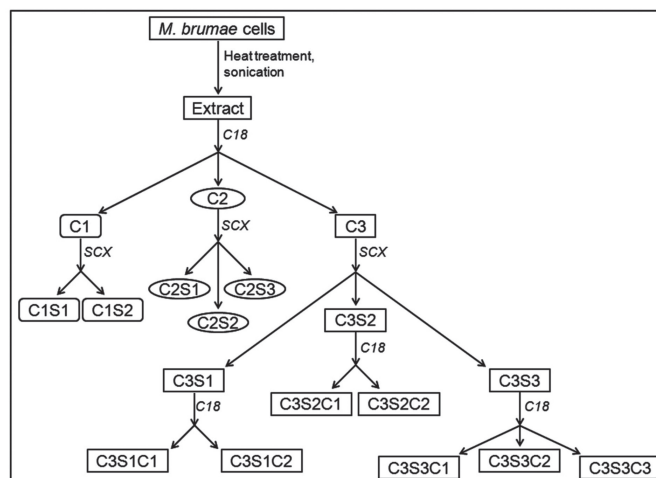


Figure 1. Diagram of the fractionation of the *Mycobacterium brumae* cell wall extract

TNF- α stimulating activity values of the cell wall extract and all the other fractions were comparable to each other except for C1S2 which had no activity at all and C2S1 which had very low activity. It is observed from the MALDI-MS spectra of Figure 2B that the fractions derived from peaks C1 and C2 show very weak signals between 1000-10000 range. The peaks derived from C3 had significantly higher immunostimulating activities as compared to the whole cell wall extract except for C3S2C1 and C3S3C3. The activities of these two peaks are comparable to the whole cell wall extract. The highest TNF- α stimulating activity was observed with the sample C3S3C1. This sample was rather pure and its main signal was at m/z 3660. Almost all the fractions derived from C3 had this MALDI-MS signal as the base signal, and most of them had significantly high immunostimulating activities as compared to the whole cell wall extract. The second signal of C3S3C1 with m/z 1830 had half the m/z ratio of the base signal, and it appeared only in the spectrum of C3S2C1 in addition to C3S3C1. The third signal in

the spectrum of C3S3C1 was rather a minor signal at around m/z 1290. Since the signal around m/z 1290 also appeared in the samples which had very low or no immunostimulating activity (C1S2 and C2S1), it is concluded that the component which has m/z ratio around 1290 does not contribute to the immunostimulating activity. From the spectra of all the samples it is concluded that the signals around 1800 Da and 3600 Da are responsible of the immunostimulating activity.

Discussion

In search for an alternative for BCG for the treatment of bladder carcinoma, we previously tested the immunostimulating activities of several mycobacteria strains and found out that some non-pathogenic strains can be candidates for the immunotherapy (13). Cytotoxic activities of these strains against human bladder tumour cells were formerly measured by MTT test (15) and found out that IC50 value for *M. brumae* was comparable to that of *M. phlei* which was another strain that can be used in bladder tumour treatment (10).

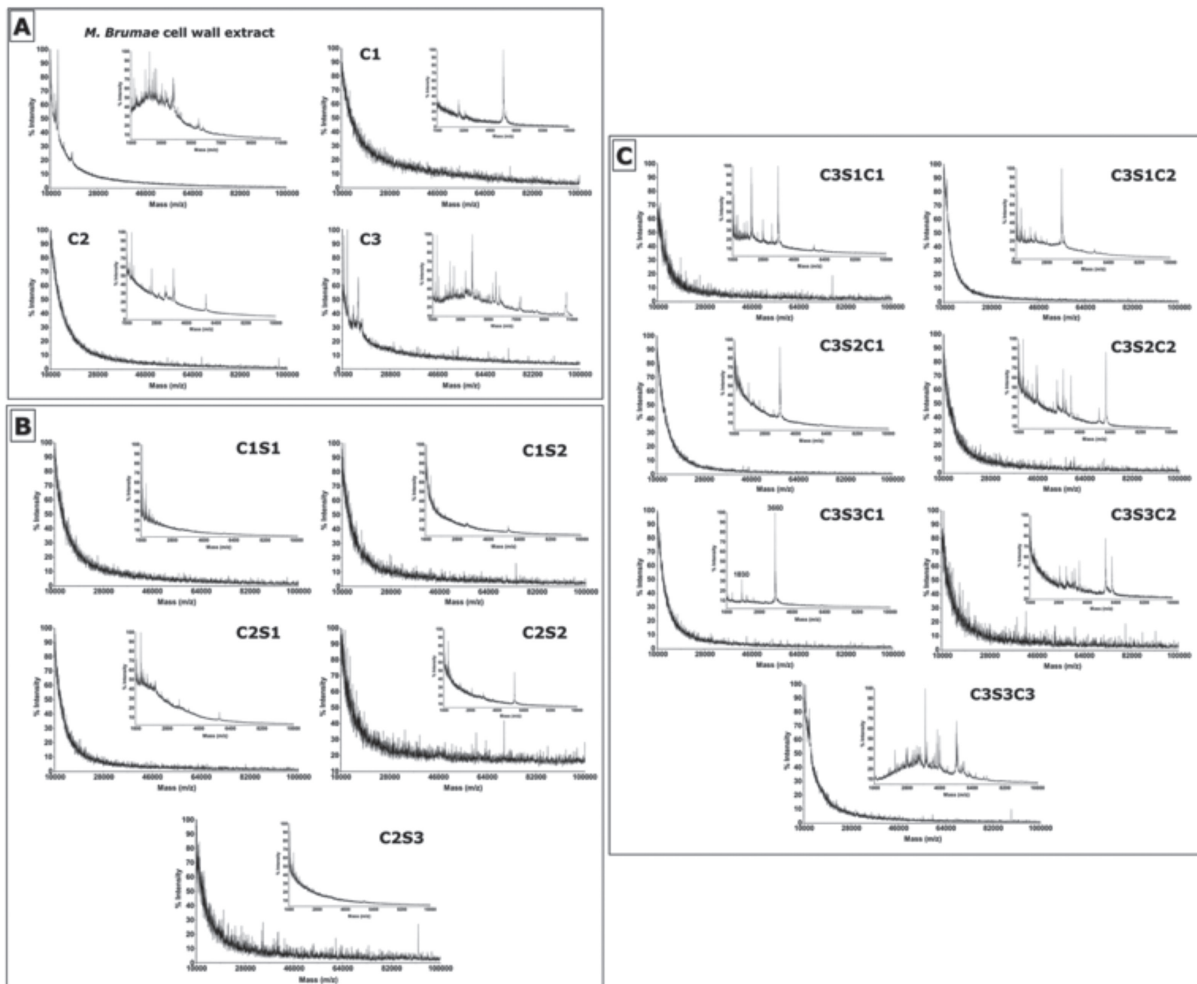


Figure 2. a) Matrix-assisted laser desorption/ionization-mass spectrometry (MALDI-MS) spectra of *Mycobacterium brumae* cell wall extract and C18 fractions (C1, C2, C3), b) MALDI-MS spectra of strong cation exchange fractions of C1 (C1S1, C1S2) and C2 (C2S1, C2S2, C2S3), c) MALDI-MS spectra of C3S1C1, C3S1C2, C3S2C1, C3S2C2, C3S3C1, C3S3C2, C3S3C3

Table 1. Tumour necrosis factor- α stimulating activities and the matrix-assisted laser desorption/ionization-mass spectrometry signals of the samples*			
Samples	Sugar conc. (mg/mL)	TNF- α stimulating activity (pg/5 μ g sugar)	Nominal mass of matrix-assisted laser desorption/ionization-mass spectrometry signals
Cell wall extract	15.26	105 \pm 19	1180, 2230, 2410, 2600, 3800, 3860, 10200, 10590, 12250, 12900
C1	3.82	96 \pm 36	3000, 5770
C2	3.45	134 \pm 47	1290, 2506, 3820, 5770
C3	2.96	70 \pm 10	1290, 2230, 2510, 3340, 3820, 5290, 5510, 7280, 12900, 16900
C1S1	2.40	102 \pm 27	1010, 1079, 1290
C1S2	1.02	0**	1080, 1290
C2S1	1.38	20 \pm 16**	1290, 1420, 2130, 3480, 5770
C2S2	1.74	156 \pm 56	1290, 5770
C2S3	0.31	130 \pm 16	1010, 1290
C3S1C1	0.12	178 \pm 13***	1080, 2090, 2110, 2125, 3660, 3670
C3S1C2	0.55	235 \pm 40***	1080, 1290, 3660, 3670
C3S2C1	0.54	130 \pm 27	1000, 1830, 3660, 3670
C3S2C2	0.04	228 \pm 26***	1080, 1290, 2090, 3300, 3660, 4120, 6180
C3S3C1	0.07	471 \pm 114***	1290, 1830, 3660
C3S3C2	0.12	196 \pm 23***	1080, 2890, 3820, 4120, 5770, 6180
C3S3C3	0.23	137 \pm 38	2130, 3800, 3900, 4470, 4590, 5530, 5580

*Negative control yielded zero absorbance and 1 μ g/mL lipopolysaccharide yielded an absorbance comparable to C3S3C1, **Significantly lower than cell wall extract, p<0.05, ***Significantly higher than cell wall extract, p<0.05

In our former experiments with stepwise fractionation of the mycobacteria cells, we observed that the immunostimulating activity was mainly in the cell wall. Microscopic examination and the spectrophotometric measurements showed no nucleic acid involvement in the active fragments. Since whole cell extracts and the cell wall extracts yielded similar results, in the screening experiments with 88 strains, whole cell extract was preferred.

Since some of the samples had very low protein content for quantification, and since cell wall is rich in glycans (22), instead of protein content, sugar content of the samples were used for the standardization of the contents in each sample. Phenol sulphuric acid method (20) applied to microplates was used for the determination of the sugar content. Glucose and galactose gave similar standard curves and glucose was selected as standard.

The structures responsible for the observed activity are water soluble. In preliminary experiments, when the sample was extracted with acetone, the immunostimulating activity had reduced substantially and the signal around m/z 1800 was diminished.

In a previous study, Wang et al. (23) obtained 60-90 kDa glycans with anti-tumour activity from *Mycobacterium bovis* which are "heat resistant and not soluble in ethanol and

acetone" (23). In our previous studies with *M. phlei*, we also obtained water soluble structures of m/z 3808, 9207, 11533, 12460 and 21587 which were able to stimulate cytokine activation (12). The signal at m/z 1830 reported here for *M. brumae*, which was also soluble in aqueous medium and not extractable with acetone seem to be among the structures responsible of TNF- α stimulation. Our results are in accordance with our previous findings (14) and with the findings of Wang et al. (23). Molecular mass differences observed may be due to the strain differences or the differences in the extraction procedures applied. On the other hand, our findings are not in accordance with Chin et al. (24) who found out that an extract rich in DNA was responsible of the immunostimulating activity. Spectroscopic studies of our samples did not indicate the presence of nucleic acids.

Cancer immunotherapy is one of the major breakthroughs of cancer treatment of the last years. Agents that activate the immune system, vaccines and the immune checkpoint inhibitors are under intensive investigation. Several phase I and II studies are under way and some agents are approved by the Food and Drug Administration. Some of the reviews about this subject are found at (25,26,27). Although whole mycobacteria cells can be instilled only to bladder and can be used for the treatment of NMIBC, adjuvants prepared can be used through

other routes; and they may be used for treatment of some cancers other than NMIBC in the future.

Study Limitations

This work focused on the detection of the *M. brumae* cell wall fractions with potential immunotherapeutic activities for NMIBC. The next part of the work is addressed to whole proteomics studies in order to identify the structures which show TNF- α stimulating activity. *In vivo* effects of these structures on animal models will also be a subject of a further study. These points make up the limitations of the study.

Conclusion

In this work, immunotherapeutic activities of the *M. brumae* cell wall fraction were examined and the masses of glycopeptides and glycoproteins were screened using MALDI-TOF-MS. In conclusion, a water soluble fraction with nominal molecular masses around 1800 Da and 3600 Da obtained from the cell wall extracts of *M. brumae* contained TNF- α stimulating activities. These fractions were obtained repeatedly in different sets of experiments. The structures obtained have a potential for the development of new agents for the immunotherapy of NMIBC.

Acknowledgements

The authors express their thanks to Mr. İrfan Atmaca from Hacettepe University Department of Medical Microbiology, for technical assistance in the growth of the mycobacteria. This part of the project is the MSc thesis of Zeliha Ertürk.

Ethics

Ethics Committee Approval: Approval is not required.

Informed Consent: Informed consent is not required.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Design: H.Ö., N.L.A., Experiments: Z.E., E.B., Ö.Ç., Interpretation of MALDI-TOF-MS results: B.S., Literature Search: Z.E., E.B., H.Ö., Ö.Ç., B.S., N.L.A., Writing: N.L.A.

Conflict of Interest: Zeliha Ertürk received scholarship, Esra Büber, Haluk Özen and N. Leyla Açıkan received honorarium, N. Leyla Açıkan received travel grant from TÜBİTAK. The authors Zeliha Ertürk, Esra Büber, Haluk Özen and N. Leyla Açıkan have a patent on "*Mycobacterium brumae* cell wall extracts that can be used in therapy of superficial bladder cancer" with application no: TR 2011/001874.

Financial Disclosure: This study is the part of the project supported by Hacettepe University Research Unit under grant (HUBAB 03G31) and the Ministry of Industry and Trade through the Scientific and Technical Research Council of Turkey (TÜBİTAK) under grant (SBAG-SANTEZ-5-105S361). *M. brumae* (ATCC 51384) cells were obtained from Salubris A.Ş., Turkey.

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30.
2. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011;59:997-1008.
3. Brausi M, Witjes JA, Lamm D, et al. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. *J Urol* 2011;186:2158-2167.
4. Burger M, Oosterlinck W, Konety B, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013;63:36-44.
5. Witjes JA, Palou J, Soloway M, et al. Current clinical practice gaps in the treatment of intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) with emphasis on the use of bacillus Calmette-Guérin (BCG): results of an international individual patient data survey (IPDS). *BJU Int* 2013;112:742-750.
6. Brausi M, Olaru V. Management of high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Minerva Urol Nefrol* 2012;64:255-260.
7. Bishay JH, Park ES, Hemstreet GP. Intravesical immunotherapy: BCG. In: Lokeshwar VB, Merseburger AS, Hautmann SH, editors. *Bladder Tumors: Molecular Aspects and Clinical Management*, Cancer Drug Discovery and Development. Humana Press; 2011. p. 271-295.
8. Büber E, Keskin S, Açıkan NL. Importance of mycobacteria in treatment of bladder tumor. *Bull Urooncol* 2012;11:41-45.
9. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63:462-472.
10. Filion, MC, Lépicier P, Morales A, et al. *Mycobacterium phlei* cell wall complex directly induces apoptosis in human bladder cancer cells. *Br J Cancer* 1999;79:229-235.
11. Morales A, Chin JL, Ramsey EW. Mycobacterial cell wall extract for treatment of carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 2001;166:1633-1637.
12. Orhan B, Büber E, Keskin MS, et al. Therapeutic effects of *Mycobacterium phlei* cell wall extracts. *Turk J Med Sci* 2012;42:193-199.
13. Keskin MS. *M. phlei*, *M. smegmatis*: the antitumoral effects of nonpathogen mycobacteria species, Hacettepe University, Ankara, Turkey: 2004.
14. Yuksel ZS, Büber E, Kocagoz T, et al. Mycobacterial strains that stimulate the immune system most efficiently as candidates for the treatment of bladder cancer. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2011;20:24-28.
15. Ertürk Z. Separation of mycobacterial cell wall extracts with HPLC responsible for therapy of bladder cancer, Hacettepe University, Ankara, Turkey: 2011.
16. Noguera-Ortega E, Secanella-Fandos S, Eraña H, et al. Nonpathogenic *Mycobacterium brumae* Inhibits Bladder Cancer Growth In Vitro, Ex Vivo, and In Vivo. *Eur Urol Focus* 2016;2:67-76.
17. Günther JH, Frambach M, Deinert I, et al. Effects of acetylic salicylic acid and pentoxifylline on the efficacy of intravesical BCG therapy in orthotopic murine bladder cancer (MB49). *J Urol* 1999;161:1702-1706.
18. Noguera-Ortega E, Rabanal RM, Secanella-Fandos S, et al. γ Irradiated Mycobacteria Enhance Survival in Bladder Tumor Bearing Mice Although Less Efficaciously than Live Mycobacteria. *J Urol* 2016;195:198-205.

19. Oliveira MM, Charlab R, Pessolani MC. Mycobacterium bovis BCG but not Mycobacterium leprae induces TNF-alpha secretion in human monocytic THP-1 cells. Mem Inst Oswaldo Cruz 2001;96:973-978.
20. Dubois M, Gilles KA, Hamilton JK, et al. Colorimetric method for determination of sugars and related substances. Anal Chem 1956;28:350-356.
21. Vorm O, Roepstorff P, Mann M. Improved Resolution and Very High Sensitivity in MALDI TOF of Matrix Surfaces Made by Fast Evaporation. Anal Chem 1994;66:3281-3287.
22. Chatterjee D. The mycobacterial cell wall: structure, biosynthesis and sites of drug action. Curr Opin Chem Biol 1997;1:579-588.
23. Wang R, Klegerman ME, Marsden I, et al. An anti-neoplastic glycan isolated from Mycobacterium bovis (BCG vaccine). Biochem J 1995;311:867-872.
24. Chin JL, Kadhim SA, Batislam E, et al. Mycobacterium cell wall: an alternative to intravesical bacillus Calmette Guerin (BCG) therapy in orthotopic murine bladder cancer. J Urol 1996;156:1189-1193.
25. Chen L, Yu J. Modulation of Toll-like receptor signaling in innate immunity by natural products. Int Immunopharmacol 2016;37:65-70.
26. Lynch D, Murphy A. The emerging role of immunotherapy in colorectal cancer. Ann Transl Med 2016;4:305.
27. Donin NM, Lenis AT, Holden S, et al. Immunotherapy for the Treatment of Urothelial Carcinoma. J Urol 2017;197:14-22.



Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserinde Doksetaksel Kemoterapisinin Etkinliği: Tek Merkez Deneyimi

The Efficiency of Docetaxel Chemotherapy on Castration Resistant Prostate Cancer: Singe Center Experience

Dr. Evren Süer¹, Dr. Nurullah Hamidi², Dr. Mehmet İlker Gökçe¹, Dr. Sümer Baltacı¹

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

²Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Prostat kanseri (PK) dünya genelinde en sık görülen ikinci kanser tipidir. PK'den ölüm; genellikle kastrasyona dirençli PK (KDPK) gelişimine bağlıdır. Bu hastalarda ana tedavi seçeneği dosetaksel bazlı tedavidir (DBT). Bu çalışmada kliniğimizin retrospektif serisini sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2004-Aralık 2015 tarihleri arasında kliniğimizde DBT alan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamıza histolojik PK tanısı olan, klinik ve radyolojik metastazı bulunan ve Avrupa Üroloji Derneği KDPK kriterlerine uyan toplamda 162 hasta dahil edildi. DBT; 3 haftalık periyotlarda bir gün ve 75 mg/m² dozunda verildi. Prostat spesifik antijen (PSA) cevabı; kemoterapinin verildiği ilk günkü PSA düzeyinden %50 ve daha üzeri düşüş olması olarak değerlendirildi. Ek olarak genel sağkalım da değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların çoğu yüksek evre ve yüksek Gleason derecesine sahip PK'li hastalar idi. Hastaların %76'sı primer metastatik idi. İki yıllık genel sağkalım oranı %18,5, ortalama sağkalım süresi ise 15,2 ay idi. Hastaların %59,2'sinde PSA cevabının alındığı belirlendi. Çok değişkenli analizde, KDPK gelişim süresinin genel sağkalım ve PSA cevabını etkileyen bağımsız prognostik faktör olduğu belirlendi.

Sonuç: DBT uzun süreli ve başarılı sonuçlarıyla halen KDPK hastalarında ana tedavi seçeneğidir.

Anahtar Kelimeler: Doksetaksel, prognoz, prostat kanseri, sağkalım

Abstract

Objective: Prostate cancer (PCa) is the second most commonly seen cancer type worldwide. Mortality due to PCa is mostly linked to the development of castration resistant PCa (CRPC). In these patients, the main treatment option is docetaxel based chemotherapy (DBC). In this study, we aimed to present our retrospective series.

Materials and Methods: We retrospectively evaluated the patients who received DBC in our clinic between January 2004 and December 2015. Totally 162 patients who are histopathologically diagnosed with PCa, clinically and radiographically demonstrated metastasis and fit to European Association of Urology CRPC criteria were included to the study. DBC was given for one day for a 3-week period, with a dose of 75 mg/m². Prostate specific antigen (PSA) response is evaluated for ≥50% decrease in the PSA level measured at the first day of the chemotherapy. Additionally, overall survival is evaluated.

Results: The majority of the patients had high stage and high Gleason score PCa. Of them totally 76% were a primary metastatic. Two-year overall survival was 18.5%, median overall survival was 15.2 months in the study population. PSA response was demonstrated in 59.2% of the patients. In multivariate analysis, the CRPC development time was found to be an independent prognostic factor both for overall survival and PSA response.

Conclusion: DBC is still the main treatment option for CRPC patients for long term and successful outcomes.

Keywords: Docetaxel, prognosis, prostate cancer, survival

Giriş

Prostat kanseri (PK) dünya genelinde ikinci sıklıkta görülen bir kanser olup erkeklerde kanserden ölüm nedenleri arasında beşinci sıradadır (1). PK nedeniyle ölüm, genelde başlanılan androjen deprivasyon tedavisi (ADT) sonucu elde edilen kastre serum testosteron seviyelerine gelişen direnç sonucu meydana gelmektedir. Bu klinik tablo, kastrasyon dirençli PK (KDPK) olarak adlandırılmaktadır. KDPK gelişen hastaların %90'ı metastatik evrededir ve bu hastalarda ortalama 18 ila 19 ay arası bir yaşam beklentisi bulunmaktadır (2,3,4,5). İlk olarak 1990'lı yıllarda bu hastalara mitoksantron tedavisi uygulanmaya başlanmıştır; ancak sağkalıma herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilse de sağladığı palyatif katkılar nedeniyle bir süre daha uygulanmaya devam edilmiştir (4). İki binli yıllarda dosetaksel kemoterapisinin araştırıldığı faz 3 çalışmalarında, dosetaksel tedavisinin plasebo ve mitoksantronla karşılaştırıldığında sağkalım üzerine anlamlı katkılar sağladığı gösterilmiştir (5,6). Bu çalışmada kliniğimizde 2004 yılından itibaren uygulanmaya başlanmış olan dosetaksel bazlı kemoterapinin (DBT) sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde Ocak 2004 ila Aralık 2015 tarihleri arasında metastatik KDPK nedeniyle DBT alan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalara bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılarak hastaların onamları alınmıştır. Çalışmamız retrospektif dosya tarama karakterli çalışma olduğundan dolayı etik kurul onayı alınmamıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. Histopatolojik olarak prostat adenokanser tanısının ortaya konmuş olması,
2. Klinik veya radyolojik olarak metastaz varlığının gösterilmiş olması,
3. Avrupa Üroloji Derneği 2016 kılavuzuna göre KDPK kriterlerine uyum olarak kabul edilmiştir.

Tedavi sırasında diğer organlarda gelişen kanser tanısı nedeniyle başka kemoterapi rejimleri alan, dosetaksel dozunda kısıtlamaya gidilen, yeterli takip kriterlerini sağlamayan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Bu değerlendirme sonucunda çalışmaya toplam 162 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tıbbi kayıtları incelenmiş olup yaş, hastalığın evresi, Gleason derece skorlaması, primer tedavi, kastrasyon tipi, metastaz lokalizasyonu, DBT öncesi ve sonrası prostat spesifik antijen (PSA) değerleri, dosetaksel kür sayıları ve sağkalım verileri gibi klinik ve patolojik verileri kaydedilmiştir. Tüm hastalar DBT ile birlikte ADT almaya devam etmiştir. Uygulanan DBT rejiminde dosetaksel 3 haftada bir gün olacak şekilde 75 mg/m² dozunda uygulanmıştır. Bununla beraber hastalar dosetaksel aldıkları gün ile birlikte 5 gün süreyle prednizon tedavisi de almışlardır. Kliniğimizde 2009 yılına kadar hastalara ek olarak 5 gün süre ile estramustin tedavisi de verilmiş, ancak daha sonra bu yaklaşım terk edilmiştir.

Bu çalışmada DBT tedavisinin değerlendirilmesi için PSA cevabı ve genel sağkalım ele alınmıştır. PSA cevabı DBT öncesi PSA değerinden \geq %50 oranda elde edilen düşüş olarak kabul edilmiştir (5). Genel sağkalım süresi ise DBT başlangıç gününden

itibaren herhangi bir sebepten ölümüne kadar olan süreyi tanımlamaktadır.

İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler ki-kare testi kullanılarak, devamlı değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların verileri kullanılarak değerlendirilmiştir. Cox orantılı modeller kullanılarak tek değişkenli ve çok değişkenli analizler yapılmıştır. Tüm parametreler için risk oranı (RO) ve güven aralığı (GA) değerleri kaydedilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS 16.0 (IBM Company, Chicago, ABD) kullanılmıştır.

Bulgular

Hastaların klinik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların önemli bir kısmı tanı anında ileri evre (T3-4) ve yüksek dereceli (Gleason derece 8-10) PK olan hastalardır. Hastaların %76'sı tanı anında metastatik olup bu hastalara ilk etapta ADT başlanmıştır. Metastazların çoğunluğu kemikte saptanmış, visseral metastazlar ise nadiren izlenmiştir. Dosetaksel tedavisi öncesi ortalama PSA değeri 3,2 ng/mL olarak tespit edilmiştir.

Hastaların çoğu takipler sırasında hastalıktan veya diğer sebeplerden dolayı ölmüştür. Tahmini 2 yıllık genel sağkalım %18,5 olarak tespit edilmiş, ortalama sağkalım süresi ise 15,2 ay olarak tespit edilmiştir. Dosetaksel tedavisine cevap hastaların %59,2'sinde tespit edilmiştir. Tek değişkenli analizde genel sağkalım ve dosetaksel tedavisine cevap üzerine anlamlı etkisi olduğu belirlenen ilk tanı anında Gleason derece (\geq 8 olması), ilk tanı anında tedavi şekli (primer metastatik), ADT sırasında en düşük PSA düzeyi, dosetaksel öncesi PSA düzeyi, dosetaksel tedavisi sırasındaki en düşük PSA düzeyi ve ADT'ye direnç gelişene kadar geçen süre gibi faktörler çok değişkenli analize dahil edildi. Yapılan çok değişkenli analizde ADT'ye direnç gelişene kadar geçen süre genel sağkalım (RO: 2,8, %95 GA: 1,924-3,282, p=0,001) ve dosetaksel tedavisine cevap üzerine (RO: 1,9, %95 GA: 1,156-4,086, p=0,001) bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir. Çok değişkenli analizler Tablo 2'de gösterildi.

Tartışma

KDPK tedavisinde kemoterapi tek veya kombine protokoller halinde uygulanmıştır. Geçmişte siklofosamid, vinorelbin, estramustin, etoposid, sisplatin gibi kemoterapötik ajanlar kullanılmış olsa da bu alanda ilk anlamlı ilerleme mitoksantron ile gelmiştir. Bu anlamda yayınlanan iki randomize çalışmada mitoksantron ile prednizon kombinasyonu sadece prednizon ile karşılaştırılmıştır (4,5,6,7). Her iki grup arasında sağkalım açısından fark olmasa da mitoksantron-prednizon kombinasyonunun sadece prednizon kullanımına göre yaşam kalitesi ve ağrıların giderilmesinde daha etkili olduğu izlendi. Bu çalışmaların sonucunda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi; semptomatik PK hastalarında mitoksantron kullanımı için onay verdi.

Bir sonraki anlamlı ilerleme ise bir taksan türevi olan dosetaksel ile sağlandı. TAX 327 çalışması ile dosetaksel ve mitoksantron karşılaştırılmış ve bu çalışmanın sonucuna göre dosetakselin mitoksantrona göre 2-3 ay sağkalım avantajı sağladığı

gösterilmiştir (5). TAX 327 çalışmasında hastalara DBT 3 haftada bir kez verilmiş ve neticede 19 aylık ortanca sağkalım elde edilmiştir (5). Bizim çalışmamızda ise bu değer 15,2 ay olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda elde edilen sağkalım daha az olsa da bunu açıklayacak net bir veri elimizde bulunmamaktadır. TAX 327 serisine benzer olarak elde edilen sonuç ise daha düşük PSA düzeylerinde verilmeye başlanan DBT ile daha iyi sonuçların elde edildiğidir. Bütün bu nedenler dolayısıyla KDPK hastalarında birincil kemoterapi rejimi olarak kabul görmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlardan bir tanesi de %59'luk bir PSA cevabıdır. Elde ettiğimiz sonuç TAX 327 çalışmasında elde edilen yanıtla göre oldukça yüksek bulunmuştur. Bunun en önemli nedenlerinden biri TAX 327 çalışmasında ortalama PSA değerinin bizim serimize göre anlamlı yüksek olmasıdır (114 ng/mL'ye karşı 78,7 ng/mL).

Doseksel bazlı tedavi için birçok olumsuz prognostik faktör de tanımlanmıştır. Bunlar arasında en çok bilineni >100 ng/mL PSA değeri, visseral metastazlar ve PSA ikilenme zamanının hızlı olmasıdır (8). Serimizde yapılan bir alt analizde ADT'ye uzun süre cevap vermeyenlerde DBT'nin yetersiz kaldığı

görülmüş olup bu durumun sağkalımı olumsuz etkilemediği görülmüştür. TAX 327 bağımsız prognostik faktörlerden oluşan bir sınıflandırma gerçekleştirmiş; visseral metastazlar, ağrı, anemi (hemoglobin <13 g/dL), kemik sintigrafisinde progresyon ve önceki estramustin kullanımı olarak belirlemiştir.

Kliniğimizde KDPK gelişen hastalara ilk etapta kemoterapi uygulanmamaktadır. Öncelikle antiandrojen withdrawal (AAW) ve antiandrojen değişimi (switch) gibi sekonder hormonal manipülasyonlar (SHM) uygulanmaktadır. Bu SHM'lere cevap vermeyen ve semptomatik KDPK hastalarında DBT uygulamasına geçilmektedir. Günümüzde özellikle androjen yolağının daha iyi anlaşılması ile bu aşamada birçok ilaç sağlık hizmetlerine sunulmuştur. Abirateron ve enzalutamidin ülkemizde endikasyon dahilinde KDPK hastalarında DBT öncesi kullanımı için onay olmasa da ABD ve Avrupa devletlerinde yaygın olarak kullanıma girmiştir (9,10).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın düşük hasta sayısına sahip olması ve retrospektif dizaynda olması başlıca kısıtlayıcı faktörlerdir. Ayrıca

Tablo 1. Hastaların klinik verileri	
Parametreler	Tüm hastalar (162)
Yaş, ortalama ± SS	74,4±8,5
İlk tanı anında Gleason derece, n (%)	
<8	18 (11)
≥8	144 (89)
İlk tanı anında klinik T evre, n (%)	
≤T2	44 (27,2)
T3-4	118 (72,8)
İlk tanı anında yapılan tedavi, n (%)	
Primer metastatik	124 (76,5)
RP	20 (12,3)
RT	10 (6,2)
Hormonal tedavi	8 (5)
Kastrasyon tipi, n (%)	
Medikal	114 (70,3)
Cerrahi	48 (29,7)
Estramustin kullanım varlığı, n (%)	33 (20,3)
Hormonal manipülasyon yapıma durumu, n (%)	
Hayır	82 (50,6)
Withdraw	38 (23,4)
Switch	42 (26)
Metastaz yayılımı, n (%)	
Kemik	149 (92)
Lenfatik	62 (38,2)
Karaciğer	18 (11)
Akciğer	18 (11)
ADT sırasında en düşük PSA düzeyi, ortanca (minimum-maksimum)	3,2 (0,008-150)
Doseksel öncesi PSA düzeyi, ortanca (minimum-maksimum)	78,7 (1,5-1092)
Doseksel tedavisi sırasındaki en düşük PSA düzeyi, ortanca (minimum-maksimum)	38,4 (0,03-400)
Doseksel başladıktan sonra en yüksek PSA düzeyi, ortanca (minimum-maksimum)	113,3 (3,2-617)
Ortanca sağkalım süresi, ay	15,2
İki yıllık genel sağkalım, %	18,5
Doseksel tedavisine cevap, PSA ≥%50 azalma, n (%)	96 (59,2)
SS: Standart sapma, RP: Radikal prostatektomi, RT: Radyoterapi, ADT: Androjen deprivasyon tedavisi, PSA: Prostat spesifik antijen	

Tablo 2. Genel sağkalım ve doseetaksel tedavisini öngörmeye çok değişkenli analiz sonuçları

	Genel sağkalım			Doseetaksel tedavisine cevap		
	RO	%95 GA	p	RO	%95 GA	p
İlk tanı anında Gleason derece (≥8 olması)	1,1	0,846-1,147	0,6	1,0	0,486-1,342	0,69
İlk tanı anında tedavi şekli (primer metastatik)	1,2	0,641-1,544	0,3	1,2	0,648-1,342	0,38
ADT sırasında en düşük PSA düzeyi	0,9	0,702-1,131	0,54	0,9	0,842-1,236	0,5
Doseetaksel öncesi PSA düzeyi	1,2	0,562-1,634	0,31	1,2	0,674-1,938	0,3
Doseetaksel tedavisi sırasındaki en düşük PSA düzeyi	1,4	0,688-2,142	0,14	1,4	0,284-1,046	0,42
ADT'ye direnç gelişene kadar geçen süre	2,8	1,924-3,282	0,001	1,9	1,156-4,086	0,001

RO: Risk oranı, GA: Güven aralığı, ADT: Androjen deprivasyon tedavisi, PSA: Prostat spesifik antijen

hastalarımızın radyolojik progresyonsuz sağkalımı hakkında herhangi bir verim yoktur. Hastalarımızın hiçbirine ölkemizdeki sağlık sistemi ve sigortalama kurallarından dolayı doseetaksel kemoterapisi öncesi herhangi bir medikal ajan (abirateron asetat veya enzalutamid) verilmedi.

Sonuç

KDPK hastalarında DBT, tercih edilecek birincil kemoterapi rejimi olmaya devam etmektedir. Dünya genelinde semptomatik hastalarda tercih edilmekte; ancak ölkemizde abirateron ve enzalutamid gibi yeni nesil ajanlar sağlık sigortası kapsamına alınmaya kadar kullanılacak en önemli tedavi seçeneği olmaya devam edecektir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız retrospektif (dosya tarama) olduğundan etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Çalışmamız retrospektif (dosya tarama) olduğundan hasta onayı alınmamıştır. Kontrol için gelen ve yüz yüze görüşülen tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır.

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

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.B., Konsept: S.B., Dizayn: S.B., Veri Toplama veya İşleme: N.H., Analiz veya Yorumlama: M.İ.G., Literatür Arama: N.H., Yazan: E.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. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:359-386.
2. Smith MR, Kabbavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918-2925.
3. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-1197.
4. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999;17:2506-2513.
5. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-1512.
6. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-1520.
7. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756-1764.
8. Eisenberger M, Garrett-Mayer ES, Ou Yang YO, et al. Multivariate prognostic nomogram incorporating PSA kinetics in hormone-refractory metastatic prostate cancer (HRPC). Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 2007;25:5058.
9. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152-160.
10. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-433.



The Effect of Sex and Age Differences on Pathology Results in Primary Bladder Cancer Patients

Primer Mesane Kanseri Tanısı Alan Hastaların Cinsiyet ve Yaş Farklılığının Patolojik Sonuçlara Etkisi

Hakan Türk MD¹, Sıtkı Ün MD², Batuhan Ergani MD³

¹Dumlupınar University Kütahya Evliya Çelebi Training and Research Hospital, Clinic of Urology, Kütahya, Turkey

²Sivas State Hospital, Clinic of Urology, Sivas, Turkey

³University of Health Sciences, Tepecik Training and Research Hospital, Clinic of Urology, Izmir, Turkey

Abstract

Objective: Bladder cancer is more frequently seen in males, whereas prognosis is usually worse in female patients. Although many factors affect the prognosis of urothelial carcinoma of bladder have been proposed, the effect of female gender on the prognosis of bladder urothelial carcinoma is controversial. Several factors have been suggested regarding the effect of gender difference on the prognosis of bladder urothelial carcinoma.

Materials and Methods: A retrospective study of 589 patients who underwent transurethral resection for the first time between January 2011 and January 2017 with preliminary diagnosis of bladder cancer was performed. Age, sex, tumor stage, histological subtype and tumor grade were evaluated in the study.

Results: No significant difference was found between the sexes in terms of tumor stage ($p=0.663$). The rate of high-grade tumors was 48.6% ($n=235$) in males and 63% ($n=41$) in females and statistically significantly higher in females than males ($p<0.041$). As the age progressed, it was found that tumor stage and extend increased ($p<0.0001$). Tumor grade and histological subtype were not statistically significant in terms of age groups.

Conclusion: In this study, newly diagnosed bladder tumor patients evaluated and revealed more in male gender. Furthermore, when evaluated in terms of age groups, it was shown that the stage and degree of the tumor increased as the age increased.

Keywords: Bladder cancer, gender, age, tumor grade, prognosis

Öz

Amaç: Mesane kanseri, erkeklerde daha fazla görülmesine rağmen kadınlarda prognozu daha kötüdür. Mesanenin üretelyal karsinomu prognozunda etkili birçok faktör ortaya konulmuş olup, kadın cinsiyetinin mesanenin üretelyal karsinomu prognozuna etkisi tartışmalıdır. Cinsiyet farklılığının mesanenin üretelyal karsinomu prognozuna etkisi ile ilgili çeşitli faktörler öne sürülmektedir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2011 ile Ocak 2017 tarihleri arasında mesane tümörü ön tanısı ile ilk defa transüretal rezeksiyon yapılan 589 hasta geriye dönük olarak incelendi. Çalışmada yaş, cinsiyet, tümör evresi, histolojik alt tip ve tümör derecesi değerlendirildi.

Bulgular: Tümör evresine göre her iki cinsiyette istatistiksel fark görülmedi ($p=0,663$). Yüksek dereceli tümör görülme oranı erkeklerde %48,6 ($n=235$) ve kadınlarda %63 ($n=41$) olup, istatistiksel olarak anlamlı olarak kadınlarda daha fazla idi ($p<0,041$). Yaş ilerledikçe tümör evresi ve derecesinin arttığı tespit edildi ($p<0,0001$). Yaş grupları açısından tümör derecesi ve histolojik alt tipin istatistiksel anlamlı olmadığı görüldü.

Sonuç: Bu çalışmamızda yeni tanı alan mesane tümörü hastaları değerlendirilmiş ve erkek cinsiyette daha fazla görüldüğü ortaya konmuştur. Ayrıca yaş grupları açısından değerlendirildiğinde yaş arttıkça tümör evre ve derecesinin arttığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, cinsiyet, yaş, tümör derecesi, prognoz

Introduction

Urothelial carcinoma of the bladder (UCB) is the 7th most frequently diagnosed malignancy in males and 17th most frequently diagnosed malignancy in females globally (1). Moreover, UCB has the highest treatment costs per case among other cancer types from diagnosis to death of the patient (2). Although it is more frequently diagnosed in males, female patients show worse prognosis (3,4). There are several factors which are thought to affect UCB prognosis, whereas the effect of female gender on UCB is still debated.

Many factors about the effect of the difference in sex on UCB prognosis were shown in the literature. Some of the most commonly accepted factors are the difference in exposure to the environmental carcinogens, genetic differences, differences in hormonal balance, anatomical differences, social life differences and different tumor biology (1). In addition, the possibility of misdiagnosing vaginal bleeding in female patients as hematuria can cause a delay in UCB diagnosis and diagnosis in advanced tumor stages (5,6) when sexes are compared. In contrast to higher incidence rates seen in males, female patients usually have worse outcomes during early and invasive tumor stages. The exact association and influence of gender on UCB incidence rates, staging, prognosis and survival rates are still not clear to this day.

Materials and Methods

Data from 589 patients who went under transurethral resection for the first time with a pre-diagnosis of bladder tumor between January 2011 and January 2017 were retrospectively reviewed. The study data reviewed age, sex, tumor stage, histological subtype and tumor grade of the patients. Eight patients with tumors other than urothelial carcinoma and 12 patients with insufficient data were excluded from the study.

After initial transurethral resection was performed in all patients, second transurethral resection was indicated in patients with leftover tumors or patients under medium-to-high bladder cancer risk according to the guidelines of European Urology Association. Following these transurethral resections, the highest tumor stage and grade were included in the assessment. All specimens were sent to pathology for routine examination. Tumor staging was done using 2010 American Joint Committee on Cancer Tumor-Node-Metastasis Classification whereas tumor grading was done using 2004 World Health Organization classification. The assessed variables in the study were age, sex, tumor stage and grade.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using Statistical Package for Social Sciences 20.0 (SPSS Inc, Chicago, USA). Kolmogorov-Smirnov test was used for the normal spread of continuous variables and expressed as mean value and standard deviation. Chi-square test and Fisher's exact test were used to compare categorical variables. Significance level was determined as $p < 0.05$.

Results

Out of 569 patients included in the study, 497 (87.3%) patients were male and 72 (12.7%) were female ($p=0.001$). Mean age

of the patients was calculated as 72.5 ± 8.3 (44-82) in males and 76.5 ± 7.7 (52-75) in females ($p=0.02$). Tumor staging spread was 125 (25.8%) pTa stage patients in males and 16 (25.3%) in females. Tumor stage pT1 was seen in 45.5% ($n=220$) of male and 44% ($n=28$) of female patients. Stage pT2 tumors were more frequently seen in females with 30.7% ($n=20$) vs. 27.1% ($n=131$) in males. No significant difference was detected between the sexes in terms of tumor stage ($p=0.663$). High-grade tumors were seen in 48.6% ($n=235$) of males and 63% ($n=41$) in females, with female patients significantly higher ($p < 0.041$). In addition, it was found out that the age during the time of diagnosis was significantly higher in female patients compared to males ($p=0.02$). When histological subtypes were reviewed, non-transitional cell carcinoma (TCC) pathologies were seen more frequently in females as opposed to males (Table 1).

When patients were classified to age groups, the majority of the patients were found to be between 65-80 years of age ($n=284$, 49.9%). The most frequently diagnosed tumor stage in those patients were found to be pT1 and tumor stage and grade were shown to increase with the age ($p < 0.0001$). No significant relationships were seen between age groups and tumor grade and histological subtypes (Table 2).

Discussion

Bladder tumors are the 4th most frequently diagnosed cancer type in males and 9th in females (7). It is estimated that there are over 500.000 bladder tumor cases in USA alone today (7). In addition, UCB treatments have the highest treatment costs per patient from the initial diagnosis to the death of the patient (2). Several studies showed that males are more frequently diagnosed compared to females and the incidence rate of the

	Male	Female	p
Number of patients (n)	497 (87.3)	72 (12.7)	0.001
Mean age (year)	72.5	76.5	0.02
Histological subtype (n) (%)			0.009
TCC	483 (97.1)	65 (90.2)	
Non-TCC	14 (2.9)	7 (9.8)	
Tumor stage (n) (%)			0.663
pTa	125 (25.8)	16 (25.3)	
pT1	220 (45.5)	28 (44)	
pT2	131 (27.1)	20 (30.7)	
Papilloma	6 (1.6)	0	
Tumor grade (n) (%)			0.041
High	235 (48.6)	41 (63)	
Low	247 (51.4)	24 (37)	
TCC: Transitional cell carcinoma			

disease increase with age. However, there are also a few other studies that tell the opposite. In this study, our primary objective was to assess the pathology results of the patients with newly diagnosed bladder tumors in terms of age and sex differences. UCB incidence and disease severity show differences between the sexes. The possible causes for those differences are thought to be different exposure levels to environmental carcinogens, genetic differences, differences in hormonal balance, anatomical differences, social life differences and different tumor biology between the sexes (1,8). Although UCB is more frequent in males, they usually have a better prognosis in comparison with female patients. This is further evidenced by the fact that although bladder tumor is diagnosed 3-4 times more in males, the death rates associated with bladder tumors are only 2 times more than the female patients (9). Likewise, in our study, we saw a significantly increased diagnosis rate in male patients. A retrospective study which included 20514 patients reported male-to-female ratio as 4:1 and said that female patients were diagnosed in advanced stages of the disease (10,11). Another study showed that female patients tend to get diagnosed in a later age compared to males (12). However, there are other studies which argue that the UCB is more frequently seen in elder male patients (13,14,15). In our study, we saw a significant increase in mean age at the time of UCB diagnosis in female patients (76.5) as opposed to males (72.5). Another retrospective study done in Netherlands between 1989 and 1994 also reported that female patients were diagnosed in advanced stages compared to male patients in general (10,11). Other studies with larger volumes also reported that the female patients were likely to be diagnosed in advanced tumor stages

and those patients usually have a worse prognosis than men (16,17,18,19,20). In our study, we also saw that female patients have a significantly higher tumor grade at the time of diagnosis in accordance with the previous results reported in the literature. Although female patients also had advanced stage tumors in majority as well, it was not deemed as statistically significant.

Mungan et al.'s (11) study reported that female patients have a higher non-TCC tumor diagnosis rate compared to males. In our study, we also found out that female patients had a higher non-TCC tumor rates as compared to males.

There are a number of studies about the disease aggression and prognosis in young and old patients. However, the results of these studies are still debated and contradictory. Today, age is deemed as the most important risk factor in the prognosis of UCB development. Mean age of UCB development is 70 (21). About 12% of the male and females over 65 are diagnosed with bladder tumors today and it is thought to increase twofold until 2030 (22,23,24,25,26).

Many demographic studies reported an increase in UCB outcomes in patients over 65 compared to younger patients, with incidence rates 11 times and mortality rates 15 times higher than average (7,21). A study performed in California reported that the incidence rate of UCB peaks at 85 (27).

It is reported that the tumor is more differentiated and less aggressive in bladder tumor patients younger than 40 years of age (28,29). In addition, other studies reported decreased recurrence and progression rates in younger patients as well (28,29,30,31,32). As opposed to this, there are also other studies that showed no significant difference between age

	<65	65-80	>80	p
Number of patients (n) (%)	114 (20)	284 (49.9)	171 (30.1)	
Sex (n) (%)				0.148
Male	104 (91.2)	250 (88)	143 (83.6)	
Female	10 (8.8)	34 (12)	28 (16.4)	
Histological subtype (n) (%)				0.727
TCC	111 (97.3)	275 (96.8)	163 (95.3)	
Non-TCC	3 (2.7)	9 (3.2)	8 (4.7)	
Tumor stage (n) (%)				<0.0001
pTa	26 (23.4)	71 (25.8)	42 (25.8)	
pT1	64 (57.6)	118 (42.9)	66 (40.4)	
pT2	16 (14.4)	84 (30.5)	55 (33.8)	
Papillom	4 (4.6)	2 (0.8)	0	
Tumor grade (n) (%)				<0.0001
High	43 (38.7)	159 (57.8)	104 (63.8)	
Low	68 (61.3)	116 (42.2)	59 (36.2)	
TCC: Transitional cell carcinoma				

groups in terms of disease progression and severity (33,34,35). In our study, percentage of stage T2 patients were found to be significantly higher in age group 65-80 and over 80. Likewise, tumor grade also seemed to increase significantly with age. When age groups were compared, there was no significant difference between the sexes. Again, no significant difference was detected in histological subtypes between the age groups. However, this might be due to the low number of non-TCC patients.

Study Limitations

The main limitations of our study are the retrospective design, a relatively small number of patients and inability to review the data on recurrence, progression and survival rates of the patients.

Conclusion

In this study, we reviewed the newly diagnosed bladder tumor patients and saw that the diagnosis rates were significantly higher in male patients. However, we also saw that although the incidence rate is lower in female patients, they usually had higher tumor stage and grades. In addition, when age groups were compared, the tumor grade and stage increased with the age. The effect of sex on incidence rate and disease stage should be supported with survival rate data.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was retrospectively reviewed by examining patient files. For this reason, ethical approval was not received.

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: H.T., S.Ü., Concept: H.T., Design: H.T., Data Collection or Processing: H.T., S.Ü., B.E., Analysis or Interpretation: H.T., S.Ü., Literature Search: H.T., B.E., Writing: H.T., B.E.

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. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:234-241.
2. Sievert KD, Amend B, Nagele U, et al. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol* 2009;27:295-300.
3. Otto W, May M, Fritsche HM, et al. Analysis of sex differences in cancer-specific survival and perioperative mortality following radical cystectomy: results of a large German multicenter study of nearly 2500 patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Gend Med* 2012;9:481-489.
4. Scosyrev E, Trivedi D, Messing E. Female bladder cancer: incidence, treatment, and outcome. *Curr Opin Urol* 2010;20:404-408.
5. Cardenas-Turanzas M, Cooksley C, Pettaway CA, et al. Comparative outcomes of bladder cancer. *Obstet Gynecol* 2006;108:169-175.
6. Henning A, Wehrberger M, Madersbacher S, et al. Do differences in clinical symptoms and referral patterns contribute to the gender gap in bladder cancer? *BJU Int* 2013;112:68-73.
7. Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, et al. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJU Int* 2009;105:300-308.
8. No authors listed. Exploring the biological contributions to human health: does sex matter? *J Womens Health Gen Based Med* 2001;10:433-499.
9. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
10. Mungan NA, Aben KK, Schoenberg MP, et al. Gender differences in stage adjusted bladder cancer survival. *Urology* 2000;55:876-880.
11. Mungan NA, Kiemeny LA, van Dijck JA, et al. Gender differences in stage distribution of bladder cancer. *Urology* 2000;55:368-371.
12. Winter CC, Puente E, Wall RL. Bladder involvement with lymphoma. *Urology* 1979;14:151-153.
13. Fajkovic H, Halpern JA, Cha EK, et al. Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. *World J Urol* 2011;29:457-463.
14. Horstmann M, Witthuhn R, Falk M, Stenzl A. Gender-specific differences in bladder cancer: a retrospective analysis. *Gend Med* 2008;5:385-394.
15. Madeb R, Messing EM. Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality. *Urol Oncol* 2004;22:86-92.
16. Pou SA, Osella AR, Diaz Mdel P. Bladder cancer mortality trends and patterns in Córdoba, Argentina (1986-2006). *Cancer Causes Control* 2011;22:407-415.
17. Tracey E, Roder D, Luke C, Bishop J. Bladder cancer survivals in New South Wales, Australia: why do women have poorer survival than men? *BJU Int* 2009;104:498-504.
18. Svatek RS, Shariat SF, Dinney C, et al. Evidence-based gender related outcomes after radical cystectomy: results of a large multicenter study. *J Urol* 2009;4(Suppl):181-629.
19. Jeldres C, Isbarn H, Capitanio U, et al. Gender is an important predictor of cancer-specific survival in patients with urothelial carcinoma after radical cystectomy. *J Urol* 2009;4(Suppl):181-635.
20. Datta GD, Neville B, Datta NS, Earle C. Gender disparities in bladder cancer survival: An assessment of sociodemographic factors. *AACR* 2006.
21. Messing EM. Urothelial tumors of the bladder. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors, *Campbell- Walsh Urology*, 9th Ed. Chapter 75. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008. p. 2407-2446.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <http://www.cdc.gov/aging>. Accessed September 2009.
23. Kinsella K, Velkoff VA. *An Aging World. 2005 US Census Bureau. Series P95/005-1*. Washington, DC: US Government Printing Office, 2005.
24. UBoCw. Available at: <http://www.census.gov> Accessed September 2009.
25. Yancik R, Ries LA. Cancer in older persons: an international issue in an aging world. *Semin Oncol* 2004;31:128-136.
26. Hewitt M, Rowland JH, Yancik R. Cancer survivors in the United States: age, health, and disability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:82-91.
27. Schultzel M, Saltzstein SL, Downs TM, et al. Late age (85 years or older) peak incidence of bladder cancer. *J Urol* 2008;179:1305-1306.

28. Fitzpatrick JM, Reda M. Bladder carcinoma in patients 40 years old or less. *J Urol* 1986;135:53-54.
29. Linn JF, Sesterhenn I, Mostofi FK, Schoenberg M. The molecular characteristics of bladder cancer in young patients. *J Urol* 1998;159:1493-1496.
30. Resorlu B, Beduk Y, Baltaci S, et al. The prognostic significance of advanced age in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. *BJU Int* 2009;103:480-483.
31. Nielsen ME, Shariat SF, Karakiewicz PI, et al. Advanced age is associated with poorer bladder cancer-specific survival in patients treated with radical cystectomy. *Eur Urol* 2007;51:699-706.
32. Shi B, Zhang K, Zhang J, et al. Relationship between patient age and superficial transitional cell carcinoma characteristics. *Urology* 2008;71:1186-1190.
33. Kutarski PW, Padwell A. Transitional cell carcinoma of the bladder in young adults. *Br J Urol* 1993;72:749-755.
34. Wan J, Grossman HB. Bladder carcinoma in patients age 40 years or younger. *Cancer* 1989;64:178-181.
35. Yossepowitch O, Dalbagni G. Transitional cell carcinoma of the bladder in young adults: presentation, natural history and outcome. *J Urol* 2002;168:61-66.



Pozitif Cerrahi Sınırın Uzunluğu ve Tümör Derecesinin Prostatektomi Sonrası Biyokimyasal Nükse Etkisi Var mıdır?

Do Length and Tumor Grades of Positive Surgical Margin Have an Impact on Biochemical Recurrence After Prostatectomy?

Dr. Murat Yavuz Kopal¹, Dr. Cenk Acar², Dr. Betül Öğüt³, Dr. Eda Tokat¹, Dr. Fatih Bıçaklıoğlu⁴, Dr. İpek Işık Gönül³, Dr. Ali Furkan Batur⁵, Dr. Tefvik Sinan Sözen¹

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

²Özel Eryaman Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴İzmit Seka Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

⁵Dr. Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Radikal prostatektomi (RP) sonrasında cerrahi sınır (CS) pozitifliği saptanan hastaların tümünde biyokimyasal nüks (BKN) gelişmemektedir. Çalışmamızın amacı kliniğimizde RP uygulanan hastalarda saptanan pozitif CS'deki uzunluk, yaygınlık ve Gleason derecesi gibi ek özelliklerin BKN'ye olan etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimiz RP veri tabanına kayıtlı ve Ağustos 2001-Ocak 2015 tarihleri arasında retropubik RP uygulanan takipli hastalardan patolojik evreleri pT2-3aN0M0 olan ve CS pozitifliği saptanan 56 hastanın klinikopatolojik verileri ve CS özellikleri incelenerek BKN ile olan ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların takip süreleri ortalama 39,4 (13-208) ay idi. Hastaların 17'sinde (%30,3) BKN saptandı. BKN saptanan hastaların tanı sırasındaki prostat spesifik antijen düzeyleri, tümör hacimleri ve tümör yüzdelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). BKN grubunda fokal CS pozitifliğinin, hastalısız izlem grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak daha az sıklıkta görüldüğü saptandı (sırasıyla %47,1 ve %94,9; $p<0,001$). Cerrahi sınır Gleason derecesi (CSGD) ve CS uzunluğu ile BKN arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Kaplan-Meier sağkalım analizine göre CSGD ile BKN saptanma süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,04$). CSGD 5 hastalarda BKN gelişme süresi anlamlı olarak kısa saptandı. Çok değişkenli Cox regresyon analizine göre hiçbir faktörün BKN üzerine etkili olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Sonuç: CS pozitifliği BKN için önemli faktörlerden biridir. Ancak CS pozitif saptanan hastalar oldukça heterojen bir grup olup, tüm hastaların aynı şekilde tedavi edilmemeleri gerektiği aşıkardır. CS yaygınlığı, uzunluğu, Gleason skoru ve derecesi gibi ek CS özelliklerinin değerlendirilip, hastaların risk gruplarına göre ayrılarak adjuvan tedavi kararının verilmesi akılcı gözükmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Radikal prostatektomi, pozitif cerrahi sınır, Gleason derecesi

Abstract

Objective: Biochemical recurrence (BCR) does not occur in all patients with surgical margin (SM) positivity after radical prostatectomy (RP). The aim of our study is to evaluate the effect of additional features such as length, extent and Gleason grade on BCR in the positive SM determined in patients undergoing RP in our clinic.

Materials and Methods: Clinicopathologic data and SM characteristics of 56 patients with pathologic stages of pT2-3aN0M0 and surgical border positivity were recorded from patients admitted to our RP database with retropubic RP between August 2001 and January 2015 and their relationship with BCR was evaluated statistically.

Results: The median follow-up time of the patients was 39.4 (13-208) months. BCR was detected in 17 (30.3%) of the patients. Prostate specific antigen levels, tumor volumes and tumor percentages were found significantly higher in the patients with BCR ($p<0.05$). In the BCR group, focal SM positivity was found statistically less frequent compared with the disease-free follow-up group (47.1% and 94.9% respectively; $p<0.001$). There was no statistically significant relationship between BCR both surgical margin Gleason grade (SMGG) and SM length ($p>0.05$). According to the Kaplan-Meier survival analysis, the relationship between SMGG and the time of BCR was statistically significant ($p=0.04$). In SMGG 5 patients, the duration of BCR development was found significantly shorter. According to multivariable Cox regression analysis none of the factors were found to be effective on BCR ($p>0.05$).

Conclusion: SM positivity is one of the important factors for BCR. However, patients with positive SMs are quite heterogeneous and it is obvious that not all patients should be treated in the same way. It is wise to assess adjunctive SM features such as SM, length, Gleason score and grade, and decide according to the patients' risk groups to decide on adjuvant treatment.

Keywords: Radical prostatectomy, positive surgical margin, Gleason grade

Giriş

Radikal prostatektomi (RP) sonrası hastaların %27-53'ünde biyokimyasal nüks (BKN) gelişmektedir (1,2,3). Çok değişkenli analizlerde RP sonrası BKN'yi belirleyen faktörler preoperatif prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi, klinik evre, biyopsi-prostatektomi Gleason skoru (GS) ve patolojik evre olarak belirlenmiştir (4,5). Prostatektomi spesmenlerinin %12-42'sinde cerrahi sınır (CS) pozitifliği görülmekte ve bu durumun BKN riskini yaklaşık 2 kat arttırdığı belirtilmektedir (6,7,8). Bu nedenle, CS pozitifliği BKN'yi öngörmeye önemli faktörlerden biri olarak nomogramlarda yerini almıştır (9,10). Öte yandan CS pozitifliği saptanan hastaların önemli bir kısmında BKN gelişmemektedir. Bunun nedeninin prostat kanserinin çoğunlukla multifokal olması, indeks tümörün Gleason derecesi (GD) bakımından heterojen olması ve cerrahi sınırdaki GD'inin (CSGD), ana tümörün primer GD'sine göre farklılık göstermesi olabileceği düşünülmektedir (11). Tek başına CS pozitifliğinin BKN'yi öngörmeye yetersiz kalması CS lokalizasyonu, uzunluğu, yaygınlığı ve GD'si gibi ek özelliklerin araştırılması gerekliliğini doğurmuştur. CS özelliklerini inceleyen çalışmalarda özellikle CS uzunluğunun (CSU), BKN ile anlamlı ilişkisi saptanmakla birlikte, prognostik katkısı konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır (12,13,14,15,16).

Biz bu çalışmada RP uygulanan hastalarda saptanan ek CS özelliklerinin BKN'ye etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimiz RP veri tabanına kayıtlı olan ve tek merkezde, tek cerrah tarafından Ağustos 2001-Ocak 2015 tarihleri arasında retropubik RP uygulanan 720 hasta içerisinde CS pozitifliği saptanan 90 hastanın klinikopatolojik verileri retrospektif olarak incelendi. Neoadjuvan veya adjuvan hormonal tedavi almış, patolojik evresi T3b-4 olan ve klinik/patolojik lenf nodu pozitifliği saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Patoloji preparatları tekrar değerlendirilebilen patolojik evresi pT2-T3aN0M0 olan 56 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, tanı anındaki PSA düzeyleri, tümör hacmi ve yüzdesi, ana tümörün GS, tümörün patolojik evresi; yaygınlık, uzunluk ve GD gibi CS özellikleri ve BKN'ye kadar geçen süreleri kaydedildi. BKN, hastaların postoperatif takipleri sırasındaki herhangi bir zamanda iki kez üst üste ölçülen serum PSA düzeyinin 0,2 ng/mL'den büyük saptanması olarak belirlendi (17). Çalışmamız retrospektif olarak dizayn edildiğinden etik kurul ve hasta onayı alınmamıştır.

Patolojik Değerlendirme

Hastaların prostatektomi materyallerine ait tüm blok ve kesitler uzman bir üropatolog tarafından CS özellikleri açısından tekrar

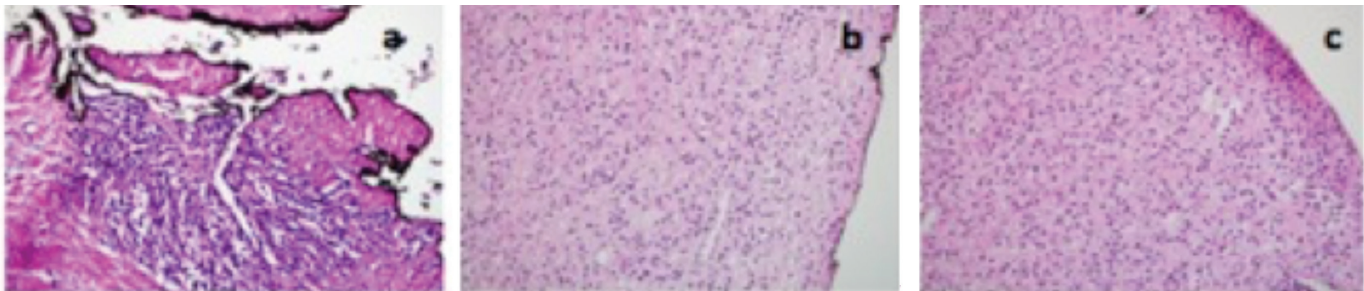
gözden geçirilerek raporlandı. CS boyasının tümöre değdiği kesitler ayrılarak "pozitif CS" alanları belirlendi. CS pozitifliği tüm olgularda fokal ve yaygın olarak 2 kategoriye ayrıldı. Birden fazla odakta CS pozitifliği saptanan olgular "yaygın" olarak kabul edildi. Pozitif CSU tüm olgularda dijital görüntüleme yöntemiyle ölçüldü. Yaygın olan olgularda toplama yapılarak hesaplandı. CS'de devamlılık gösteren tümörün patolojik derecesi 2014 ISUP Modifiye Gleason skora göre verildi (Şekil 1, 2, 3) (18).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler bilgisayar tabanlı bir istatistik programı kullanılarak yapıldı. Hastaların verileri normal dağılıma uymadığı için kategorik veriler için ki-kare ve numerik veriler için Student-t testleri kullanıldı. Sağkalıma göre verileri değerlendirmek için Kaplan-Meier ve Cox regresyon analizleri kullanıldı. İstatistiksel fark $p < 0,05$ iken anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 62,5 (49-72) yılı. Tümör-nod-metastaz-2009 evreleme sistemine göre 45 (%80,3) hastanın pT3aN0M0 ve 11 (%19,7) hastanın pT2N0M0 evresinde olduğu saptandı. Hastaların takip süresi ortalama 39,4 (13-208) aydı. Hastaların 17'sinde (%30,3) ortalama 24 (8-87) ayda BKN saptandı. BKN saptanan hastaların, hastalısız izlem grubuna göre tanı sırasındaki PSA düzeyleri, tümör hacimleri, tümör yüzdeleri daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,04$; $p=0,003$ ve $p=0,002$). CS pozitifliği fokal ve yaygın olarak iki gruba ayrıldı. BKN grubunda fokal CS pozitifliğinin, hastalısız izlem grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak daha az sıklıkta görüldüğü saptandı (sırasıyla %47,1 ve %94,9; $p < 0,001$). Pozitif CSU, BKN grubunda ortalama 1,6 (0,3-10,4) mm ve hastalısız izlem grubunda ortalama 1,8 (0,9-10) mm bulundu. Her iki grup arasında CSU açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Kırk altı hastanın CSGD'si değerlendirilebildi. Hastaların %50'sinde CSGD, ana tümör primer GD ile aynıydı ve %41,6'sında daha düşüktü. CSU ve CSGD ile BKN arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,202$; $p=0,583$) (Tablo 1). CSGD 3, 4 ve 5 olan hastalarda sırasıyla ortalama 19,5 ay, 24,5 ay ve 12 ay sonra BKN saptandı. Kaplan-Meier sağkalım analizine göre CSGD 5 saptanan hastalarda BKN'ye kadar geçen sürenin istatistiksel anlamlı olarak kısa olduğu görüldü ($p=0,04$). CSGD 3 ve CSGD 4 hastalar arasında BKN'ye kadar geçen süre bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Çok değişkenli Cox regresyon analizine göre hiçbir faktörün tek başına BKN üzerine etkili olmadığı saptandı ($p > 0,05$).



Şekil 1. Prostatektomi materyali cerrahi sınır Gleason derecesi 5 prostat kanseri (tümör üzerinde siyah mürekkep). a) Tümör koter artefaktı ile birlikte, hematoxilen-eozin, x200 büyütme, b, c) Tümör diffüz infiltratif hücre tabakalarından oluşmaktadır, hematoxilen-eozin, x100 büyütme

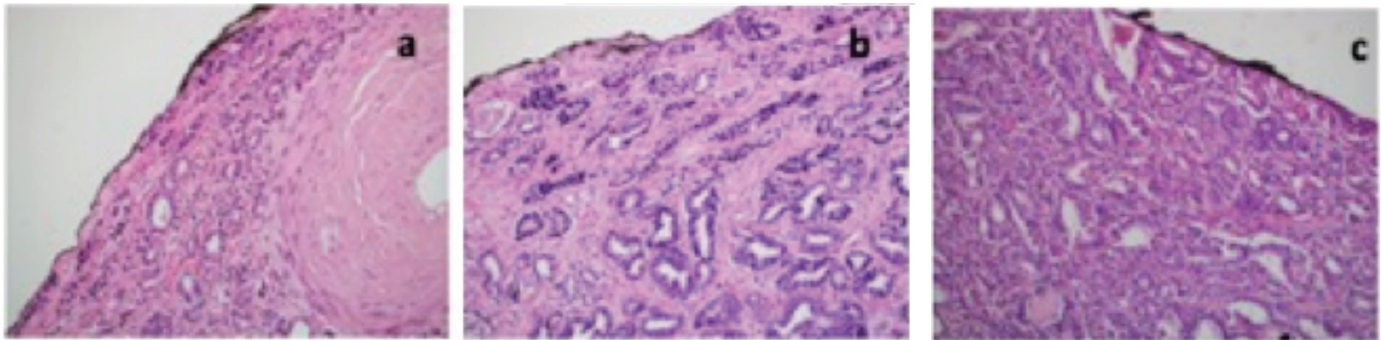
Tartışma

CS pozitifliğinin, BKN gelişimi ile anlamlı ilişkisi saptanmış olsa da prognostik katkısı konusunda farklı sonuçlar mevcuttur. RP uygulanan 4569 hastanın 20 yıllık kansere özgü sağkalımının değerlendirildiği bir çalışmada, CS pozitif ve negatif hastalarda sağkalım oranları sırasıyla %75 ve %93 olarak bulunmuştur (19). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü Denetleme, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar Programı veri tabanından RP yapılmış 65,633 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise CS pozitifliğinin kanser spesifik mortaliteyi 2,6 kat arttırdığı görülmüştür (8). Ancak bu iki çalışmanın aksine, Swindle ve ark.'nın (7) 1389 RP hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında, CS pozitifliği ile kanser spesifik sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bir başka çalışmada ise farklı bir yaklaşım gösterilerek RP sonrasında hastalar; preoperatif PSA, patolojik evre ve GS'lerine göre 4 farklı risk grubuna ayrılmış ve sonuçta orta-yüksek risk grubundaki hastalarda CS pozitifliğinin, klinik rekürrens ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). Bu hastalarda adjuvan tedavi kararı alırken risk gruplarına göre değerlendirmenin önemi vurgulanmıştır. Öte yandan, CS pozitif hastaların bir kısmında BKN gelişmemektedir (1,2,3). En sık prostat apeksinde görülen CS pozitifliğinin, apekte gerçek bir kapsül olmadığı için artefakt olarak değerlendirilebileceği ve bu nedenle BKN'nin gözlenmeyebileceği belirtilmektedir (21). Bu bulgular nedeniyle CS pozitifliği dışında ek özelliklerin araştırılmasına gerek duyulmuştur.

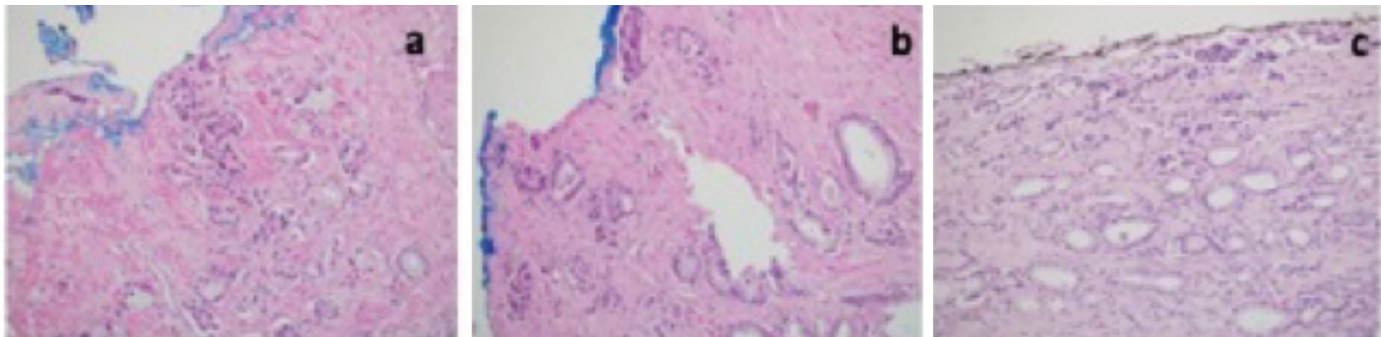
Literatüre bakıldığında, CS yaygınlığı ve uzunluğunun BKN ile olan ilişkisinin incelendiği çok sayıda çalışma mevcuttur. Stephenson ve ark. (14), RP uygulanan 7,160 hastanın

verilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, hastaların 7 yıllık progresyonsuz sağkalımlarını %60 olarak saptamışlardır. Yapılan çok değişkenli analizde pozitif CS yaygınlığının [göreceli olasılık oranı (OR)=1,3; p=0,004] ve pozitif CS sayısının (OR=1,4; p=0,002) BKN'yi belirleyen faktörler olduğu ancak nomograma eklendiğinde CS durumuna (pozitif/negatif) kıyasla ek bir katkı sağlamadığı belirtilmiştir (14). Biz çalışmamızda RP spesmeninde CS pozitifliği saptanan ve takiplerinde BKN gelişen hastaların, hastalısız izlem grubuna göre tanı anındaki PSA, tümör hacmi ve tümör yüzdesini anlamlı olarak yüksek saptadık. Pozitif CS yaygınlığı ve BKN arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptasak da çok değişkenli Cox-regresyon analizinde hiçbir faktörün BKN üzerine tek başına etkili olmadığını gördük.

Bizim çalışmamızın aksine, birçok çalışmada pozitif CSU'nun BKN ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir; ancak prognostik katkısı tartışmalıdır. Pozitif CSU'nun prognostik katkısının değerlendirildiği 3 çalışmadan Servoll ve ark.'nın (12) ortanca 68 ay takipteki 303 RP olgusunu, Shikanov ve ark.'nın (15) ortanca 12 ay takipteki 1398 RP olgusunu, Ochiai ve ark.'nın (16) ortanca 43 ay takipteki 117 RP olgusunu inceledikleri çalışmalarında; >3,0 mm pozitif CSU'yu, BKN ile anlamlı olarak ilişkili saptamışlar ve BKN'yi öngörmede bağımsız prediktör olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmaların aksine Udo ve ark.'nın (13) 2,150 RP hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında ise CSU, BKN ile ilişkili bulunmuştur; ancak CSU'nun tek başına CS pozitifliğine göre ek prognostik katkı sağlamadığı belirtilmiştir. Her ne kadar yaptığımız çalışmada CSGD ile BKN arasında anlamlı bir ilişki saptasak da CSGD'nin ve cerrahi sınır Gleason skorunun (CSGS) BKN ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur.



Şekil 2. Prostatektomi materyali cerrahi sınır Gleason derecesi 4 prostat kanseri. a) Tümör koter artefaktı ile birlikte, hematoxilen-eozin, x100 büyütme, b, c) Tümör, iyi oluşmamış ve birleşme eğilimindeki glandüler paternden oluşmaktadır, hematoxilen-eozin, x200 büyütme



Şekil 3. Prostatektomi materyali cerrahi sınır Gleason derecesi 3 prostat kanseri, hematoxilen-eozin, x100 büyütme (a, b, c)

Tablo 1. Hasta karakteristikleri, cerrahi sınır özellikleri ve biyokimyasal nüks ilişkisi				
		Hastalısız izlem (n=39) (ortanca) (aralık)	Biyokimyasal nüks (n=17) (ortanca) (aralık)	p
Yaş (yıl) (ortanca) (aralık)		62,5 (49-72)	66 (55-71)	0,259
Tanı PSA (ng/mL) (ortanca) (aralık)		6,95 (3,1-26)	9,5 (3,9-30)	0,04
Patolojik T evresi	pT2a	3 (7,5)	0	0,599
	pT2b	1 (2,5)	0	
	pT2c	5 (12,5)	2 (11,8)	
	pT3a	30 (77,5)	15 (88,2)	
Gleason skoru n (%)	6	15 (37,5)	9 (56,2)	0,186
	7	18 (45,0)	3 (18,8)	
	8-10	7 (17,5)	4 (25,0)	
Toplam tümör hacmi (mm ³) (ortanca) (aralık)		3 (0,32-56)	9,1 (2-36)	0,003
Tümör yüzdesi (ortanca) (aralık)		8 (0,32-56)	22 (8-93)	0,002
Pozitif cerrahi sınır yaygınlığı n (%)	Fokal	37 (94,9)	8 (47,1)	<0,001
	Yaygın	2 (5,1)	9 (52,9)	
CSU (mm) (ortanca) (aralık)		1,6 (0,3-10,4)	1,8 (0,9-10)	0,583
CSGD n (%)	3	17 (51,5)	4 (30,8)	0,202
	4	15 (45,5)	7 (53,8)	
	5	1 (3)	2 (15,4)	
Hastalısız izlem ve BKN'ye kadar geçen süre (ay) (ortanca) (aralık)		19,5 (1-84)	24 (8-87)	0,36

PSA: Prostat spesifik antijen, CSU: Cerrahi sınır uzunluğu, CSGD: Cerrahi sınır Gleason derecesi, BKN: Biyokimyasal nüks

CSGS'nin değerlendirildiği indeks çalışma olan Brimo ve ark.'nın (22) 2010 yılında yapmış oldukları ve ana tümör GS 7 olan 108 CS pozitif olgunun incelendiği çalışmada CSGS >6, BKN ile anlamlı olarak ilişkili saptanmıştır. Üç yüz otuz altı CS pozitif hastanın yer aldığı ve prognozda değerlendirildiği başka bir çalışmada, ana tümör GS 7 olan olgularda, CSGS 8-10'u BKN ile anlamlı olarak ilişkili bulmuşlar ve BKN açısından bağımsız prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir (23). Bu çalışmada ana tümör GS 6 (3+3) olan hastalarda, CSGS %99 oranında 6 olarak saptanmıştır. Ayrıca CSGS ile ana tümör GS, preoperatif PSA, patolojik tümör evresi ve pozitif CS lineer uzunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Savdie ve ark. (24) ise, bizim çalışmamızda olduğu gibi CSGS yerine CSGD'yi değerlendirmişler ve CSGD ≥ 4 'ün, BKN'yi öngörmeye bağımsız prediktif rolü olduğunu saptamışlardır. Udo ve ark. (13) yapmış oldukları çalışmada CSGD 4-5'i BKN ile ilişkili bulsalar da tek başına CS pozitifliğine göre ek prognostik katkı sağlamadığını belirtmişlerdir. CSGD ile sistemik progresyon ve kanser spesifik mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada, ana tümörün GS 7 olan hastalarda ortalama 13 yıllık takipte CSGD 4 paterninin artmış sistemik progresyon ve prostat kanserine bağlı artmış ölüm riski ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Biz çalışmamızda, CSGD ile BKN gelişimi açısından anlamlı bir ilişki saptayamasak da BKN grubundaki CSGD 5 olan hastalarda BKN gelişme süresini, CSGD 3 ve CSGD 4 hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha kısa saptadık (sırasıyla 12 ay, 19,5 ay ve 24 ay; p=0,04). CSGD 3 ve CSGD 4 hastalar arasında ise BKN gelişme süresi bakımından anlamlı fark saptayamadık (p>0,05). CSGD 3

hastalarla karşılaştırıldığında daha kısa sürede BKN gelişmesi beklenen CSGD 4 hastalarda, bizim çalışmamızda daha uzun sürede BKN gelişmesini açıklayacak klinikopatolojik bir veri saptayamadık. Bu durumun nedeninin hasta sayımızın azlığı olabileceğini düşünmekteyiz.

Yapmış olduğumuz çalışmada hastaların %50'sinde CSGD'yi, ana tümör primer GD ile aynı, %41,6'sında ise ana tümör primer GD'sinden düşük olarak saptadık. 2016 yılında Kates ve ark.'nın (26) 4,082 RP hasta içerisinde CS pozitifliği saptanan 405 hastanın verilerini retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında, ana tümörün GS ≥ 7 olan hastaların %44'ünde CSGS'nin, ana tümör GS ile aynı olduğu; %56'sında ise daha düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışmada da önceki verileri destekler nitelikte daha düşük CSGS, azalmış BKN riski ile ilişkili bulunmuştur.

Adjuvan radyoterapi (ART) kararı alma ürologların günlük pratikte karşı karşıya kaldığı en zor konulardan biridir. Çünkü belki de hiç nüks etmeyecek bir hastaya, fazladan tedavi verip tedavi ile ilişkili yan etkilerin ortaya çıkmasına yol açma olasılığı vardır. Bu yüzden uygun hasta seçimi çok önemlidir. ART etkinliğini araştırmak üzere yapılmış referans niteliğinde randomize kontrollü çalışmalar olan EORTC 22911(27), ARO (28) ve SWOG 8794 (29) çalışmalarına baktığımızda her üç çalışmada da gözlem grubuyla karşılaştırıldığında ART verilen grupta BKN'siz sağkalımın anlamlı derecede arttığı görülmektedir. ARO (197/307 hastada pozitif CS) ve EORTC 22911 (629/1005 hastada pozitif CS) çalışmalarında ART'nin genel sağkalımı etkilemediği aksine SWOG (135/425 hastada pozitif CS ve pozitif ekstrakapsüler yayılım) çalışmasında genel sağkalım avantajı sağladığı belirtilmiştir. Ek olarak EORTC 22911

çalışmasında ART'nin BKN üzerindeki etkisinin en fazla CS pozitif hastalarda görüldüğü vurgulanmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif olması ve hasta sayımızın azlığı başlıca kısıtlayıcı etkenlerdir. Ayrıca hastaların takip süresi, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım değerlendirmek için yeteri kadar uzun değildir.

Sonuç

Retrospektif olarak verileri değerlendirdiğimiz çalışmamızda literatürün aksine CSU ve CSGD ile BKN arasında anlamlı ilişki saptayamamış olmamızın hasta sayımızın azlığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. CS pozitif hastalar oldukça heterojen bir grup olup, tüm hastaların aynı şekilde tedavi edilmemeleri gerektiği aşikardır. Adjuvan tedavi kararı vermeden önce CS yaygınlığı, CSU, CSGD ve CSGS gibi CS özelliklerinin değerlendirilip; hastaların risk gruplarına ayrılarak tedavi kararı verilmesi akılcı gözükmektedir. CS özelliklerinin rutin raporlanması adına randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız retrospektif olarak dizayn edildiğinden etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Çalışmamız retrospektif olduğundan hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

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. Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, et al. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2000;164:101-105.
2. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-1597.
3. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997;24:395-406.
4. Han M, Partin AW, Zahurak M, et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169:517-523.
5. Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004;172:910-914.
6. Kausik SJ, Blute ML, Sebo TJ, et al. Prognostic significance of positive surgical margins in patients with extraprostatic carcinoma after radical prostatectomy. *Cancer* 2002;95:1215-1219.

7. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005;174:903-907.
8. Wright JL, Dalkin BL, True LD, et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy predict prostate cancer specific mortality. *J Urol* 2010;183:2213-2218.
9. Khan MA, Partin AW, Mangold LA, et al. Probability of biochemical recurrence by analysis of pathologic stage, Gleason score, and margin status for localized prostate cancer. *Urology* 2003;62:866-871.
10. Cooperberg MR, Hilton JF, Carroll PR. The CAPRA-S score: A straightforward tool for improved prediction of outcomes after radical prostatectomy. *Cancer* 2011;117:5039-5046.
11. Kates M, Sopko NA, Han M, et al. Importance of Reporting the Gleason Score at the Positive Surgical Margin Site: Analysis of 4,082 Consecutive Radical Prostatectomy Cases. *J Urol* 2016;195:337-342.
12. Servoll E, Vlatkovic L, Saeter T, et al. The length of a positive surgical margin is of prognostic significance in patients with clinically localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Urol Int* 2014;93:289-295.
13. Udo K, Cronin AM, Carlino LJ, et al. Prognostic impact of subclassification of radical prostatectomy positive margins by linear extent and Gleason grade. *J Urol* 2013;189:1302-1307.
14. Stephenson AJ, Wood DP, Kattan MW, et al. Location, extent and number of positive surgical margins do not improve accuracy of predicting prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2009;182:1357-1363.
15. Shikanov S, Song J, Royce C, et al. Length of positive surgical margin after radical prostatectomy as a predictor of biochemical recurrence. *J Urol* 2009;182:139-144.
16. Ochiai A, Sotelo T, Troncoso P, et al. Natural history of biochemical progression after radical prostatectomy based on length of a positive margin. *Urology* 2008;71:308-312.
17. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000;163:1632-1642.
18. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratinga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. *APMIS* 2016;124:433-435.
19. Chalfin HJ, Dinizo M, Trock BJ, et al. Impact of surgical margin status on prostate-cancer-specific mortality. *BJU Int* 2012;110:1684-1689.
20. Abdollah F, Moschini M, Sood A, et al. When Should a Positive Surgical Margin Ring a Bell? An Analysis of a Multi-Institutional Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy Database. *J Endourol* 2016;30:201-207.
21. Blute ML, Bostwick DG, Bergstralh EJ, et al. Anatomic site-specific positive margins in organ-confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. *Urology* 1997;50:733-739.
22. Brimo F, Partin AW, Epstein JI. Tumor grade at margins of resection in radical prostatectomy specimens is an independent predictor of prognosis. *Urology* 2010;76:1206-1209.
23. Cao D, Kibel AS, Gao F, et al. The Gleason score of tumor at the margin in radical prostatectomy is predictive of biochemical recurrence. *Am J Surg Pathol* 2010;34:994-1001.
24. Savdie R, Horvath LG, Benito RP, et al. High Gleason grade carcinoma at a positive surgical margin predicts biochemical failure after radical prostatectomy and may guide adjuvant radiotherapy. *BJU Int* 2012;109:1794-1800.

25. Viers BR, Sukov WR, Gettman MT, et al. Primary Gleason grade 4 at the positive margin is associated with metastasis and death among patients with Gleason 7 prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014;66:1116-1124.
26. Kates M, Sopko NA, Han M, et al. Importance of Reporting the Gleason Score at the Positive Surgical Margin Site: Analysis of 4,082 Consecutive Radical Prostatectomy Cases. *J Urol* 2016;195:337-342.
27. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380:2018-2027.
28. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol* 2014;66:243-250.
29. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181:956-962.



İnsan Papilloma Virüsü ve Mesane Kanseri İlişkisi

Relationship Between Human Papilloma Virus and Bladder Cancer

Dr. Osman İnci¹, Dr. Ebru Taştekin², Dr. Hakan Akdere¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Öz

İnsan papilloma virüsü (HPV), 170'den fazla tipi bulunan bir DNA virüsüdür. HPV cinsel bulaşan enfeksiyonlar arasında en yaygın olanıdır ve dünya kanser yükünün %10 kadarının HPV enfeksiyonuna bağlı olduğu sanılmaktadır. Virüsün bazı subgruplarının yaptığı prekanseröz lezyonların invaziv karsinoma dönüşümü, serviks, vulva, orofarenks, anüs ve penis kanser etiyolojisindeki yeri bilinmektedir. Anogenital bölgede gözlenen kondilomların üretra, mesane ve üreterde de görüldüğü olgular yayınlanmıştır. Mesane kanseri patogeneziindeki yeri ise tartışmalıdır. Yapılan son çalışmalar HPV ile mesane kanseri arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Mesanenin skuamöz hücreli karsinomlarının zemininde kondilomların varlığı gösterilmiştir. Bu derlemede literatür eşliğinde HPV-ürotelyal karsinom ve mesanenin skuamöz hücreli karsinomu ilişkisi değerlendirilmeye çalışıldı.

Anahtar Kelimeler: Ürotelyal karsinom, skuamöz hücreli karsinom, insan papilloma virüs enfeksiyonu

Abstract

Human papilloma virus (HPV) is a DNA virus with more than 170 types. HPV is the most common sexually transmitted infection and 10% of the world's cancer burden is thought to be HPV infection-related. It is known that precancerous lesions caused by some subgroups of this virus transformed into invasive carcinoma, and its place in etiology of cervix, vulva, oropharynx, anus and penile cancer is also well-known. Cases have been published where condyloma are seen not only in anogenital region, but also in urethra, bladder and ureter. However, their role in bladder cancer pathogenesis is questionable. Recent studies showed that HPV and bladder cancer are associated. Condyloma was identified to be in the development of squamous cell carcinoma of the bladder. In this review, the relationship between HPV-urothelial cancer and squamous cell carcinoma of the bladder is examined with references to the literature.

Keywords: Urothelial carcinoma, squamous cell carcinoma, human papilloma virus infection

Giriş

Mesane kanseri, dünya genelinde erkeklerde 7. kadınlarda ise en sık 17. sırada gözlenen kanser türü olup ciddi morbidite ve mortalite ile seyretmektedir. Ürogenital tümörler arasında prostat kanserinden sonra ikinci sıradadır. Dünya kanser yükünün %10'unda insan papilloma virüs (HPV) enfeksiyonuna bağlı olduğu sanılmaktadır. Yoğun araştırmalara karşın mesane kanseri etiyopatogeneziinde HPV'nin rolü ile ilgili veriler hala tartışmalıdır. Papilloma virüs ailesinden bir DNA virüsü olan HPV, mesanenin bazı ürotelyal ve skuamöz hücreli karsinomlarında gösterilmiştir (1,2). Çalışmalarda mesane karsinomlarında gösterilen HPV oranları %0-100 arasında değişmekte olup HPV'nin tümör patogeneziindeki rolü de henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (3).

İnsan Papilloma Virüs Enfeksiyonu

HPV diğer papilloma virüsler gibi sadece deri veya mukozal membranların keratinositlerinde etkili enfeksiyonlar oluşturur (4,5). Literatürde tanımlanan 170'ten fazla tipi olup bunlardan 40 kadarı tipik olarak cinsel temasla geçiş gösterir ve anorektal

bölgede enfeksiyonlar oluşturur. Subklinik enfeksiyonlar persistan kaldığında (%5-10), invaziv kansere dönüşebilecek prekanseröz lezyonların gelişimi için de risk faktörüdür (6). HPV'nin diğer virüslere oranla kanserle ilişkisinin daha fazla olduğu ortaya konmuştur ve yılda 500,000 yeni kanser olgusunun nedeni olarak bildirilmektedir (7,8).

HPV, kanser oluşturma risklerine göre 3 alt tipe ayrılır. Bunlardan yüksek riskli onkojenik grup HPV tip 16-18-31-33-35-39-45-51-52-56-58-59-68-73 ve 82 olarak sınıflandırılmıştır (9). Yüksek riskli grubun karsinom ve displazi ile ilişkisi saptanmıştır. Orta riskli HPV tipleri, hafif-orta dereceli displastik lezyonlarda, karsinomlara oranla daha sık gözlenir (10). Düşük onkojenik riskli grup kondilomlarda ve düşük dereceli servikal intraepitelyal neoplazide görülür (9). Servikal kanserlerin yaklaşık %70'ine yüksek risk grubunda yer alan HPV 16 ve 18 tiplerinin neden olduğu bilinmektedir (11). Serviks, vulva ve vajinanın, prekanseröz ve kanseröz lezyonlar için HPV önemli etken olarak bilinmektedir (12). Bununla beraber yüksek riskli HPV enfeksiyonunun diğer bazı malignitelerle birlikteliği de gösterilmiştir. Bunların başlıcaları orofarenks, penis ve anüs kanserleridir (13).

Yüksek risk grubu HPV tipleri onkojenik aktivitesini E6 ve E7 onkoproteinleri ile sağlar (14). E6 p53 genini, E7 ise pRb genini inaktive ederek karsinogenezin gelişmesine neden olmaktadır (7,15).

İnsan Papilloma Virüsü ve Üriner Sistem

Üretra, mesane ve üreterde izlenen kondiloma aküminata lezyonları histomorfolojik olarak genital bölge lezyonlarına benzer özellikler göstermektedir. Üretranın virüs için bir rezervuar olabileceği düşünülmektedir. Temas ile bulaş sonucu sadece eksternal genitalerin değil, üretra ve mesanenin de etkilendiği görülmektedir (16).

Erkeklerde HPV enfeksiyonunu en sık dış genital bölgede, genellikle glans, koroner sulkus, prepsiyum ve penil shaftta yerleşir (8). Giuliano ve ark. (17) 463 hasta üzerinde yaptığı çalışmada HPV lezyonlarını sırasıyla penil shaft (%49,9), glans (%35,8), skrotum (%34,2), perianal bölge (%20), anal kanal (%17,6), üretra (%10,1) olarak bildirmektedir. Ayrıca semen (%5,3) ve nadiren de idrar örneğinde (%0,8) görüldüğü açıklanmıştır. Yapılan birçok çalışmada üriner sistemde, özellikle idrar örneklerinde HPV'ye rastlanmadığı da bildirilmiştir. Ancak HPV polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılmasıyla idrar örneklerinde daha fazla saptanmaya başlanmıştır (7).

İnsan Papilloma Virüsü ve Mesane Kanseri

HPV enfeksiyonunun, üriner sistem kanseri etiolojisindeki yeri net olarak gösterilememiş ve mesane kanseri gelişimine etkisi tartışılmaya devam etmektedir. Kondiloma aküminatalı erkeklerin mesane epitelinin HPV ile enfekte olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (18). Bazı olgularda üretra ve mesanede kondilomlar gözlenmiş, olgular epitelyal diferansiyasyon bağlamında izlenmiştir. Özellikle 1980 sonundan itibaren bu ilgi artmış ve pek çok çalışma yapılmıştır.

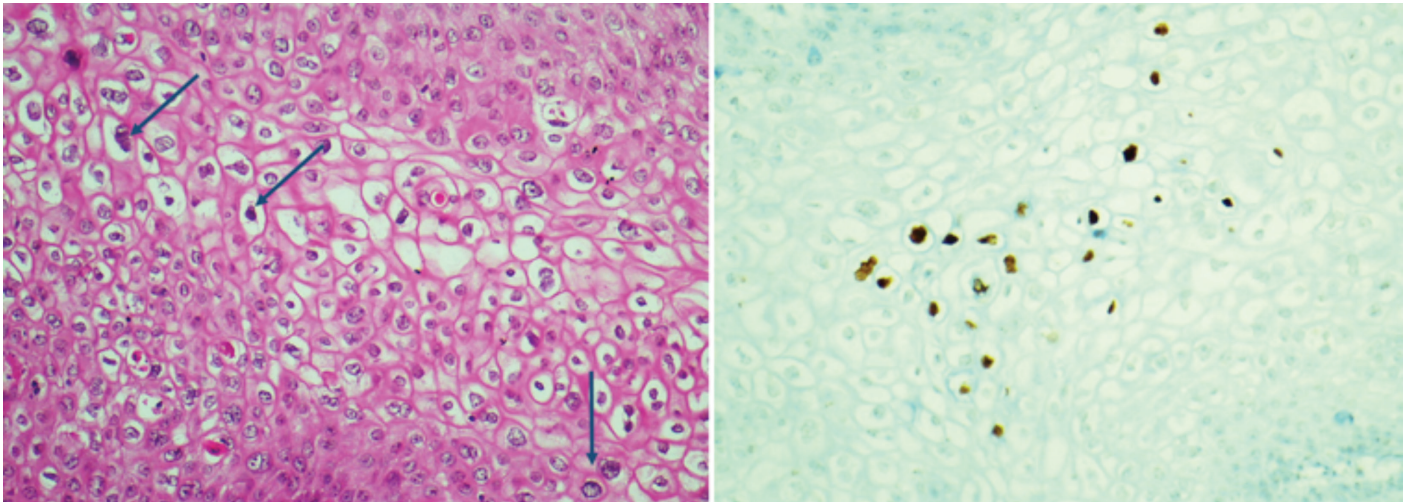
Kitamura ve ark. (19) Southern Blot analiz ile 10 mesane kanseri olgusunda HPV 16 saptamışlar ve HPV'nin mesane kanseri etiolojisinde rol alabileceğini tartışmaya açmışlardır. HPV mesane kanseri ilişkisini ortaya koymak için 50'den fazla

çalışma yapılmış; 2011 yılında Li ve ark. (2) yaptığı meta-analizde mesane kanserli hastalarda HPV prevalansı %16,88 olarak saptanmış ve bunların büyük çoğunluğu yüksek riskli HPV tipleridir (%15,8). Jimenez-Pacheco ve ark. (20) yaptıkları 21 çalışmanın meta-analizinde HPV mesane kanseri arasında ilişki saptamıştır (göreceli risk: %2,19). Kaya ve ark.'nın (21) çalışmasında mesane karsinomu ile HPV ilişkisi %3,3 olarak verilmiştir. Yavuzer ve ark.'nın (22) ise ürotelyal karsinom tanılı 70 olgu ve serviks karsinomlu 18 olguda PCR ile yaptıkları çalışmada HPV ürotelyal karsinomda görülmezken (%0) serviks karsinomu grubunda 15 olguda (%83,3) pozitif bulunmuştur (22).

HPV etkili mesane karsinomlarında genellikle skuamöz diferansiyasyon olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır. Kaynaklarda az sayıda HPV pozitif skuamöz hücreli karsinom olgusu sunulmuştur, immünsüpresyon (23) ve inatçı kondilomatöz enfeksiyon gibi özel durumlarda virüsün mesanede onkojenik aktivite sergileyebileceği bildirilmektedir (24,25). İmmünosüpresif tedavi alan ya da persistan kondilomları olan hastalardan gelişen mesane skuamöz hücreli karsinomların kondilom zemininde geliştiği bildirilmiştir (26,27).

HPV enfeksiyonunda histopatolojik olarak; papiller yapılanma gösteren hiperplastik epitelde hiperkeratoz, parakeratoz ve granüler hücre tabakasında belirginleşme gözlenir. Viral etkiye özgün koilosit adı verilen hücreler izlenir. Bu histolojik değişiklikler HPV'nin yapısal özellikleri nedeniyle oluşmaktadır (28). Etkilenen epitelde p16 pozitifliği izlenir. Resim 1'de kondilom olgusunda koilositler ve HPV pozitifliği gösterilmektedir.

Mesanenin ürotelyal ve skuamöz hücreli karsinomlarında immünohistokimyasal olarak HPV pozitifliği gösterilebilse de *in situ* hibridizasyon yöntemi daha duyarlıdır (29). Bunun yanı sıra PCR'de altın standart olarak kabul edilmektedir (30). PCR ve *in situ* hibridizasyonun birlikte kullanımı en kesin tanı yöntemidir. Mesane kanserli hastalarda yapılan incelemelerde en sık HPV tipinin 16 olduğu, tip 18'in de benzer sıklıkta saptandığı görülmüştür (31). HPV tip 16 ve 18 diğer karsinomlarda da önemli etken olarak bilinmektedir.



Resim 1. Mesanede izlenen kondiloma aküminata (verru) olgusu, papillomatöz hiperplazi ve akantozis izlenen lezyonda karakteristik olarak koilositik atipi gösteren hücreler izlenmektedir (ok) (hemotoksilen-eozin x400), insan papilloma virüsü ile enfekte hücrelerde immünohistokimyasal olarak pozitif reaksiyon izlenmiştir (insan papilloma virüs antikor x400)

Sonuç

Yapılan çalışmalar sonucunda mesane kanseri ile HPV arasında ilişki olduğu görülmektedir. Ancak servikal kanser etiolojisinde etkin rol oynayan HPV'nin, mesane kanseri üzerine etkisi %0-20 arasındadır. Bu farklılıklar çalışmaların yapıldığı popülasyonlardaki HPV prevalanslarıyla ilgili olabilir. Geçmiş dönemde yapılan çalışmalarda ilişkisi görülen mesane kanseri HPV birlikteliğinin ortaya konması için geniş ve farklı popülasyonları içine alan çalışmalar yapılması gerekir. Ayrıca HPV tip 16 ve 18 enfeksiyonu tanısı almış olguların dikkatle izlenmesi, hastaların riskler açısından bilgilendirilmesinin de önemi açıktır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: O.İ., Dizayn: O.İ., E.T., Analiz veya Yorumlama: O.İ., E.T., Literatür Arama: O.İ., H.A., E.T., Yazan: O.İ., H.A., E.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. Blochin EB, Park KJ, Tickoo SK, et al. Urothelial carcinoma with prominent squamous differentiation in the setting of neurogenic bladder: role of human papillomavirus infection. *Mod Pathol* 25:1534-1542.
2. Li N, Yang L, Zhang Y, et al. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis. *J Infect Dis* 2011;204:217-223.
3. Anwar K, Naiki H, Nakakuki K, Inuzuka M. High frequency of human papillomavirus infection in carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1992;70:1967-1973.
4. Stanley MA, Winder DM, Sterling JC, Goon PK. HPV infection, anal intra-epithelial neoplasia (AIN) and anal cancer: current issues. *BMC Cancer* 2012;12:398.
5. "Human papillomavirus (HPV)". World Health Organization. April 13, 2015. Retrieved 2015-07-06.
6. Goldstein MA, Goodman A, del Carmen MG, Wilbur DC. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 10-2009. A 23-year-old woman with an abnormal Papanicolaou smear. *N Engl J Med* 2009;360:1337-1344.
7. Javier RT, Butel JS. The history of tumor virology. *Cancer Res* 2008;68:7693-7706.
8. Hoory T, Monie A, Grawitt P, Wu TC. Molecular epidemiology of human papillomavirus. *J Formos Med Assoc* 2008;107:198-217.
9. Chaturvedi Anil, Gillison ML. Human Papillomavirus and Head and Neck Cancer. In: Olshan AF. *Epidemiology, Pathogenesis, and Prevention of Head and Neck Cancer* 1st ed. New York: Springer; 2010. p. 1471-1472.
10. Motoyama S, Ladines-Llave CA, Luis Villanueva S, Maruo T. The role of human papilloma virus in the molecular biology of cervical carcinogenesis. *Kobe J Med Sci* 2004;50:9-19.
11. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
12. Kurman RJ, Ronnett BM, Sherman ME, Wilkinson EJ. Human papillomavirus: biology and clinical importance. In: *Tumors of the*

- Cervix, Vagina, and Vulva. AFIP Atlas of Tumor Pathology. 4th ed. series. Silver Spring, MD: ARP Press; 2010. p. 23-58.
13. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;14:24-35.
14. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol* 2001;159:1211-1218.
15. Buitrago-Perez A, Garaulet G, Vazquez-Carballo A, et al. Molecular signature of HPV-induced carcinogenesis: pRb, p53 and Gene Expression Profiling. *Curr Genomics* 2009;10:26-34.
16. Gutiérrez J, Jiménez A, de Dios Luna J, et al. Meta-analysis of studies analyzing the relationship between bladder cancer and infection by human papillomavirus. *J Urol* 2006;176:2474-2481.
17. Giuliano AR, Nielson CM, Flores R, et al. The optimal anatomic sites for sampling heterosexual men for human papillomavirus (HPV) detection: the HPV detection in men study. *J Infect Dis* 2007;196:1146-1152.
18. McLaughlin-Drubin ME, Münger K. Oncogenic activities of human papillomaviruses. *Virus Res* 2009;143:195-208.
19. Kitamura T, Yogo Y, Ueki T, et al. Presence of human papillomavirus type 16 genome in bladder carcinoma in situ of a patient with mild immunodeficiency. *Cancer Res* 1988;48:7207-7211.
20. Jimenez-Pacheco A, Exposito-Ruiz M, Arrabal-Polo MA, Lopez-Luque AJ. Meta analysis of studies analyzing the role of human papillomavirus in the development of bladder carcinoma. *Korean J Urol* 2012;53:240-247.
21. Kaya H, Kotiloğlu E, Ekincioğlu G ve ark. İn situ hibridizasyon yöntemiyle mesane karsinomlarında HPV Taraması. *Türk Patoloji Dergisi* 2001;16:13-14.
22. Yavuzer D, Karadayi N, Salepci T, et al. Role of human papillomavirus in the development of urothelial carcinoma. *Med Oncol* 2011;28:919-923.
23. Maloney KE, Wiener JS, Walther PJ. Oncogenic human papillomaviruses are rarely associated with squamous cell carcinoma of the bladder: evaluation by differential polymerase chain reaction. *J Urol* 1994;151:360-364.
24. Brüske T, Loch T, Thiemann O, et al. Panurothelial condyloma acuminatum with development of squamous cell carcinoma of the bladder and renal pelvis. *J Urol* 1997;157:620-621.
25. Lagwinski N, Thomas A, Stephenson AJ, et al. Squamous cell carcinoma of the bladder: a clinicopathologic analysis of 45 cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1777-1787.
26. 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.
27. Botella E, Burgues O, Navarro S, et al. Warty carcinoma arising in condyloma acuminatum of urinary bladder: a case report. *Int J Surg Pathol* 2000;8:253-259.
28. Krawczyk E, Supryniewicz FA, Liu X, et al. Koilocytosis: a cooperative interaction between the human papillomavirus E5 and E6 oncoproteins. *Am J Pathol* 2008;173:682-688.
29. Kelesidis T, Aish L, Steller MA, et al. Human papillomavirus (HPV) detection using in situ hybridization in histologic samples: correlations with cytologic changes and polymerase chain reaction HPV detection. *Am J Clin Pathol* 2011;136:119-127.
30. Kösel S, Burggraf S, Mommsen J, et al. Type-specific detection of human papillomaviruses in a routine laboratory setting--improved sensitivity and specificity of PCR and sequence analysis compared to direct hybridisation. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:787-791.
31. Westenend PJ, Stoop JA, Hendriks JG. Human papillomaviruses 6/11, 16/18 and 31/33/51 are not associated with squamous cell carcinoma of the urinary bladder. *BJU Int* 2001;88:198-201.



Prostat Kanserinde; Üriner, Serum ve Doku Biyomarkerlerinde Yeni Gelişmeler Nelerdir?

What are the New Developments in Urinary, Serum and Tissue Biomarkers in Prostate Cancer?

Dr. Hayrettin Şahin, Dr. Mehmet Çetinkaya, Dr. Hasan Deliktaş

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

Öz

Günümüzde prostat kanseri için kabul edilen tarama araçları prostat spesifik antijen (PSA) ve rektal incelemedir. PSA, prostata spesifik; ancak kansere spesifik değildir. Bu nedenle tek başına serum PSA ölçümünün prostat kanseri tanısındaki özgüllüğü düşük olup, yanlış pozitif sonuçlara ve gereksiz biyopsilere de yol açabilir. Bu sorunlar nedeniyle son yıllarda PSA'nın etkinliğini arttırmak ve/veya daha etkin yeni tümör belirteçleri bulabilmek için çalışılmaktadır. Ancak, prostat kanserinin heterojenik özelliği nedeniyle tek bir belirtecin istenilen faydayı sağlaması mümkün görünmemektedir. Bu nedenle son yıllarda belirteçlerin kombine kullanımı gündeme gelmiş ve böylece daha yüksek duyarlılık ve özgüllük oranları elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, biyomarker, tanısal, prognostik

Abstract

Currently the accepted screening tools for prostate cancer are prostate specific antigen (PSA) and rectal examination. PSA is specific to prostate, but not to prostate cancer. Therefore, identifying prostate cancer only by serum PSA measurement has low specificity and may lead to false positive results and unnecessary biopsies. Due to these problems, it is investigated to increase the effectiveness of PSA and/or to find new biomarkers. However, it does not seem possible to have the adequate benefit from only one biomarker due to heterogeneous feature of prostate cancer. Therefore, in the recent years, combined use of biomarkers became a current issue and higher sensitivity and specificity rates were established.

Keywords: Prostate cancer, biomarker, diagnostic, prognostic

Giriş

Rektal tuşe ile birlikte prostat spesifik antijenin (PSA) kullanılmaya başlanması ve biyopsi tekniklerindeki gelişmelerle birlikte tanı konulan prostat kanseri sayısında büyük artışlar olmuştur. Öyle ki, prostat kanseri, erkeklerde en sık tanı konulan kanser olup Amerika Birleşik Devletleri'nde 2015 yılında erkekler arasında tanı konulan kanserlerin yaklaşık dörtte birini oluşturmakta ve yine erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 2. sırada yer almaktadır (1). Prostat kanseri aşırı heterojen davranış gösterebilen bir kanserdir. Uzun süre sessiz kalabileceği gibi çok agresif de davranabilir. Bu nedenle tanının konması kadar, tümör davranışının da belirlenebilmesi önemlidir. Çünkü tanıdaki aşırı artışlar belki de uzun yıllar sessiz seyredebilecek klinik olarak önemi olmayan tümörlere de tanı konmasına ve bunların aşırı tedavisine neden olmaktadır. Bunların önlenmesi, klinik olarak önemsiz kanserler ile agresif seyredebilecek olan kanserlerin ayırt edilebilmesiyle mümkün olabilecektir. Günümüzde tanı, rektal tuşe ile birlikte kullanılan PSA ve derivelilerinin kullanılması ile prostat kanserine özgü mortalitenin azaldığı, buna karşın biyopsi sayısının %70-80 arttığı saptanmıştır (2).

Çünkü PSA, organ spesifitesi yüksek; ancak kanser spesifitesi düşük bir belirteçtir. Kanser dışındaki benign durumlarda da PSA'nın serum düzeylerinde artışlar gözlenebilmektedir. Bu nedenle, hem gereksiz biyopsi sayısının azaltılması hem de klinik önemsiz ile agresif seyredecek kanserlerin ayırt edilebilmesi için yeni belirteçlere gereksinim vardır. Bu amaçla, PSA etkinliğini arttırmaya yönelik çalışmalar yapılmış ve yapılmaktadır. Bu çalışmalar sonucunda; özellikle total PSA'nın 4-10 ng/mL arasında olduğu durumlarda kullanılan PSA dansitesi, PSA hızı, PSA ikiye katlanma zamanı ve serbest/total PSA oranı gibi türevleri kullanılmaya başlanmıştır. Bunlarla da istenilen amaca ulaşılamamış olup yeni belirteç arayışları sürmektedir. Ancak, her şeye rağmen günümüzde hala tanı ve tedavi takibinde en çok kullanılan belirteç PSA'dır. Bu yazıda ürologlarca çok iyi bilinen PSA ve yukarıda belirtilen türevlerinden ayrıntılı olarak tekrar bahsedilmeyecek olup bunların dışındaki tümör belirteçlerindeki son durum hakkındaki güncel literatür bilgisine yer verilecektir.

Serbest Prostat Spesifik Antijen Alt Fraksiyonları

Total PSA'nın %5-35'i kanda serbest olarak bulunur (3). Serbest/total PSA oranı prostat kanserlerinde daha düşük

olarak saptanmaktadır. Ancak serbest PSA'nın stabil olmaması nedeniyle primer tarama aracı olarak kullanılmamaktadır. Rektal incelemesi normal ve total PSA'nın 4-10 ng/mL aralığında olduğu durumlarda PSA spesifitesini yükseltmektedir. Serbest PSA; pro-PSA, benign PSA ve intakt PSA (iPSA) şeklinde üç farklı moleküler formdan oluşur (3). Bunlar içinden özellikle pro-PSA prostat kanser tanısında oldukça değerli bilgiler vermektedir.

Pro-PSA: PSA'nın inaktif proenzim şeklidir. Normal şartlarda human kallikrein 2 (hK2) enzimi ve diğer proteazlar pro-PSA'yı 237 aminoasitlik PSA haline getirir. Prostat kanserli olgularda proteolitik süreçteki bozulmalar nedeniyle serum pro-PSA düzeyi yükselir (4). Pro-PSA, serbest PSA'nın yaklaşık 1/3'ünü oluşturur. Pro-PSA'nın birkaç izoformu bulunmaktadır ve bunlardan biri de [-2]pro-PSA'dır. Bu izoform, pro-PSA'yı aktive etmek için çıkartılması gereken 7 aminoasidin tam olarak budanmaması sonucu 239 aminoasitlik bir diziye sahiptir. Bu izoform prostat kanseri için en etkili belirteçlerden biridir (5,6). Erken tanı ve hastalığın agresifliğini saptamak için kullanılır. Özellikle total PSA'sı 2-10 ng/mL olan olgularda prostat kanseri saptanmasında en iyi belirteç olarak kabul edilir (7).

Prostat Sağlık İndeksi Skoru

Amerika'da 2012 yılında Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ve üç biyomarker kullanılarak hesaplanan bir testtir. Skor, $([-2]pro-PSA/serbest PSA) XPSA^{1/2}$ formülü kullanılarak hesaplanır (7). Catalona ve ark. (8), serum PSA değeri 2-10 ng/mL arasında olup biyopsi yapılan 892 olguyu yukarıdaki formülü kullanarak değerlendirdiler. Buna göre hesaplanan Prostat Sağlık İndeksi (PHI) skoru %25'in üzerinde olduğunda kanser saptama oranı %18, skor %55'in üzerinde olduğunda kanser saptama oranı %52 olarak bildirildi. Ayrıca yazarlar; PHI skorunun tek başına total PSA, serbest PSA ve pro-PSA'dan üstün olduğunu, yaş ve prostat hacminden etkilenmediğini ve Gleason skoru (GS) ile ilişkili olup kanser davranışını yansıttığını belirtti (8). Bu skorun [-2]pro-PSA ile birlikte kullanılması ile $GS \geq 7$ olan olgularda prostat kanseri saptama oranlarını anlamlı olarak yükselttiği değişik çalışmalarda bildirilmektedir (9,10).

Prostat Kanseri Antijeni-3

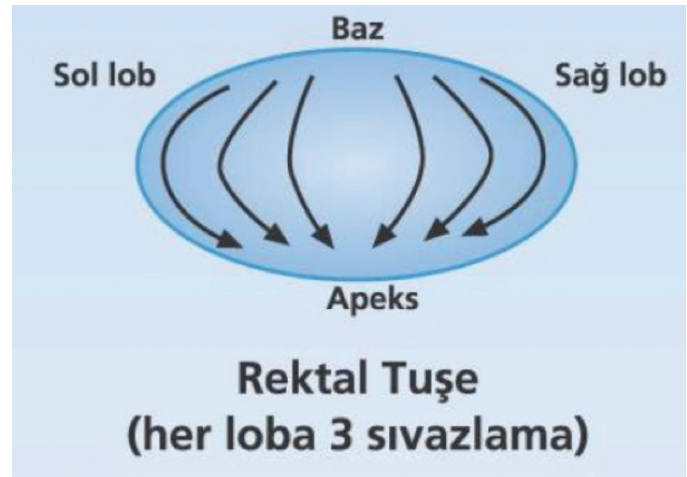
Günümüzde prostat kanseri için klinik kullanımda olan en spesifik belirteçtir. Diğer adı DD3 olup 9. kromozomda bulunan bir RNA'dır ve prostat kanser antijeni-3 (PCA-3) RNA ekspresyonu vücutta yalnızca prostat dokusunda gerçekleşmektedir (11). Normal prostat dokularında PCA-3 saptanmazken; benign prostat hiperplazisinde (BPH) düşük, prostat kanserlerinde %95'ten fazla ekspresyon edilir (12). Örnek toplanması için rektal tuşe ile prostatın her bir lobu lateralden mediale üçer kez sıvazlandıktan sonra (en az 1 cm çöküntü oluşturacak şekilde) ilk 20-30 cc'lik idrar tetkik için alınır (Şekil 1). PCA-3'te bozulma olmadan masaj sonrası hastanın hemen idrar verebilmesi için işlem öncesi sıvı alması ve idrarını yapmaması önerilir. Bu yöntemle birkaç kanserli hücrenin dahi tespit edilebileceği belirtilmektedir. Bunun için "Progensis PCA-3 testi"

(Hologic) 2012 yılında FDA tarafından rebiyopsi kararı için onaylanmıştır (9). Bu test, transkripsiyon aracılı amplifikasyon yöntemleri kullanarak nicel olarak PCA-3 mesajcı RNA (mRNA) ekspresyonunu ölçer. Prostat kanser öngörüsü için PCA-3 skoru (PCA-3 mRNA/PSA mRNA oranı) geliştirilmiştir. Bu skor ne kadar yüksek ise prostat kanseri olasılığı da o kadar yüksektir (13). PCA-3 skoru <5 olduğunda biyopside prostat kanseri saptama olasılığı %14 iken bu oran >100 olduğunda olasılık %79'a çıkmaktadır (14). Skor için net bir kestirim değeri olmamakla birlikte genellikle 35 değeri kullanılmaktadır (13). PCA-3 skoru, PSA'yı etkileyen kanser dışı nedenlerden (prostat hacmi, BPH, yaş, prostatit ve 5- α redüktaz inhibitörü kullanımı) etkilenmez (15). Yapılan çalışmalar ile PCA-3 skoru kullanılarak aşağıdaki gibi bir tedavi algoritması oluşturulmuştur (16):

1. Negatif biyopsi ve düşük PCA-3 skoru durumunda, konservatif takip,
2. Negatif biyopsi ve yüksek PCA-3 skoru durumunda, manyetik rezonans görüntüleme gibi ileri tetkikler yapılması,
3. Pozitif biyopsi ve düşük PCA-3 skoru durumunda, aktif izlem yapılması,
4. Pozitif biyopsi ve yüksek PCA-3 skoru durumunda, mutlak tedavi yapılması.

Androjen Bağımlı Transmembran Serin 2-ERG Gen Füzyonu

Prostat kanserinde androjen bağımlı transmembran serin 2 gen (TMPRSS2) ile prostat kanseri gelişiminde anahtar rol oynayan bir onkogen olan ERG geni arasında füzyon varlığı gösterilmiştir. Bu füzyon prostat kanserinde en çok saptanan genetik bozukluktur (17). TMPRSS2-ERG gen füzyonu, PCA-3'teki gibi prostat masajı sonrası idrarda saptanabilir. İdrarda füzyonun saptanmasının prostat kanseri için duyarlılığı düşük (%37) olmasına karşın %93 özgüllük ve %94 pozitif öngörü değerine sahiptir. Bazı çalışmalar füzyon pozitifliği ile tümör agresifliği, metastaz ve mortalite arasında bir ilişki olduğunu belirtmekle birlikte bazı çalışmalarda da klinik sonuçlarla füzyon arasında bir ilişki



Şekil 1. Prostat kanseri antijeni-3 için idrar örneği almadan önce prostat masajının yapılışı

olmadığı belirtilmiştir (7). TMPRSS2-ERG ile PCA-3'ün birlikte kullanımı ile prostat kanseri tanısındaki duyarlılığın artacağı, PCA-3'ün duyarlılığının %68'den %76'ya çıkacağı bildirilmiştir (18). TMPRSS2-ERG gen füzyon testi, prostat kanseri saptamada bir belirteç olarak kullanımı konusunda umut vericidir ve özellikle diğer belirteçlerle kullanıldığında etkinliği artmaktadır.

Human Kallikrein 2

hK2, PSA gibi esas olarak prostattan salgılanan bir serin proteazdır. Enzimatik aktivite olarak PSA'dan farklıdır. Prostat kanserinde aşırı eksprese edilir. Serum hK2 ölçümü, PSA ve türevleri ile birlikte kullanılırsa prostat kanseri tanısında yardımcı olabilir (4,19). Kombine kullanım ile %8 yüksek dereceli tümör atlanarak biyopsi gereksinimi %50 azaltılabilmektedir (20). Radikal prostatektomi yapılanlarda kötü diferansiyasyonu, ekstrakapsüler yayılımı ve biyokimyasal nüksü öngörebileceği bazı çalışmalarda bildirilmekle birlikte bu bulgular sonraki çalışmalarda desteklenmemiştir (21).

α -Metilasil-koenzim A rasemaz

Oksidatif metabolizmada ve dallı zincirli ağ asitlerinin sentezinde görev yapan ve beşinci kromozom üzerinde yer alan bir enzimdir. Prostat kanserli dokularda bu gende artış olduğu gösterilmiştir (22). Ancak, prostat kanserine özgü değildir (7). α -Metilasil-koenzim A rasemazın (AMACR) mRNA'sı serum ve idrarda polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle saptanabilir (23). Prostat kanserli (137) ve BPH'li (70) hastaların dokularıyla yapılan bir çalışmada AMACR'nin duyarlılığının %100, özgüllüğünün ise %88 olduğu bildirilmiştir (24). Prostat kanseri tespit etmede üriner AMACR skorunun PSA'ya üstün olduğu ve PCA-3 ile birlikte kullanılırsa duyarlılık ve özgüllüğünün %80'in üstüne çıkacağı bildirilmektedir (19). Ancak, günümüzde serum ya da idrarda AMACR ölçümü yerine, prostat biyopsilerinde immün boyama yöntemiyle atipik lezyonlara prostat kanseri tanısı koymak için standart olarak kullanılmaktadır (25).

Glutasyon S-Transferaz P1

Glutasyon S-Transferaz P1 (GSTP1) gen ailesi; hücreleri oksidatif stresten korumak üzere, serbest radikalleri nötralize eden enzimlerin salgılanmasını sağlar. Bu enzimlerin hücre metabolizması üzerinde birçok görevi olmasına karşın en önemli görevleri zararlı substratların vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Normal prostat epitelinde GSTP1 geninin yüksek oranda eksprese olduğu, buna karşın prostat kanseri dokusunda hipermetilasyona uğradığı için ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Hipermetilasyon nedeniyle GSTP1 yokluğu prostat kanserinde en sık görülen moleküler değişikliktir (26). Bryzgunova ve ark. (27) GSTP1'in prostat kanseri saptamadaki özgüllüğünü %93-100, duyarlılığını ise %21-39 olarak bildirmişlerdir. Ancak, prostat masajı sonrası alınan idrarda yapılan ölçümle duyarlılığın %75'e kadar çıkabileceği de belirtilmiştir (27). Bastian ve ark. (28) negatif prostat biyopsisi olan hastaların hiçbirinin serumunda GSTP1 DNA'sına rastlamazken, organa sınırlı prostat kanserlerinde %12, metastatiklerde ise %28 oranında saptanmıştır. Bu belirtecin prostat kanserinde kullanımı ile ilgili henüz yeterli prospektif geniş serilerin olmaması nedeniyle rutin kullanımı henüz mümkün değildir.

Dolaşımdaki Tümör Hücreleri

Tümörlerin uzak metastaz yapabilmesi için dolaşımda tümör hücrelerinin bulunması gerekir. Dolaşımdaki hücrelerin sayımı için FDA tarafından da onaylanmış CellSearch™ sistemi geliştirilmiştir (29). Bu sistem ile dolaşımdaki tümör hücreleri (DTH) sayılarak metastatik prostat kanserinde tedavi etkinliği değerlendirilebilir. Dolaşımdaki bu tümör hücrelerinin sayılarının yanı sıra tümörün biyolojik durumunu anlayabilmek için moleküler profillerinin de belirlenmesi gerekir. Floresan *in-situ* hibridizasyon yöntemi ile %87 başarı ile genetik profillendirmenin yapılabildiği ve ilerleyici kastrasyona dirençli prostat kanserinin takibinde kullanılabileceği belirtilmiştir (30). Ancak günümüzdeki DTH saptama teknikleri; çok yoğun laboratuvar çalışması gerektirmekte, pahalı ve duyarlılıkları da düşüktür (7). Bu nedenle rutin klinik kullanımları bu haliyle mümkün değildir.

Prostat Spesifik Membran Antijeni

Prostat epitelyum hücrelerinden eksprese olan bir hücre zarı glukoproteinidir. Çok az miktarda diğer dokulardan da eksprese olmakla birlikte prostata spesifiktir. Malign prostat dokusundan daha fazla eksprese edilmektedir (31). Prostat kanserli hastaların serumunda daha yüksek oranda bulunmuş ve bu artış yüksek GS ve kastrasyona dirençli prostat kanserinde progresyonla uyumlu bulunmuştur (32). Perner ve ark. (33) yaptığı bir çalışmada, yüksek riskli prostat kanserinde biyokimyasal nüksü öngörmeye rolü olduğu ve adjuvan tedavinin planlanmasında kullanılabileceği belirtilmiştir.

Ürokinaz Plazminojen Aktivasyonu

Ürokinaz plazminojen aktivasyonu (UPA), UPA reseptörüne (UPAR) bağlanarak tümör büyümesinde ve ekstrasellüler matriksin yıkımında görev alır. Bu nedenle potansiyel bir tümör belirteçidir (34). Shariat ve ark. (35) yaptıkları bir çalışmada preoperatif serum UPA ve UPAR düzeylerinin radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks ve uzak metastaz gelişimi ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Çok merkezli bir çalışmanın sonuçlarına göre serumdaki yüksek solubl UPAR konsantrasyonu, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde toplam sağkalımda azalma ile ilişkili bulunmuştur (36).

Endoglin (CD 105)

Anjiyogenez düzenleyen ve damar endotelinde yer alan bir transmembran glikoproteinidir. Fujita ve ark. (37) preoperatif serum endoglin düzeyleri ile lenf nodlarına metastaz ve biyokimyasal nüks arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Endoglinin aktif izlem altındaki hastaların takibinde de yararlı olabileceği düşünülmektedir. Karzai ve ark. (38) yaptığı bir faz 1 çalışmada 20 metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli hastaya endogline bağlanarak anti-anjiyojenik aktivite gösteren bir ajan (TRC105) uygulamışlar ve ümit verici sonuçlar bildirmişlerdir. Endoglin ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlı olup henüz rutin kullanım için erken olduğu görülmektedir.

Fosfataz ve Tensin Homolog Proteini ve Fosfatidilinositol 3-Kinaz

Fosfataz ve tensin homolog proteini (PTEN), prostat kanserinde fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) sinyal üretiminde rol alır. PI3K'nin

aktivasyonu PTEN geninin delesyonuna sebep olur. Prostat kanserinde azalan PTEN gen delesyonu ve artan PI3K aktivasyonu yüksek GS ve androjen direnci gelişimi ile ilişkilidir (39). PTEN gen delesyonları, TMPRSS2-ERG gen füzyonları ile kombine edilirse prognostik potansiyeli daha da artmaktadır. İkisinin de bulunması durumunda hastalarda prognoz daha kötüdür (7).

Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β 1 ve İnterlökin-6

Bir büyüme faktörü olan dönüştürücü büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1); proliferasyon, immün yanıt, diferansiyasyon ve anjiyogeneziste rol oynar. İnterlökin (IL)-6 ise immün yanıtı ve hematopoetik mekanizmaları etkiler. Her ikisinin de prostat kanseri progresyonu ve agresifliği ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (34). Kattan ve ark. (40) yaptıkları çalışmalarda radikal prostatektomi sonrası nüksü öngören nomogramları TGF- β 1 ve IL-6 ile kombine ettiklerinde standart nomogramların doğruluk oranları %75'ten %84'e çıkmıştır. Shariat ve ark. (41) yaptıkları çok merkezli benzer çalışmada da biyokimyasal nüksü öngörmedeki doğruluk oranının yükseldiğini bildirdiler. Bu konuda klinik çalışmalar sürmekle birlikte henüz rutin kullanım için daha erken olduğu görülmektedir.

Mi-Prostat Skor Testi

Prostat kanserinin heterojenik özelliği göz önünde bulundurularak tek bir belirteç yerine birkaç belirtecin birlikte kullanımının tanı ve prognoz için daha iyi olacağı öngörülmektedir. Bu amaçla Michigan Üniversitesi; serum PSA düzeyleri, idrar TMPRSS2-ERG ve PCA-3 düzeylerini prostat kanser risk değerlendirmesi için birlikte kullandıkları bir test bildirdiler. Bu skorla gereksiz biyopsilerden kaçınılırken prostat kanseri için daha iyi bir risk sınıflaması yapılabilmektedir. Bu test yaklaşık 2000 idrar örneği ile valide edilmiştir (9,42,43).

Onkotip DX Testi

Bu test, iğne biyopsisi ile alınan küçük (1 mm) parafine gömülmüş doku örneklerini test etmek için geliştirildi. Tümör biyolojisini ortaya koymak için 4 farklı biyolojik yolu içeren 12 kanser ilişkili genin aktivitesi değerlendirildi. Bu genler; androjen yolu (AZGP1, KLK2, SRD5A2, RAM13 C), proliferasyon (TPX2), hücrel organizasyon (FLNC, GSN, TPM2, GSTM2) ve

stromal yanıt (BGN, COLIA, SFRP4) genleridir. Ayrıca kontrol amaçlı 5 referans gen de dahil edilmiştir. Ölçümler, algoritmik olarak Genomik Prostat Skoru (GPS) hesaplamak için kombine edilmiştir. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı risk kriterleri ile birlikte, GPS kullanarak prostat kanser risk dağılımını daha küçük bölümlere ayırıp (çok düşük, düşük ve modifiye orta risk şeklinde) yeniden düzenlemiştir (9,44).

ProMark Testi

Bu test özellikle GS 3+3 ya da 3+4 olan hastalarda prostat kanser agresifliğini saptamak için geliştirilen protein bazlı bir prognostik testtir. Biyopsi doku örneklerinde otomatik immüno Floresan yöntemi kullanarak 8 proteinin ekspresyonu ölçülür. Ekspresyon düzeyleri, hastalığın kişisel agresiflik düzeyini belirlemek için 0-1 arasında bir skalada belirlenir. Risk skoru $\leq 0,33$ olduğunda iyi, $\geq 0,80$ olduğunda ise kötü risk skorunu yansıtır. Bu risk skorları klinik olarak da valide edilmiştir (7,45).

Confirm MDx Testi

Bu test histolojik incelemede benign olarak gözlenen; ancak prostat kanseri olan olgulara tanı koyma yeteneğine sahiptir. Test için 12 kor biyopsi örnekleri toplanır (minimum 8). Test, kanser odağına yakın hücrelerdeki DNA metilasyon düzeyindeki kanserleşme süreciyle birlikte olan epigenetik bir alan etkisi ya da "halo"yu saptar. Gerçek negatif biyopsileri %90 negatif kestirim değeriyle gerçek kanserlerden ayırır (7,9).

Prolaris Testi

GS ve PSA gibi klinik parametrelerle birlikte prostat kanser agresifliğini saptayan genomik bir testtir. Hücre siklus genlerinin düşük ekspresyonu düşük progresyon riski ile birliktedir ve aktif izleme aday olabilirler. Buna karşın yüksek ekspresyon oranları daha yüksek hastalık progresyonu ile birliktedir ve tedavi gerektirir. Güncel kullanılan klinikopatolojik değişkenlerden anlamlı olarak daha prognostiktir. Ayrıca, post-prostatektomi hastalarında hastalık nüks olasılığını öngörmede de faydalı olabilir (7,46,47).

Prostat Kor Mitomik Testi

Test, kanserizasyon alan etkisi yoluyla biyopsi ile alınan ve benign görümlü dokularda mitokondriyal DNA delesyonlarını

Tablo 1. Klinik kullanımda yararlanılabilecek belirteçler

İlk biyopsi kararında kullanılan "tanısal" belirteçler	Rebiyopsi kararında kullanılan "tanısal" belirteçler	Prognostik/prediktif belirteçler
PSA Pro-PSA PHI	PSA PCA-3 TMPRSS2-ERG Confirm MDX PCMT PTEN	PSA Mi prostat skor Onkotip DX ProMark Confirm MDX Prolaris 4K skor Decipher TMPRSS2-ERG PTEN

PSA: Prostat spesifik antijen, PHI: Prostat Sağlık İndeksi, PCA-3: Prostat kanser antijeni-3, TMPRSS2: Androjen bağımlı transmembran serin 2 gen, PCMT: Prostat kor mitomik testi, PTEN: Fosfataz ve tensin homolog proteini

saptayabilir. Testin duyarlılığı %85, özgüllüğü %54 ve negatif kestirim değeri %92'dir. Rebiyopsi gerekmeyen hastaların tespitine de yardımcı olan bir testtir (7,9,48).

4K Skor Testi

Total PSA, serbest PSA, iPSA ve hK2 gibi prostat kökenli 4 kallikrein proteinin serum düzeyleri ölçülür. Bu belirteçler patolojik olarak anlamsız prostat kanseri ile agresif prostat kanserlerini ayırmak için; yaş, parmakla rektal inceleme bulgusu ve önceki biyopsi sonucu gibi diğer parametrelerle kombine edilir. Düşük riskli hastalarda gereksiz biyopsilerden kaçınılmasında yardımcı olur (7,9,49).

Decipher Testi

Radikal prostatektomiden sonra progresyon riskini değerlendiren genomik bir testtir. Test, prostat kanser gelişimi ve progresyonu ile ilişkili multipl biyolojik yollardaki 22 RNA belirtecinin ekspresyon düzeyini değerlendirir. Bu belirteçlerin ekspresyonu radikal prostatektomiden sonraki 5 yıl ve biyokimyasal nüksten sonraki 3 yıl içinde klinik metastaz olasılığını hesaplamak için kullanılır (7,50,51).

Sonuç

Hem prostat kanseri tanısında hem de kanser tanısı konulduktan sonra hastalara uygulanan tedavilerin izleminde en çok kullanılan belirteç PSA ve türevleridir. Ancak, PSA'nın pozitif kestirim değerinin düşük olması yeni belirteç arayışlarına neden olmaktadır. Buna karşın hala istenilen özellikleri sağlayan (yüksek tanı ve takip değeri olan) bir belirteç bulunamamıştır. Son yıllarda PSA'ya alternatif olarak; TMPRSS2-ERG gen füzyonu, PCA-3 testi, PHI skoru gibi testler geliştirilmiştir. Ancak, prostat kanserinin heterojenik özelliği nedeniyle tek bir belirteç yerine birden çok belirtecin birlikte kullanılması ile gerek tanıda gerekse izleminde daha iyi sonuçlar alınacağı görülmektedir (Tablo 1). Bu yönde değişik laboratuvarlarca geliştirilen testler ileriki yıllarda tanı, tedavi ve izleminde yeni ufuklar açacak gibi görülmektedir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: H.Ş., Dizayn: H.Ş., M.Ç., Veri Toplama veya İşleme: H.Ş., H.D., Analiz veya Yorumlama: H.Ş., M.Ç., H.D., Literatür Arama: M.Ç., H.D., Yazan: H.Ş., M.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. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29.
2. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-1328.
3. Romero Otero J, Garcia Gomez B, Campos Juanatey F, Touijer KA. Prostate cancer biomarkers: an update. *Urol Oncol* 2014;32:252-260.
4. Tefekli AH. Prostat kanserinde yeni belirteçler ve Phi skoru. *Turk Urol Sem* 2012;3:61-69.

5. Cary KC, Cooperberg MR. Biomarkers in prostate cancer surveillance and screening: past, present, and future. *Ther Adv Urol* 2013;5:318-329.
6. Hori S, Blanchet JS, McLoughlin J. From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (proPSA) isoforms: a review of the emerging role of proPSAs in the detection and management of early prostate cancer. *BJU Int* 2013;112:717-728.
7. Saini S. PSA and beyond: alternative prostate cancer biomarkers. *Cell Oncol (Dordr)* 2016;39:97-106.
8. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 2011;185:1650-1655.
9. Sartori DA, Chan DW. Biomarkers in prostate cancer: what's new? *Curr Opin Oncol* 2014;26:259-264.
10. Lazzeri M, Abrate A, Lughezzani G, et al. Relationship of chronic histologic prostatic infamation in biopsy specimens with serum isoform [-2]proPSA (p2PSA), %p2PSA, and prostate health index in men with a total prostate-specific antigen of 4-10 ng/ml and normal digital rectal examination. *Urology* 2014;83:606-612.
11. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59:5975-5979.
12. Getzenberg RH, Partin AW. Prostate cancer tumor markers. In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW and Peters CA, eds. *Campbell-Walsh Urology*. 2012;98:2748-2762.
13. Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 2006;52:1089-1095.
14. Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179:1587-1592.
15. Salagierski M, Schalken JA. Molecular diagnosis of prostate cancer: PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion. *J Urol* 2012;187:795-801.
16. Hessels D, Schalken JA. The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2009;6:255-261.
17. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005;310:644-648.
18. Auprich M, Bjartell A, Chun FK, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60:1045-1054.
19. Kervancıoğlu E, Koşan M. Prostat kanseri doku ve serum biyomarkerlerinde güncel durum değerlendirilmesi. *Bull Urooncol* 2015;14:102-107.
20. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, et al. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Goteborg, Sweden. *BMC Med* 2008;6:19.
21. Kurek R, Nunez G, Tselis N, et al. Prognostic value of combined "triple"-reverse transcription-PCR analysis for prostatespecific antigen, human kallikrein 2, and prostate-specific membrane antigen mRNA in peripheral blood and lymph nodes of prostate cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004;10:5808-5814.
22. Luo J, Zha S, Gage WR, et al. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a new molecular marker for prostate cancer. *Cancer Res* 2002;62:2220-2226.
23. Sreekumar A, Laxman B, Rhodes DR, et al. Humoral immune response to alpha-methylacyl-CoA racemase and prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:834-843.
24. Jiang Z, Woda BA, Rock KL, et al. P504S: a new molecular marker for the detection of prostate carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1397-1404.

25. Jiang Z, Woda BA. Diagnostic utility of alpha-methylacyl CoA racemase (P504S) on prostate needle biopsy. *Adv Anat Pathol* 2004;11:316-321.
26. Harden SV, Sanderson H, Goodman SN, et al. Quantitative GSTP1 methylation and the detection of prostate adenocarcinoma in sextant biopsies. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1634-1637.
27. Bryzgunova OE, Morozkin ES, Yarmoschuk SV, et al. Methylationspecific sequencing of GSTP1 gene promoter in circulating/extracellular DNA from blood and urine of healthy donors and prostate cancer patients. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1137:222-225.
28. Bastian PJ, Palapattu GS, Lin X, et al. Preoperative serum DNA GSTP1 CpG island hypermethylation and the risk of early prostate-specific antigen recurrence following radical prostatectomy. *Clin Cancer Res* 2005;11:4037-4043.
29. de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:6302-6309.
30. Leversha MA, Han J, Asgari Z, et al. Fluorescence in situ hybridization analysis of Circulating tumor cells in metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:2091-2097.
31. Roobol MJ, Haese A, Bjartell A. Tumour markers in prostate cancer III: biomarkers in urine. *Acta Oncol* 2011;50(Suppl 1):85-89.
32. Murphy GP, Holmes EH, Boynton AL, et al. Comparison of prostate specific antigen, prostate specific membrane antigen, and LNCaP-based enzyme-linked immunosorbent assays in prostatic cancer patients and patients with benign prostatic enlargement. *Prostate* 1995;26:164-168.
33. Perner S, Hofer MD, Kim R, et al. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression. *Hum Pathol* 2007;38:696-701.
34. Shariat SF, Semjonow A, Lilja H, et al. Tumor markers in prostate cancer I: blood-based markers. *Acta Oncol* 2011;50(Suppl 1):61-75.
35. Shariat SF, Roehrborn CG, McConnell JD, et al. Association of the circulating levels of the urokinase system of plasminogen activation with the presence of prostate cancer and invasion, progression, and metastasis. *J Clin Oncol* 2007;25:349-355.
36. Al-Janabi O, Taubert H, Lohse-Fischer A, et al. Association of Tissue mRNA and Serum Antigen Levels of Members of the Urokinase-Type Plasminogen Activator System with Clinical and Prognostic Parameters in Prostate Cancer. *Biomed Res Int* 2014;2014:972587.
37. Fujita K, Ewing CM, Chan DY, et al. Endoglin (CD105) as a urinary and serum marker of prostate cancer. *Int J Cancer* 2009;124:664-669.
38. Karzai FH, Apolo AB, Cao L, et al. A phase I study of TRC 105 anti-endoglin (CD105) antibody in metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2015;116:546-555.
39. Yoshimoto M, Cunha IW, Coudry RA, et al. FISH analysis of 107 prostate cancers shows that PTEN genomic deletion is associated with poor clinical outcome. *Br J Cancer* 2007;97:678-685.
40. Kattan MW, Shariat SF, Andrews B, et al. The addition of interleukin-6 soluble receptor and transforming growth factor beta1 improves a preoperative nomogram for predicting biochemical progression in patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3573-3579.
41. Shariat SF, Kattan MW, Traxel E, et al. Association of pre- and postoperative plasma levels of transforming growth factor beta (1) and interleukin 6 and its soluble receptor with prostate cancer progression. *Clin Cancer Res* 2004;10:1992-9.
42. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for individualized prostate cancer risk assessment. *Eur Urol* 2016;70:45-53.
43. Salami SS, Schmidt F, Laxman B, et al. Combining urinary detection of TMPRSS2:ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. *Urol Oncol* 2013;31:566-571.
44. Knezevic D, Goddard AD, Natraj N, et al. Analytical validation of the Oncotype DX prostate cancer assay - a clinical RT-PCR assay optimized for prostate needle biopsies. *BMC Genomics* 2013;14:690.
45. Blume-Jensen P, Berman DM, Rimm DL, M. et al. Development and clinical validation of an in situ biopsy-based multimarker assay for risk stratification in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:2591-2600.
46. Cooperberg MR, Simko JP, Cowan JE, et al. Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. *J Clin Oncol* 2013;31:1428-1434.
47. Cuzick J, Berney DM, Fisher G, et al. Prognostic value of a cell cycle progression Signature for prostate cancer death in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer* 2012;106:1095-1099.
48. Parr RL, Mills J, Harbottle A, et al. Mitochondria, prostate cancer, and biopsy sampling error. *Discov Med* 2013;15:213-220.
49. Carlsson S, Maschino A, Schröder F, et al. Predictive value of four kallikrein markers for pathologically insignificant compared with aggressive prostate cancer in radical prostatectomy specimens: results from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer section Rotterdam. *Eur Urol* 2013;64:693-699.
50. Badani K, Thompson DJ, Buerki C, et al. Impact of a genomic classifier of metastatic risk on postoperative treatment recommendations for prostate cancer patients: a report from the DECIDE study group. *Oncotarget* 2013;4:600-609.
51. Crawford ED, Ventii K, Shore ND. New biomarkers in prostate cancer. *Oncology (Williston Park)* 2014;28:135-142.



A Rare Presentation of Germ Cell Neoplasia: Persistent Müllerian Duct Syndrome

Germ Hücreli Neoplazinin Nadir Bir Prezantasyonu: Persistan Müllerian Kanal Sendromu

Alp Tuna Bektaş MD¹, Muhammet İrfan Dönmez MD¹, Çișel Aydın MD², Dilek Ertoy Baydar MD², Mustafa Sertaç Yazıcı MD¹, Ali Ergen MD¹, Bülent Akdoğan MD¹

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

²Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Ankara, Turkey

Abstract

Persistent Müllerian duct syndrome is a rare form of pseudohermaphroditism. This article is made of two case reports showing malignant transformation. The first case was a 36-year-old male who presented with infertility. Unilateral inguinal mass and undescended testis were found on physical examination. The inguinal ultrasonography reported an inguinal mass on the same side while testicular tumor markers were within normal range. After surgical excision, pathologic examination revealed that the inguinal mass was uterus and intratubular germ cell neoplasm was present in the testis tissue. The second case was a 31-year-old male with 18 cm intraabdominal mass which was noticed during umbilical hernia repair. Physical examination revealed bilateral undescended testes with increased human chorionic gonadotropin levels. Preoperative abdominal imaging revealed a uterus posteriorly of the mass. Excision of the mass and retroperitoneal lymph node dissection were performed after neoadjuvant chemotherapy. Pathology results revealed seminoma of the testis.

Keywords: Persistent Müllerian duct syndrome, seminoma, germ cell neoplasia

Öz

Persistan Müllerian kanal sendromu, yalancı hermafroditizmin nadir bir formudur. Bu yazıda malign transformasyon gösteren iki olgunun sunumu yapılmaktadır. İlk olgu infertilite sebebiyle başvuran 36 yaşında bir erkek hasta olup fizik muayenesinde tek taraflı inguinal kitle ve inmemiş testis saptanmıştır. Tümör belirteçleri normal olan hastanın inguinal ultrasonografi sonucu aynı tarafta inguinal kitle şeklinde raporlanmıştır. Cerrahi eksizyon sonrası patolojik incelemede inguinal kitlenin uterus olduğu ve testis dokusunda intratübüler germ hücreli neoplazi mevcut olduğu bulunmuştur. İkinci hasta ise umbilikal herni onarımı esnasında 18 cm'lik intraabdominal kitle fark edilen ve yapılan fizik muayenesinde bilateral inmemiş testis saptanan 31 yaşında bir erkek hastadır. Hastanın laboratuvar değerlendirmesinde insan koryonik gonadotropini değeri artmış olup yapılan abdominal görüntülemesinde kitlenin posteriorunda yerleşmiş uterus izlenmiştir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası kitle eksizyonu ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Patoloji sonucu seminom olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Persistan Müllerian kanal sendromu, seminom, germ hücreli neoplazi

Introduction

Persistent Müllerian duct syndrome (PMDS) is defined as the presence of Müllerian remnants in a phenotypically and karyotypically male (1). PMDS is caused either by the lack of anti-Müllerian hormone, receptor insensitivity or a defect in the timing of the release of Müllerian inhibiting factor (MIF). PMDS is regarded as a form of pseudohermaphroditism due to presence of uterus and is shown to be inherited autosomal recessively (2). Although it is predominantly seen in pediatric age group presenting as undescended testis with or without inguinal hernia, it might be presented as an inguinal or intraabdominal mass in adulthood (3). Herein we report 2 cases of PMDS with review of the literature.

Case Presentations

Case 1

A 36-year-old male was evaluated in our infertility clinic. The patient had history of bilateral orchidopexy when he was 4 years old. His repetitive spermogram results were consistent with azospermia. Chromosomal analysis was 46,XY. Upon physical examination right inguinal mass and left undescended testis was detected. Scrotal ultrasonography revealed that the right testicle was in right hemiscrotum with dysmorphic appearance. The mass located in the right inguinal canal was 75x32 mm, heterogenous, cavitory in the centre and hypervascularized. Left testicle could not be identified by ultrasound. Serum alpha fetoprotein and beta human chorionic gonadotropin (β -hCG)

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Muhammet İrfan Dönmez MD, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Urology, Ankara, Turkey

Phone: +90 312 305 19 69 **E-mail:** m_irfan83@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-2828-7942

Received/Geliş Tarihi: 21.02.2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 22.03.2017

©Copyright 2017 by Urooncology Association Bulletin of Urooncology / Published by Galenos Yayınevi

levels were within normal range. Right inguinal exploration and complete excision of the mass was performed.

Pathology

Macroscopic examination revealed a well-formed 5 cm uterus, two fallopian tubes and a 3x3x2 cm testis (Figure 1). A section through the uterus revealed a patent uterine cavity, and short blind ending cervical canal. Microscopically, endometrium was inactive overlying unremarkable myometrium (Figure 2a). Testis contained small seminiferous tubules, some of which contained germ cells with deficient spermatogenetic activity. These germ cells looked atypical with large and hyperchromatic nuclei

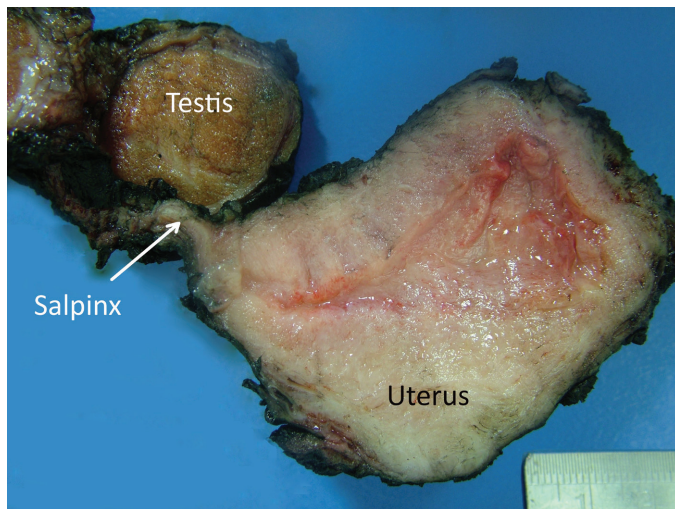


Figure 1. Case 1. Small testis connected to uterus by a salpinx

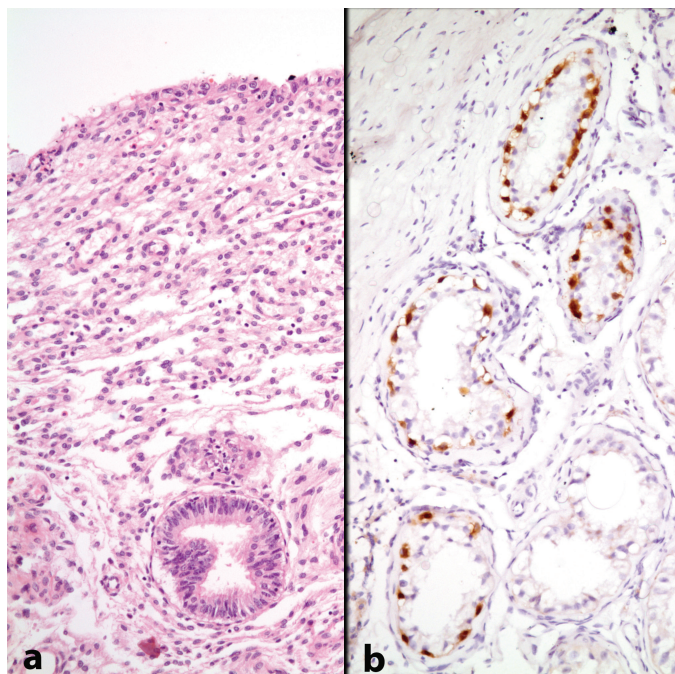


Figure 2. Case 1. a) A section from endometrium (hematoxylin and eosin x200), b) Neoplastic germ cell in the seminiferous tubules revealing nuclear OCT3/4 expression (immunohistochemistry, anti-OCT3/4 antibody x200)

leading to the diagnosis of intratubular germ cell neoplasia. This conclusion was confirmed via immunohistochemistry that showed OCT3/4 expression in the neoplastic germ cell nuclei (Figure 2b). No invasive tumor was identified.

Follow-up imaging at six and twelve months including abdominal magnetic resonance imaging and computed tomography (CT) of the thorax were unremarkable with normal tumor markers.

Case 2

A 31-year-old male patient was referred to our hospital due to incidentally detected intraabdominal lesion. Patient was asymptomatic until he underwent surgery for umbilical hernia where the general surgeon noted a mass in the abdominal cavity. Abdominal CT revealed an 18x6 cm pelvic tumor lying superior to bladder and a uterus behind the bladder. Since he had untreated bilateral undescended testes, the mass was thought to be a testicular neoplasm. Serum β -hCG level was elevated (551 mIU/mL). Followed by tru-cut biopsy in which the findings were consistent with classic type seminoma. The patient was given a 3 course of bleomycin-etoposide-cisplatin chemotherapy. β -hCG level decreased to normal. He was found to be azospermic with karyotype of 46,XY and he had normal testosterone levels. Per-operatively, inner genitalia was phenotypically female; male organs were unable to be visualized. Uterus, together with pelvic tumor were removed and a template retroperitoneal lymph node dissection was achieved.

Pathology

Specimen consisted of 19x6x3 cm lobular mass connected to 8x6.5x3 cm uterus with 9.5 cm long tuba uterina (Figure 3). Gross sectioning through the tumor revealed a white-tan cut surface with a solid, myxoid and lobulated appearance due to irregular intersecting fibrous bands. Gonads were not identified macroscopically. On the light microscopy, the mass was seen to be composed of finely vascular, loose edematous fibrous tissue that was thought to be the scar formation replacing the neoplasia after chemotherapy (Figure 4). It also contained

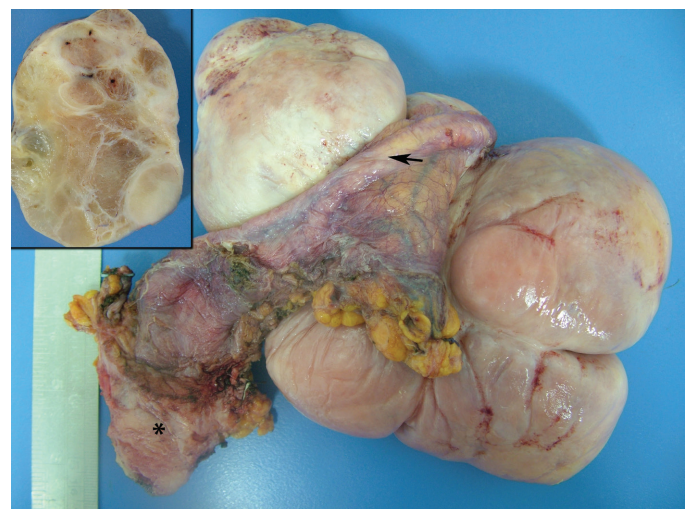


Figure 3. Case 2. Removed surgical material consisting of a large lobular mass, a tuba uterina (indicated by arrow) and uterus (indicated by asterisk). Inset shows the cut surface of the tumor

scattered seminiferous tubules without identifiable germ cells. There were epididymis and seminal vesicle attached as well. No viable neoplastic element was present. The uterus and its tube were unremarkable. The dissected lymph nodes were reactive without a metastatic deposit.

Post-operative recovery was uneventful and the patient remained disease free at 43 months follow-up.

Discussion

Sexual differentiation begins at 7th week in utero under the control of testosterone and MIF. Testosterone is secreted by Leydig cells whereas MIF is secreted by Sertoli cells. Testosterone effects Wolffian structures to form epididymis, vas deferens and seminal vesicles whereas MIF inhibits the default development of female inner genitalia (4). In the case of absent MIF, MIF receptor insensitivity or abnormal MIF secretion timing, Müllerian duct derivatives are observed in phenotypically male individuals. The external genitalia normally develops since testosterone and its activity are not altered (5).

There is a horizontal heritage pattern as PMDS is inherited autosomal recessively. More than one patient within the same family may be affected. Particularly, first degree relatives of PMDS patients should undergo screening particularly if they suffer from undescended testis. Mutations involving chromosome 19 (receptor type 1) and chromosome 12 (receptor type 2) have been reported (3,6).

Undescended testis accompanies PMDS because Müllerian structures block the descent of the testis. Additional genitourinary abnormalities such as hypospadias, penoscrotal transposition, seminal vesicle cysts, renal agenesis, horseshoe

kidney, ureteropelvic junction obstruction have been reported among PMDS patients (7).

PMDS has 3 clinical features:

1. Testes bilaterally undescended and located intraabdominally at ovarian position with respect to uterus (60-70%),
2. Unilateral undescended testis with an inguinal hernia consisting of testis, uterus and tubes (20-30%) - described as hernia uteri inguinale,
3. Bilateral testes at the same side and located in the same hernia sac together with the Müllerian structures (10%) - described as transverse testicular ectopia (3).

Apart from the increased risk of malignancy (embryonal carcinoma, seminoma, yolk sac tumor, and teratomas) in undescended testis, Müllerian remnants are also shown to undergo neoplastic transformation. The reported risk of malignant transformation is 2-15%. The most common testicular germ cell tumor is seminoma, which represents 50% of cases (8). Therefore resection of the bulky remnants is essential in the management of PMDS. Müllerian duct remnants should be removed when possible. Excision diminishes the risk of malignancy and increases the compliance for orchiopexy (9). However, special care for meticulous dissection should be given to preserve vascular supply of the vas deferens, especially in pediatric patients.

Though virilization is not affected in PMDS, most patients are azospermic (10). However, there are a few individuals who have children (3). In accordance with published literature, both of our patients showed male secondary sex characteristics and their semen analysis revealed azospermia.

We observed neoplastic transformation in both cases. This was in the form of intratubular germ cell neoplasia in the first patient and overt seminoma in the second. Management of tumors in PMDS cases should not differ than classical germ cell tumor treatment.

Ethics

Informed Consent: Consent form was filled out by all participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: B.A., M.S.Y., D.E.B., Concept: A.T.B., M.I.D., Ç.A., Design: A.E., M.I.D., A.T.B., Data Collection or Processing: A.T.B., M.I.D., Ç.A., Analysis or Interpretation: A.T.B., M.I.D., D.E.B., Literature Search: A.T.B., M.I.D., Writing: A.T.B., M.I.D.

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. Fernandes ET, Hollabaugh RS, Young JA, et al. Persistent müllerian duct syndrome. *Urology* 1990;36:516-518.
2. Imbeaud S, Belville C, Messika-Zeitoun L, et al. A 27 base-pair deletion of the anti-müllerian type II receptor gene is the most common cause of the persistent müllerian duct syndrome. *Hum Mol Genet* 1996;5:1269-1277.

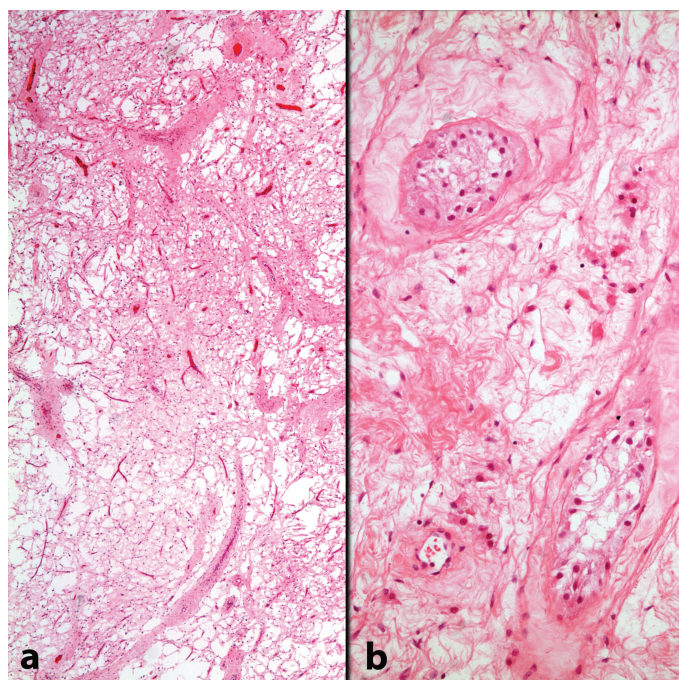


Figure 4. Case 2. The mass was formed by a loose fibrous tissue (panel a) that contained interspersed seminiferous tubules (panel b) (a: hematoxylin and eosin x40; b: hematoxylin and eosin x200)

3. Manjunath BG, Shenoy VG, Raj P. Persistent müllerian duct syndrome: How to deal with the müllerian duct remnants - a review. *Indian J Surg* 2010;72:16-19.
4. Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF. Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. *Endocr Rev* 1997;18:259-280.
5. Wuerstle M, Lesser T, Hurwitz R, et al. Persistent mullerian duct syndrome and transverse testicular ectopia: embryology, presentation, and management. *J Pediatr Surg* 2007;42:2116-2119.
6. Bartlett JE, Lee SM, Mishina Y, et al. Gubernacular development in Müllerian inhibiting substance receptor-deficient mice. *BJU Int* 2002;89:113-118.
7. Deepika, Kumar A. Persistent mullerian duct syndrome with transverse testicular ectopia: rare entity. *J Clin Diagn Res* 2014;8:162-163.
8. Chiang CY, Tsai JW, Wang HP, et al. Hernia uterine inguinale and seminoma in persistent Müllerian duct syndrome. *Int J Surg Pathol* 2010;18:440-442.
9. Wei CH, Wang NL, Ting WH, et al. Excision of Mullerian duct remnant for persistent Mullerian duct syndrome provides favorable short- and mid-term outcomes. *J Pediatr Urol* 2014;10:929-933.
10. Odi TO, Abdur-Rahman LO, Nasir AA. Persistent Mullerian duct syndrome: a case report and review of the literature. *Afr J Paediatr Surg* 2010;7:191-193.



Primer Adrenal Lenfoma: Olgu Sunumu

Primary Adrenal Lymphoma: A Case Report

Dr. İlke Onur Kazaz¹, Dr. Ayhan Arslan¹, Dr. Nergiz Erkut², Dr. Ömer Kutlu¹

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Öz

Başarılı bir operasyonla laparoskopik cerrahi rezeksiyon yapılan bir primer adrenal lenfoma olgusu hazırladık. Otuz bir yaşında erkek hasta, bel ağrısı şikayeti ile incelenirken bilgisayarlı tomografide sağ adrenal tümör tespit edildi. Cerrahi rezeksiyon planlandı ve uygulandı. Histopatolojik sonucu atipik B hücreli lenfoid infiltrasyon olarak raporlandı.

Anahtar Kelimeler: Primer adrenal lenfoma, adrenal kitle, olgu sunumu

Abstract

We report a case of primary adrenal lymphoma with a operation and a laparoscopic surgical resection. A 31-year-old male patient was complaining with back pain while he was examining a right adrenal tumor was detected on computerized tomography. Surgical resection was planned and performed. The histopathologic result reported as atypical B cell lymphoid infiltration.

Keywords: Primary adrenal lymphoma, adrenal mass, case report

Giriş

Adrenal bez neoplastik hastalıkların sık görüldüğü bir organdır. Adrenal kitle tüm popülasyonun yaklaşık %9'unda ortaya çıkmaktadır (1). Primer adrenal lenfomalar (PAL) ektranodal lenfomaların yaklaşık %1'inden azını oluşturmaktadır. Olguların %70'inde bilateral olarak görülmektedir. En sık görülen subtipi diffüz büyük B hücreli lenfomadır (2).

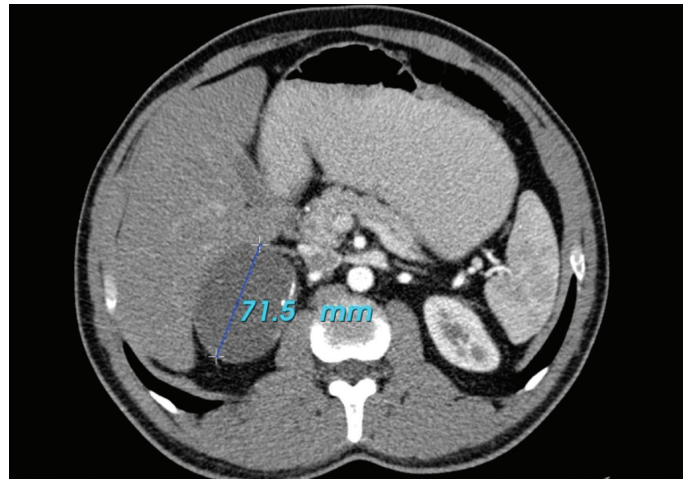
Olgu Sunumu

Otuz bir yaşında erkek hasta, bel ağrısı şikayeti nedeniyle incelenirken sağ böbrek üst polde 73x60 mm kitle ultrasonografik incelemede görülmesi üzerine kliniğimize iletilmişti. Çalışmamıza dahil edilen hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Hastaya kliniğimizde bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmesi planlandı. BT'de sağ adrenal bezde 66x63 mm boyutunda duvarı kalsifiye kist izlenmekteydi (Resim 1, 2). Hastayı endokrinoloji bölümü feokromositoma açısından değerlendirdi. Tetkikler sonucunda hastanın feokromositoma olmadığı kanısına varıldı. Hastaya laparoskopik sağ sürrenalektomi planlandı ve uygulandı. Patoloji sonucu, atipik B hücreli lenfoid infiltrasyon olarak raporlandı (Resim 3). İmmünohistokimyasal çalışmada CD20 (+) görüldü (Resim 4, 5). Sonrasında evreleme amaçlı yapılan pozitron emisyon tomografisi-BT'de malignite lehine bulgu saptanmadı. Hasta hematoloji bölümüne konsülte edildi.

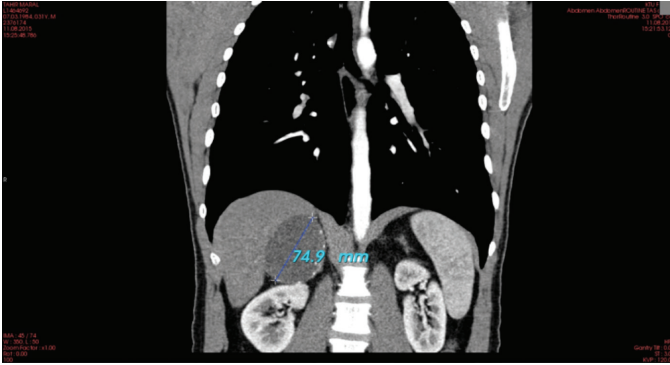
Hematoloji bölümü tarafından yapılan kemik iliği biyopsisi sonucunda malignite saptanmadı (normoselüler kemik iliği). Hasta hematoloji bölümü tarafından izleme alındı.

Tartışma

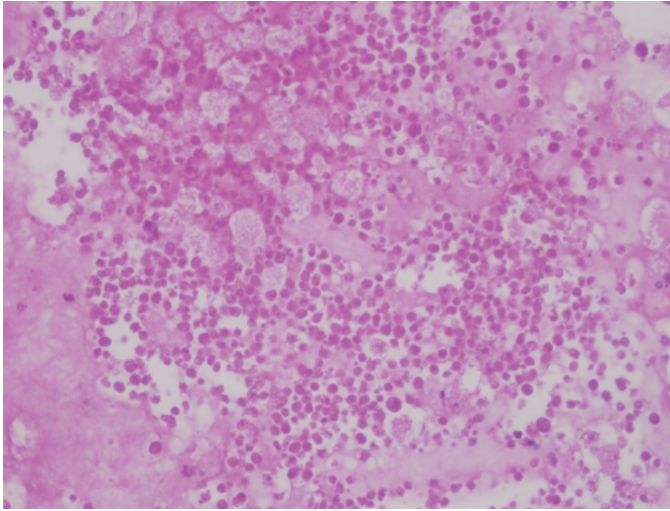
PAL nadir görülen tümörlerdir. Literatürde yaklaşık olarak 100 olgu görülmektedir (2). Hastaların çoğunda adrenal yetmezliğe bağlı



Resim 1. Bilgisayarlı tomografi görüntüsü, transvers kesit

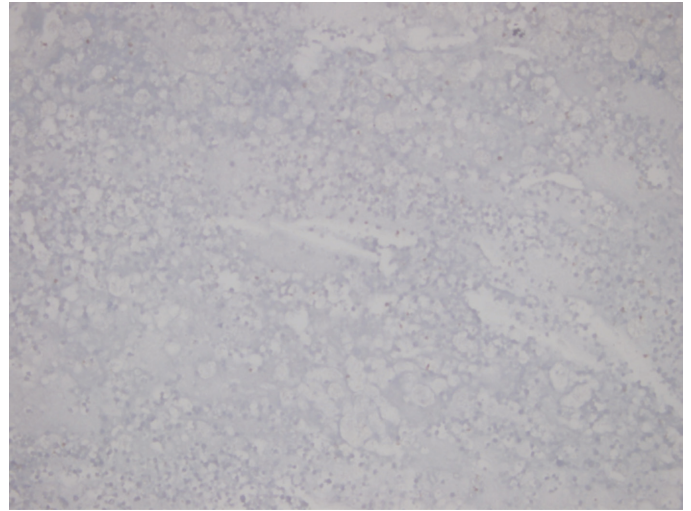


Resim 2. Bilgisayarlı tomografi görüntüsü, koronal kesit

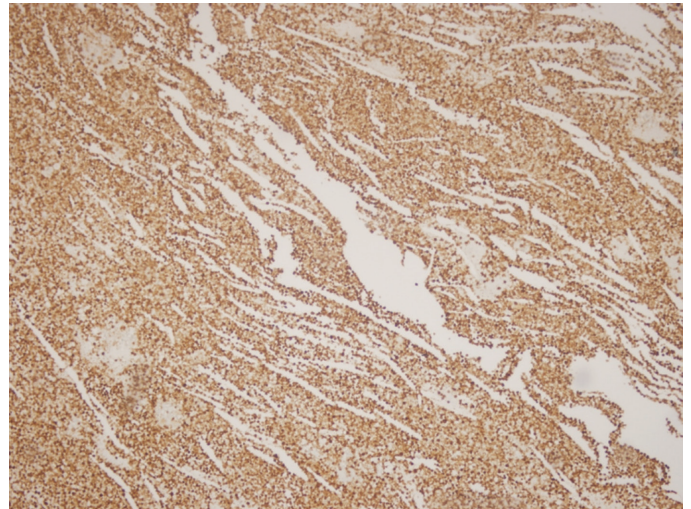


Resim 3. Nekrotik materyal içerisinde atipik lenfosit infiltrasyonu (hematoksilin eozin boyama)

semptom ve bulgular görülmektedir. PAL metastatik karsinomalarla karışabilmektedir. Görüntülemelerde kalsifikasyon, nekroz ve kanama gibi öneme sahip bulgulara rastlanmaktadır. BT eşliğinde iğne biyopsileri ve cerrahi biyopsilerle tanı konabilmektedir. Tedavide adrenalektomi, kemoterapi, radyoterapi ve kombinasyonları yer alabilmektedir (3). Radyolojik olarak (BT, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme) adrenal bezlerde lenfomatöz oluşumu gösteren patognomonik bir görünüm tanımlanmamıştır ve metastatik lezyonlardan ayırt edilmesi güç olmaktadır (4). PAL kötü prognoza sahip bir tümör olarak kabul edilmektedir. Genellikle ortalama yaşam süresi bir yıldan daha azdır. Kötü prognostik faktörler olarak ileri yaş, büyük tümör boyutu, bilateral olması, yüksek laktat dehidrogenaz düzeyleri, başka organlarda tutulum olması ve adrenal yetmezlikle birlikteliği gösterilmektedir. Merkezi sinir sistemi tutulumu uzun dönem prognozu kötüleştirmektedir (5). Görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artması sonucunda insidental adrenal kitlelerde artış görülmektedir. Bu artış PAL'nin insidental tanısı açısından da geçerlidir. Adrenal kitlelerde olabileceği akılda tutulmalıdır. Adrenal kitlelerde PAL da akılda tutulması gereken tanılar arasında anılmalıdır.



Resim 4. CD3 negatif boyanma



Resim 5. Neoplastik lenfosit hücreler CD20 pozitif boyanma göstermekte

Teşekkür

Patoloji resimlerinin elde edilmesinde yardımları nedeniyle Doç. Dr. Sevdegül Munğan ve Araş. Gör. Dr. Gizem Teoman'a teşekkür ederim.

Etik

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

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: İ.O.K., Ö.K., N.E., Konsept: İ.O.K., Dizayn: İ.O.K., Veri Toplama veya İşleme: A.A., N.E., Analiz veya Yorumlama: İ.O.K., Literatür Arama: A.A., Yazan: A.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. Ozimek A, Diebold J, Linke R, et al. Bilateral primary adrenal non-Hodgkin's lymphoma and primary adrenocortical carcinoma--review of the literature preoperative differentiation of adrenal tumors. *Endocr J* 2008;55:625-638.
2. De Miguel Sánchez C, Ruiz L, González JL, Hernández JL. Acute adrenal insufficiency secondary to bilateral adrenal B-cell lymphoma: a case report and review of the literature. *Ecanermedicalsience* 2016;10:634.
3. Michaelis M, Suhan T, Michaelis UR, et al. Valproic acid induces extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation and inhibits apoptosis in endothelial cells. *Cell Death Differ* 2006;13:446-453.
4. Wang J, Sun NC, Renslo R, et al. Clinical silent primary adrenal lymphoma: a case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1998;58:130-136.
5. Rizzo C, Camilleri DJ, Betts A, et al. Primary Bilateral Non-Hodgkin's Lymphoma of the Adrenal Gland Presenting as Incidental Adrenal Masses. *Case Rep Med* 2015;2015:620381.