

ISSN 2147-2122

# ÜROONKOLOJİ

## bülteni

BULLETIN OF UROONCOLOGY

galenos  
yayınevi

ÜROONKOLOJİ  
DERNEĞİ - 1999

Aralık/December

2017

Cilt/Volume

16(4)

Üroonkoloji Derneği'nin Resmi Yayın Organıdır

# Yayın Kurulu / Editorial Board

## Sahibi / Owner Üroonkoloji Derneği adına / Behalf of Society Uroonology

### Dr. Sinan Sözen

Gazi 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

Forté Üroloji Merkezi, İstanbul, Türkiye

### Dr. Per-Anders Abrahamsson

Malmö Üniversite Hastanesi, Üroloji  
Anabilim Dalı, Malmö, İsveç

### Dr. Turgut Alkibay

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

### Dr. Muammer Altok

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

### Dr. Haluk Akpınar

Florence Nightingale Hastanesi, Üroloji  
Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Dr. Gerald L. Andriole

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

### Dr. Güven Aslan

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

### Dr. Sümer Baltacı

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

### Dr. Yıldırım Bayazıt

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

### Dr. Dilek Ertoy Baydar

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

### Dr. Yaşar Bedük

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

### Dr. Cenk Yücel Bilenç

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

### Dr. Kamil Çam

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

### Dr. Emin Darendeliler

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

### Dr. Sinan Ekici

Hisar Intercontinental Hastanesi, Onkolojik  
Bilimler Merkezi, İstanbul, Türkiye

### Dr. Saadettin Eskiçorapçı

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

### Dr. Aziz Karaoğlu

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

### Dr. Eric Klein

Cleveland Kliniği, Üroonkoloji Bölümü, Ohio,  
ABD

### Dr. Ömer Küçük

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

E-posta: omer.kucuk@emory.edu

### Dr. Viraj Master

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

### Dr. Nil Molinas Mandel

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

### Dr. Uğur Mungan

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

### Dr. Necmettin Aydın Mungan

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

E-posta: anmungan@yahoo.com

### Dr. Talha Müezzinoğlu

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

### Dr. Can Öbek

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

E-posta: canobek@yahoo.com

### Dr. Haluk Özen

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

### Dr. Hakan 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. Yilören Tanırdır

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 standardına uygundur. (Requirements for Permanence) National Library of Medicine biyomedikal yayınlarında asitiz kağıt (acid-free paper/alkalin kağıt) kullanılmasını önermektedir.

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

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

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

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

All rights are reserved. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to The Medical Bulletin of Uroonology. 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  
Soner Yıldırım  
Turgay Akpınar

Web Assistant  
Büşra Başak Yılmaz

Grafik Departmanı/Graphics Department  
Ayda Alaca

Çiğdem Birinci

Araştırma&Geliştirme/Research&Development  
Denis Sleptov

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators  
Eda Kolkusca

Hatice Balta  
Lütfiye Ayhan İrtem  
Melis Kuru  
Zeynep Altındağ

Proje Asistanları/Project Assistants

Esra Semerci  
Günay Selimoğlu  
Sedanur Sert

Mali İşler Koordinatörü/Finance Coordinator  
Sevinç Çakmak

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

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

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25 Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

Basım Yeri/Printing at: Creative Basım Ltd. Şti.

Litros Yolu 2. Matbaacılar Sit. ZD1 Topkapı, İstanbul-Türkiye  
Phone: +90 212 709 75 25

Basım Tarihi/Printing Date: Aralık 2017/December 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), Tübitak/Ulakbim, Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO, CINAHL Complete Database, Gale/Cengage Learning, Research Bib-Academic Resource Index, ProQuest, Index Copernicus, British Library, Root Indexing, Türk Medline ve Türkiye Atrf Dizini'nde** indekslenmektedir.

### Açık Erişim Politikası

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

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

### Abone İşlemleri

Dergiye abone olmak için Üroonkoloji Derneği ile iletişime geçilmelidir.

### Reklam

Reklam için başvurular Üroonkoloji Bülteni Editörlüğü'ne yapılmalıdır. Reklam içeriklerinden reklam veren kişi veya kurum sorumludur.

### Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi bölümüne, dergiye [www.uroonkolojibulteni.org](http://www.uroonkolojibulteni.org) adresinden ulaşılabilir.

### Üroonkoloji Bülteni Editörlüğü

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

**E-posta:** [bulten@uroonkoloji.org](mailto:bulten@uroonkoloji.org)

**Telefon:** +90 216 594 52 85

**Faks:** +90 216 594 57 99

### Sahibi

Üroonkoloji Derneği adına Dr. Sinan Sözen

**Yayıncı:** Galenos Yayınevi

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

**E-posta:** [info@galenos.com.tr](mailto:info@galenos.com.tr)

**Telefon:** +90 212 621 99 25

**Faks:** +90 212 621 99 27

Bu eser Creative Commons Alıntı-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), Tübitak/Ulakbim, Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO, CINAHL Complete Database, Gale/Cengage Learning, Research Bib-Academic Resource Index, ProQuest, Index Copernicus, British Library, Root Indexing, Türk Medline and Turkiye Citation Index.**

### Open Access Policy

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

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

### Subscription

You should contact Urooncology Association in order to subscribe to the journal.

### Advertising

The application for advertising should be made to the Editorial of Bulletin of Urooncology. The advertisers (person or institution) are responsible for the advertisements' content.

### Instructions to Authors

Instructions to authors section can be reached from [www.uroonkolojibulteni.org](http://www.uroonkolojibulteni.org) or [www.uroonkoloji.org/ebulten](http://www.uroonkoloji.org/ebulten).

### Editorial Office of Bulletin of Urooncology

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

**E-mail:** [bulten@uroonkoloji.org](mailto:bulten@uroonkoloji.org)

**Tel:** +90 (216) 594 52 85

**Fax:** +90 (216) 594 57 99

### Owner

Dr. Sinan Sözen on behalf of Urooncology Association

**Publisher:** Galenos Yayınevi

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

**E-mail:** [info@galenos.com.tr](mailto:info@galenos.com.tr)

**Phone:** +90 212 621 99 25

**Fax:** +90 212 621 99 27

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

# Yazarlara Bilgi

## 1. Genel Bilgiler

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

Üroonkoloji Bülteni mesane kanseri, prostat kanseri, böbrek-testis ve üst 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](http://www.uroonkolojibulteni.com)) ulaşılabilir. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Bu aşamadan sonra makaleye yeni yazar eklenemez veya yazar isim sıralamasında değişiklik yapılamaz.

Üroonkoloji Bülteni'nde yayınlanmak amacıyla gönderilen ve Etik Kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve 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](http://www.uroonkolojibulteni.com)).

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

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

Yeni bulgular; literatürdeki makalelerin kapsadığı temel konular belirtilmelidir.

Sonuç; klinik çalışmalar ve araştırmalara ait çıkarımlar vurgulanmalıdır.

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

**Giriş:** Derlemenin 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 kitabı: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

### F. Şekil, Tablo ve Grafikler

Şekil ve tablo seçiminde dikkatli karar verilmelidir. Derleme ve orijinal araştırmalar için en fazla 4 adet, olgu sunumları için 2 adet şekil/tablo kabul edilecektir. Tüm resimler "Şekil" olarak adlandırılmalı ve metin

içinde numaralandırılmış olarak belirtilmelidir. Şekiller tanımlayıcı bir başlık ve açıklama içermelidir. Ana metinde bulunmayan ve şekillerde kullanılan tüm kısaltmalar, şekil açıklamalarında tanımlanmalıdır. Özellikle olan bir yazıda dörtten daha fazla şekil/tablo olması gerekiyorsa bu durumda yazar, bülten editörlüğüne bunu bildirmelidir. Bütün tablo ve şekillere metin içinde atıf yapılmalıdır.

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

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

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

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

### 7. Yazının Yayına Gönderilmesi

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

### Yazışma

Üroonkoloji Bülteni,

Baş Editör, Prof. Dr. Murat Koşan

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

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

E-posta: muratkosan@yahoo.com



# Instructions to Author

## 1. General Information

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

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

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

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

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

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

It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific 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](http://www.uroonkolojibulteni.com)).

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

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

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

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

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

We 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](http://www.uroonkolojibulteni.com)).

All submissions must include: Authorship Statement, Copyright Transfer, Financial Disclosure, and Acknowledgment Permission forms. The author and the co-authors should sign this form declaring 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 be done <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](http://www.uroonkolojibulteni.com)).

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

#### A. Original Research Articles

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

##### Content:

- Title

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

Objective, materials and methods, results, conclusion)

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

Introduction

- Materials and Methods/Patients and Methods

- Results

- Discussion

- Study Limitations

- Conclusion

- Acknowledgements

- References

- Tables/Figures

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

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

PRISMA statement of preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097.) (<http://www.prisma-statement.org/>);

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

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

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

##### Figure Legends

A word count for the original articles (excluding title page, acknowledgments, figure and table legends, and references) should be provided not exceed 3000 words. Number of references should not exceed 30.

## 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](http://www.uroonkolojibulteni.org).

### Correspondence

Bulletin of Urooncology

Editor-in-Chief, PhD, MD, Murat Koşan

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

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

E-mail: [muratkosan@yahoo.com](mailto:muratkosan@yahoo.com)

# İçindekiler/Contents

## Orijinal Makaleler / Original Articles

- 108** **Sigara Kullanım Süresinin Mesane Kanserinin Tanı Anındaki Klinik ve Patolojik Özellikleri ile Olan İlişkinin Değerlendirilmesi**  
*Evaluation of the Relationship Between Duration of Smoking and Clinical and Pathologic Characteristics of Bladder Cancer at Diagnosis*  
Dr. Bora İrer, Dr. Filiz Dağ, Dr. Güven Aslan; İzmir, Türkiye
- 112** **Prostat Kanserinde Six Transmembrane Protein of Prostate 2 Gen Ekspresyonunun ve Hücre İçi Lokalizasyonunun Belirlenmesi**  
*Determination of Six Transmembrane Protein of Prostate 2 Gene Expression and Intracellular Localization in Prostate Cancer*  
Dr. Bora İrer, Dr. Ömer Demir, Dr. Aykut Kefi, Dr. Güven Aslan; İzmir, Türkiye
- 119** **Lokalize Prostat Kanserinde Preoperatif Nötrofil Lenfosit Oranı Güvenilir Bir Prognostik Parametre midir?**  
*Is Preoperative Neutrophil Lymphocyte Ratio a Reliable Prognostic Parameter for Localized Prostate Cancer?*  
Dr. Tümay İpekçi, Dr. Mustafa Yüksel, Dr. Murat Uçar, Dr. Ahmet Tunçkiran, Dr. Zafer Kozacıoğlu,  
Dr. Ramazan Yavuz Akman; Antalya, İstanbul, Balıkesir, İzmir, Türkiye

## Derlemeler / Reviews

- 123** **Mesane Nadir Benign ve Malignite Potansiyeli Belirsiz Tümörleri: Literatürün Gözden Geçirilmesi**  
*Rare Benign and Uncertain Malignant Potential Tumors of Bladder: Review of the Literature*  
Dr. Cem Yücel, Dr. Mehmet Zeynel Keskin; İzmir, Türkiye
- 127** **Prostat Kanserinde Aktif İzlem**  
*Active Surveillance in Prostate Cancer*  
Dr. Volkan İzol, Dr. Nebil Akdoğan; Adana, Türkiye

## Olgu Sunumu / Case Report

- 133** **Dosetaksel Tedavisi Sırasında Nötropenik Ateş, Deri ve Göz Toksikitesi Gelişen Metastatik Prostat Kanseri Bir Olgu**  
*Neutropenic Fever, Skin and Eye Toxicities Develops During Docetaxel Treatment in Metastatic Prostate Cancer: A Case Report*  
Dr. Erdem Şen, Dr. İrem Öner, Dr. Özlem Ata; Konya, Türkiye

## 2017 İndeks / 2017 Index

2017 Hakem Dizini - 2017 Referee Index

2017 Yazar Dizini - 2017 Author Index

2017 Konu Dizini - 2017 Subject Index

# Editörden / Editorial

## Üroonkoloji Bülteni'nin Değerli Okuyucuları ve Değerli Meslektaşlarım,

Bültenimizin 2017 yılına ait dördüncü sayısında, Editör Yardımcısı arkadaşlarımız Dr. Ender Özden ve Dr. Barış Kuzgunbay'ın gayret ve katkılarıyla yayına hazırladığımız ve çok değerli olduğunu 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. 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. Özellikle önümüzdeki sayılarda yayın dili, hakem değerlendirme süreleri gibi konularda yeni düzenlemeler planlanmış ve altyapı çalışmaları başlamıştır. Özellikle akademik yükseltme kriterleri göz önüne alınırsa, genç araştırmacıların hem tecrübe kazanmaları hem de akademik performans göstermeleri açısından, yayınlarda hakemlik yapmanın değer kazandığı bir dönemde olduğumuzu düşünmekteyiz. Bu gelişme ve değişimlerin tüm üroloji ve özellikle üroonkoloji camiasında motivasyon kaynağı olacağı inancını taşıyoruz.

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. Bilgi ve birikimleriyle yayın değerlendirme sürecinde hakem görüşlerini bizlerle paylaşan meslektaşlarımıza, onların bu gayretlerini bilimsel platformda destekleyen derneğimiz yönetim kuruluna teşekkür ederim.

Önemli uluslararası indekslerde de taranma konusundaki 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**



# **Sigara Kullanım Süresinin Mesane Kanserinin Tanı Anındaki Klinik ve Patolojik Özellikleriyle Olan İlişkisinin Değerlendirilmesi**

## **Evaluation of the Relationship Between Duration of Smoking and Clinical and Pathologic Characteristics of Bladder Cancer at Diagnosis**

Dr. Bora İrer<sup>1</sup>, Dr. Filiz Dağ<sup>2</sup>, Dr. Güven Aslan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Izmir Büyükşehir Belediyesi Eşrefpaşa Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Izmir Büyükşehir Belediyesi Eşrefpaşa Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

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

### **Öz**

**Amaç:** Bu çalışmada sigara kullanım süresinin mesane kanserinin tanı anındaki klinik ve patolojik özellikleri ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde primer mesane tümörü tanısı ile transüretal mesane tümörü rezeksiyonu olan 41 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik verileri, sigara içme durumu ve tümör boyutu, sistoskopik görünümü, tümörün grade ve derecesi, histopatolojik incelemedeki lamina propria invazyonunun varlığı, nekroz ve enflamasyon varlığı gibi mesane tümörünün klinik ve patolojik özellikleri medikal kayıtlardan elde edildi. Bu özelliklerin sigara içiciliği ile olan ilişkisi retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 69,07 yıl ve ortalama sigara kullanım süresi 49,8 paket-yıl olarak saptandı. Sigara kullanım süresi ile tümörün boyutunun büyüklüğü, tümörün histolojik grade ve derecesi, tümörün solid görünümlü olması, tümörün lamina propria invazyonu göstermesi, tümörün skuamoid diferansiyasyon göstermesi ve tümörde histopatolojik enflamasyon ve nekroz varlığının bulunması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu gösterdik.

**Sonuç:** Mesane tümürlü hastalardaki sigara kullanım süresi, üroloji ve patoloji uzmanına ilk tanı anındaki mesane tümörünün gösterebileceği agresiflik düzeyi hakkında bilgi verebilen önemli bir faktör olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Mesane kanseri, sigara kullanım süresi, patolojik özellikler

### **Abstract**

**Objective:** In this study, we aimed to evaluate the relationship between the duration of smoking and clinical and pathological characteristics of malignant bladder cancer at diagnosis.

**Materials and Methods:** In this study, a total of 41 patients who were diagnosed with primary bladder cancer and underwent transurethral resection of bladder tumor in our clinic were included in this study. Clinical and pathological features of bladder tumor such as demographic data, smoking status and tumor size, cystoscopic appearance, tumor grade and grade, presence of lamina propria invasion in histopathological examination, presence of necrosis and inflammation were obtained from medical records. The association of these properties with smoking was evaluated retrospectively.

**Results:** In this study, mean age of patients was determined to be 69.07 years and mean duration of smoking was 49.8 pack-years. We demonstrated that there was a statically significant relationship between duration of smoking and size of tumors, histological grade and grade of the tumor, solid appearance of the tumor, lamina propria invasion of the tumor, squamous differentiation of the tumor, and presence of histopathological inflammation and necrosis in the tumor.

**Conclusion:** The duration of smoking in patients with bladder cancer, may be an important factor that gives information about aggressivity of tumors at the diagnosis to urologist and pathologist.

**Keywords:** Bladder cancer, duration of smoking, pathological characteristics

## Giriş

Mesane kanseri tüm kanserler içinde görülme sıklığı bakımından 9. sırada yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2016 yılında tahmini yeni olgu sayısı 76,960 ve mesane kanseri nedeniyle oluşabilecek tahmini ölüm sayısı 16,390 olarak hesaplanmıştır (1). Ülkemizde ise 8 ilin verilerine dayanılarak yapılan çalışmada, 2006 yılında mesane kanseri yaşa standardize insidans hızı erkeklerde yüz binde 19,6 kadınlarda ise 2,5 olarak tahmin edilmiştir (2). Bu çalışmaya göre erkeklerde en sık görülen üçüncü kanser tipi olup tüm kanserler içindeki oranı %8,5'tir (2). Mesane kanseri yaşlı popülasyonda görülen bir kanser olup görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır ve bu sebeple gelecekte hala önemli bir sağlık problemi olarak kalacaktır (1). Kuzey Amerika ve Avrupa'da mesane tümörlerinin %90'dan fazlası değişici epitel karsinomu ve yaklaşık %70-80'i kas invaziv olmayan hastalık olarak saptanmıştır. Bu olguların %70-80'i nadiren ölümcül olan, sık nüks gösteren evre Ta, T1 ve karsinoma in situ (TIS) tümörlerdir. Ta/T1 tümörlerin ancak %10'u metastatik hastalık yapabilen ve ölüme yol açabilen kas invaziv T2 tümörlere ilerlerler (3). Kas invaziv olmayan mesane kanserinin kas invaziv mesane kanserine ilerlemesinde rol alan risk faktörleri; tümörün evresi ve grade, tümör sayısı, büyüklüğü, TIS varlığı ve tanı konma yaşındır.

Sigara içiciliği mesane kanseri gelişiminde rol oynayan başlıca risk faktörüdür. Sigara içmek mesane kanseri gelişimini 2-4 kat artırmaktadır (4). Sigara içmenin sıklığının artması, sigara içme süresinin uzaması, sigara içiciliğine erken yaşta başlama mesane kanseri gelişimini artıran risk faktörleri iken sigara içmeyi bırakmak bu riski azaltmaktadır (4). Literatürde sigara içiciliği ve mesane kanseri gelişimi ilişkisini gösteren birçok çalışma varken sınırlı sayıda çalışma sigara içimi ile ilk tanı sırasındaki klinik ve patolojik bulguların ilişkisini göstermektedir.

Biz bu çalışmada, mesane kanseri nedeniyle transüretal mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-MT) yapılan hastalarda sigara içmenin süresi ile hastaların klinik özellikleri ve cerrahi patoloji örneklerinin histopatolojik özellikleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

## Gereç ve Yöntem

2013-2016 yılları arasında Eşrefpaşa Hastanesi Üroloji Kliniği'nde primer mesane tümörü nedeniyle TUR-MT olan 41 hastanın hasta dosyaları, ameliyat raporları ve patoloji raporları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri (yaşları ve cinsiyetleri), sigara içme öyküleri; sigara kullanımının varlığı, miktarı ve paket yılı (günlük kullanılan paket x sigara kullanım yılı) (5) kaydedildi. Hastaların ameliyat raporlarından elde edilen tümör odak sayısı, tümör boyutu, tümör lokalizasyonu ve tümör görünümü (papiller-solid) gibi veriler veri tabanına aktarıldı. Hastaların cerrahi örneklerinin patolojik değerlendirilmeleri sonucundaki, tümörün görünümü, tümörün histopatolojik tanısı, tümör histopatolojik grade, Mostofi grade ve derecesi, lamina propria invazyonunun varlığı, tümörün gösterdiği diferansiyasyonun tipi, enflamasyon ve nekroz varlığı değerlendirilip kaydedildi. Hastaların sigara kullanıp kullanmaması ve sigara kullanım süre ve miktarlarıyla tümörlerinin histopatolojik özellikleri arasındaki ilişki retrospektif olarak araştırıldı.

Çalışmamız retrospektif (dosya tarama) olduğundan etik kurul onayı ve hasta onamı alınmamıştır.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 22 programı kullanıldı. Pearson korelasyon testi, Student-t testi ve one-way ANOVA test ile hastaların klinik ve patolojik özellikleri ile sigara kullanımının ilişkisi araştırıldı. P değeri 0,05'in altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Kliniğimizde 2013 ve 2016 yıllarında primer mesane tümörü tanısıyla TUR-MT olan 41 hastanın demografik ve patoloji verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 69,07 yıl olarak tespit edildi ve erkek hastalar çoğunlukta idi. Hastalarımızın tamamında sigara kullanım öyküsü vardı. Ortalama sigara kullanımı 1,3 paket/gün ve ortalama sigara kullanım süresi 49,8 paket-yıl olarak saptandı. Tümör boyutu <3 cm olan ile tümör boyutu >3 cm olan hastaların ortalama sigara içiciliği yılları sırasıyla 40±21,86 paket-yıl ve 66,67±37,21 paket-yıl olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). Hastaların sigara kullanım süresi ile patolojisi değişici epitel karsinomu gelen hastaların klinik ve patolojik özellikleri arasındaki ilişkiye baktığımızda, sigara kullanım süresi ile tümörün boyutunun büyüklüğü, tümörün histolojik grade ve derecesi, tümörün solid görünümlü olması, tümörün lamina propria invazyonu göstermesi, tümörün skuamoid diferansiyasyon göstermesi ve tümörde enflamasyon

**Tablo 1. Demografik bilgiler ve klinik özellikleri**

Hasta sayısı	41
Yaş (ortalama)	69,07 yıl
Kadın	3
Erkek	38
Sigara kullanan hasta sayısı	41
Sigara kullanmayan hasta sayısı	0
Sigaraya başlangıç yaşı (ortalama)	32,73 yıl
Sigara paket/gün (ortalama)	1,3 paket/gün
Sigara paket yılı (ortalama)	49,8 paket x yıl
Tümör boyutu mm (ortalama)	25,1 mm
Tümör tek odak	23
Tümör çok odak	18
Papiller tümör	33
Solid tümör	8
Tümör boyutu <3 cm olan hasta sayısı	26
Tümör boyutu >3 cm olan hasta sayısı	15
Patolojik özellikler	
Değişici epitel karsinomu	40 hasta
Sarkomatoid tip karsinom	1 hasta
Lamina propria invazyonu +	22 hasta
Kas dokusu invazyonu	2 hasta
Histolojik grade 1	20 hasta
Histolojik grade 2	11 hasta
Histolojik grade 3	10 hasta
Skuamoid diferansiyasyon	4 hasta



**Tablo 2. Sigara kullanım süresi ile klinik ve patolojik özellikler arasındaki ilişki**

Tümör boyutu	r=0,501	p≤0,001
Solid görünüm	r=0,443	p=0,004
Histolojik grade ve derece	r=0,608	p≤0,001
Lamina propria invazyonu	r=0,480	p=0,003
Skuamoid diferansiyasyon	r=0,345	p=0,029
Enflamasyon	r=0,443	p=0,004
Nekroz	r=0,324	p=0,041

ve nekroz varlığının bulunması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki (Tablo 2) olduğunu saptadık. Ayrıca hastaların sigaraya başlama yaşının düşüklüğü ile tümör boyutunun büyüklüğü, histopatolojik grade ve derece, lamina propria invazyonunun varlığı ve enflamasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı, fakat zayıf bir korelasyon olduğunu gösterdik (sırasıyla r=0,355, r=0,320, r=0,365 ve r=0,327 p<0,05). Hastalar histolojik gradelerine göre gruplandırıldığında ortalama sigara içiciliği paket-yılı histolojik grade 3 olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun bulundu (sırasıyla ortalama sigara içiciliği 35,68±18,55 paket-yıl, 55,45±38,10 paket-yıl ve 71,82±26,00 paket-yıl p<0,05).

### Tartışma

Mesane kanseri dünya çapında görünme sıklığı bakımından 9. sırada, kanserden ölüm oranları bakımından ise 13. sırada yer almaktadır (6). Mesane kanserinin oluşmasında ve gelişmesinde genetik geçişten, çevresel faktörlere kadar uzanan birçok neden rol oynamaktadır. Sigara içiciliği mesane kanseri olgularının %50'sinden fazlasında görülen en önemli risk faktörüdür ve sigara içimi mesane kanseri gelişme riskini 2-4 kat artırmaktadır (7,8). Birçok çalışma sigara içiciliğinin sadece mesane kanserinin gelişiminde rol almadığını, hastalığın ilerlemesinde ve buna bağlı ortaya çıkan sonuçlarda rol aldığını da göstermiştir (9). Literatürdeki çalışmaların çoğunluğu kas invaziv olmayan mesane kanserlerinde sigara içiciliği ile hastalık rekürrensi arasındaki ilişkiye ve ek olarak kanser progresyonuna odaklanmıştır. Bu çalışmalarda sigara içiciliği ile mesane kanseri rekürrensi ve mesane kanserinin progresyonu arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (10,11,12). Ancak sigara içiciliği süresi ile mesane kanserinin tanı sırasındaki klinik ve patolojik özellikleri ile ilişkisini gösteren çalışma sayısı çok fazla değildir.

Bu çalışmada sigara içme süresinin uzaması ile tümörün tanı anındaki boyutunun büyüklüğü, sistoskopik görünümünün solid olması ve patolojik değerlendirme sırasındaki histolojik grade ve derecesinin yüksekliği, lamina propria invazyonunun varlığı, skuamatoid diferansiyasyon göstermesi, nekroz ve enflamasyon varlığının bulunması arasında ilişkili olabileceğini gösterdik. van Roekel ve ark. (13) geniş bir olgu sayısı içeren çalışmalarında mesane kanseri tanısı aldıkları anda sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre daha erken yaşta olduklarını, daha büyük çapta tümöre ve daha yüksek evre ve grade tümöre sahip olduklarını göstermişler. Pietzak ve ark. (14) ise ağır sigara içicilerinde (>30 paket-yıl) hafif sigara içicilerine (<30 paket-yıl) ve sigara içmeyenlere göre tanı anındaki mesane kanserinin patolojik özelliklerinin daha agresif olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalarının sonuçlarına benzer olarak bizim çalışmamızın

sonuçları da sigara içiciliğinin süresinin, kas invaziv olmayan mesane tümörünün prognozunu belirleyen tümör boyutu, lamina propria invazyonu, yüksek evre ve grade gibi tümör özelliklerini olumsuz etkileyerek, hastalığın seyrine etki edebilecek bir faktör olabileceğini göstermektedir. Ek olarak çalışmamızda tümör boyutu 3 cm'den büyük olan hastaların sigara içiciliği (paket-yıl) süresinin tümör boyutu 3 cm'den küçük hastalara göre daha fazla olduğu ve histolojik grade 3, grade 2 ve grade 1 hastaların sigara içiciliği (paket-yıl) sürelerinin istatistiksel olarak farklı olduğu bulunmuştur.

Literatürde birçok çalışma, sigara ve kas invaziv olmayan mesane kanseri arasındaki ilişkiyi incelerken sigara içme ya da içmeme, sigaraya başlama yaşı ve sigarayı bırakma süresinin hastalığa etkisini göz önünde bulundurmıştır (9,10,11,12,13). Ancak sigara kullanım süresinin ilk tanı anındaki patolojik özelliklerle ilişkisine odaklanan çalışma sayısı azdır (14). Biz çalışmamızda sigara kullanım süresini paket-yıl olarak hesapladık (5), klinik ve histopatolojik özelliklerle ilişkisini inceledik; fakat bizim çalışmamızın kısıtlılığı da retrospektif olması, olgu sayısının görece az olması ve sigara içmeyen mesane tümürlü hasta bulunmamasıdır.

Literatürde sigara kullanım süresinin kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve koroner kalp hastalığı gibi birçok kronik hastalığın başlangıç yaşını, hastalığın progresyonunu ve tedaviye yanıtını olumsuz etkilediğini gösteren birçok çalışma vardır (15,16,17). Yine literatürde, sigara içiminin kas invaziv olmayan mesane kanserinin tanı anındaki durumuna, tekrarlama sıklığına ve progresyonuna etkileri birçok çalışmada gösterilmektedir. Tüm bu literatür sonuçlarıyla birlikte, bu çalışma, sigara içimi süresinin mesane kanserinin tanı anındaki klinik ve patolojik özellikleriyle ilişkili olabileceğini göstermesi nedeniyle daha sonra geniş sayılı daha ayrıntılı planlanabilecek çalışmalara ışık tutabilecektir.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın düşük hasta sayısına sahip olması ve retrospektif olarak dizayn edilmesi başlıca kısıtlayıcı faktörlerdir.

### Sonuç

Çalışmamızda, mesane kanserli hastalarda sigara kullanım süresi uzunluğu ile tümörün tanı anındaki histopatolojik özellikleri arasında olumsuz bir ilişki olduğunu gösterdik. Sigara kullanım süresi arttıkça tümör tanı anında daha büyük, daha yüksek evre ve grade ve daha agresif patolojik özellikler göstermekteydi. Sigara kullanım süresinin uzunluğu hastaların tanı anındaki klinik ve patolojik özellikleri üzerine kötü etkiye sahip olabilir. Bu da üroloji ve patoloji uzmanına, ilk tanı anında mesane tümörünün gösterebileceği agresiflik düzeyi hakkında ön bilgi verebilir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Retrospektif çalışma olması nedeniyle etik kurul onayı alınmamıştır.

**Hasta Onayı:** Çalışmamız retrospektif olduğundan hasta onamı alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.İ., F.D., Konsept: B.İ., G.A., Dizayn: B.İ., G.A., Veri Toplama veya İşleme: B.İ., F.D., Analiz

veya Yorumlama: B.İ., F.D., G.A., Literatür Arama: B.İ., Yazan: B.İ.  
**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

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

## Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A, Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30.
2. Eser S, Yakut C, Özdemir R, et al. Cancer Incidence Rates in Turkey in 2006: A Detailed Registry Based Estimation. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11:1731-1739.
3. Morrisson AS, Proppe KH, Verhoek WG, et al. Histologic features of bladder cancer in Boston, USA, Manchester, UK, and Nogaya, Japan. *Int J Cancer* 1982;30:701-705.
4. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000;89:630-639.
5. National Cancer Institute Definition of Pack Year. [http://www.cancer.gov/Templates/db\\_alpha.aspx?CdrID=306510](http://www.cancer.gov/Templates/db_alpha.aspx?CdrID=306510), 1 Kasım 2010.
6. Tan WS, Rodney S, Lamb B, et al. Management of non-muscle invasive bladder cancer: a comprehensive analysis of guidelines from the United States, Europe and Asia. *Cancer Treat Rev* 2016;47:22-31.
7. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:234-241.
8. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;17;306:737-745.
9. van Osch FH, Jochems SH, van Schooten FJ, et al. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol* 2016;45:857-870.
10. Chen CH, Shun CT, Huang KH, et al. Stopping smoking might reduce tumour recurrence in nonmuscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2007;100:281-286.
11. Rink M, Xylinas E, Babjuk M, et al. Impact of smoking on outcomes of patients with a history of recurrent non-muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2012;188:2120-2127.
12. Rink M, Furberg H, Zabor EC, et al. Impact of smoking and smoking cessation on oncologic outcomes in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:724-732.
13. van Roekel EH, Cheng KK, James ND, et al. Smoking is associated with lower age, higher grade, higher stage, and larger size of malignant bladder tumors at diagnosis. *Int J Cancer* 2013;15;133:446-454.
14. Pietzak EJ, Mucksavage P, Guzzo TJ, et al. Heavy Cigarette Smoking and Aggressive Bladder Cancer at Initial Presentation. *Urology* 2015;86:968-972.
15. Wagena EJ, van der Meer RM, Ostelo RJ, et al. The efficacy of smoking cessation strategies in people with chronic obstructive pulmonary disease: results from a systematic review. *Respir Med* 2004;98:805-815.
16. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in the relation to smoking: 50 years' observations on the male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
17. Freund KM, Belanger AJ, D'Agostino RB, Kannel WB. The health risks of smoking. The Framingham Study: 34 years of follow-up. *Ann Epidemiol* 1993;3:417-424.



# Prostat Kanserinde Six Transmembrane Protein of Prostate 2 Gen Ekspresyonunun ve Hücre İçi Lokalizasyonunun Belirlenmesi

## Determination of Six Transmembrane Protein of Prostate 2 Gene Expression and Intracellular Localization in Prostate Cancer

Dr. Bora İrer<sup>1</sup>, Dr. Ömer Demir<sup>2</sup>, Dr. Aykut Kefi<sup>2</sup>, Dr. Güven Aslan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Izmir Büyükşehir Belediyesi Eşrefpaşa Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Çalışmamızda six transmembrane protein of prostate 2 (*STAMP2*) geninin RNA ve protein ekspresyon profilinin androjenlerle ilişkisinin ve *STAMP2*'nin hücre içi lokalizasyonunun belirlenmesini amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** RNA ve proteinler androjen uygulanmış ve uygulanmamış prostat kanserinin lenf nodu (LNCaP) hücrelerinden, androjen reseptörü içermeyen DU145 hücrelerinden ve *STAMP2* transfekte edilmiş COS-7 hücrelerinden elde edildi. *STAMP2* geninin ekspresyon profili ve androjen uygulamasının *STAMP2* RNA ve protein düzeylerine etkisi northern blot ve western blot yöntemleri ile gösterildi. Ek olarak hem LNCaP hücrelerinde androjen uygulaması sonrası doğal olarak sentezlenen *STAMP2* proteininin hem de COS-7 hücrelerindeki transfekte *STAMP2* proteininin hücre içi lokalizasyonu immünfloresan mikroskopisi ile belirlendi.

**Bulgular:** LNCaP hücrelerinde *STAMP2* geninin RNA ve protein ekspresyonunun androjenlerle düzenlendiği ve androjen uygulama süresi arttıkça ekspresyon düzeyinin arttığı, androjen reseptörü içermeyen DU145 hücrelerinde *STAMP2* ekspresyonunun olmadığı saptandı. İmmünfloresan mikroskopisi incelemesi sonucunda *STAMP2* proteininin hücre içinde golgi cisimciğinde ve hücre membranında lokalize olduğu gözlemlendi.

**Sonuç:** *STAMP2* geni, prostat kanseri patogenezinde ve prostat kanserinin androjen bağımlı evreden androjen bağımsız evreye geçişinde önemli bir role sahip olabilir. Ayrıca hücre içinde golgi kompleksi ve hücre membranında lokalize olan *STAMP2* proteini prostat kanseri tanısı ve tedavisi için aday olabilecek yeni bir hedef molekül olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat, prostat kanseri, six transmembrane protein of prostate 2

### Abstract

**Objective:** In this study, we aimed to determine the relationship between the RNA and protein expression profile of six transmembrane protein of prostate 2 (*STAMP2*) gene and androgen and the intracellular localization of *STAMP2*.

**Materials and Methods:** RNA and protein were obtained from androgen treated lymph node carcinoma of the prostate (LNCaP) cells, untreated LNCaP cells, DU145 cells with no androgen receptor, and *STAMP2* transfected COS-7 cells. The expression profile of *STAMP2* gene and the effect of androgens on the expression was shown in RNA and protein levels by using Northern and Western blotting methods. In addition, intracellular localization of the naturally synthesized *STAMP2* protein and the transfected *STAMP2* protein in COS-7 cells after androgen administration in both LNCaP cells was determined by immunofluorescence microscopy.

**Results:** We found that the RNA and protein expression of *STAMP2* gene in LNCaP cells are regulated by androgens, the power of expression is increased with the duration of androgen treatment and there is no *STAMP2* expression in DU145 cells which has no androgen receptor. As a result of the immunofluorescence microscopy study we observed that *STAMP2* protein was localized at golgi complex and cell membrane.

**Conclusion:** In conclusion, we have demonstrated that *STAMP2* may play an important role in the pathogenesis of the prostate cancer and in the androgen-dependent androgen-independent staging of prostate cancer. In addition, *STAMP2* protein, which is localized in the intracellular golgi complex and cell membrane, may be a new target molecule for prostate cancer diagnosis and treatment.

**Keywords:** Prostate, prostate cancer, six transmembrane protein of prostate 2

## Giriş

Prostat kanseri günümüzde Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da deri kanserlerinden sonra en sık tanı konan kanserdir ve erkekler arasında kansere bağlı ölüm nedenleri içinde üçüncü sırada yer almaktadır (1). Prostat kanseri yaşla birlikte görülme sıklığı artan bir hastalıktır ve erkeklerde yaşam beklentisinin artması bu hastalığı önemli bir medikal problem haline getirmiştir.

Androjenler prostat hücrelerinin normal çoğalmasında ve farklılaşmasında; prostat kanserinin gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadırlar (2). Androjen azaltıcı tedaviler prostat kanserinin gerilemesine yol açmaktadırlar (3). Fakat olguların çoğunda, birçok tedaviye rağmen hastalığın androjen dirençli prostat kanserine (ADPK) ilerlemesi ve ölüme yol açması engellenememektedir. Günümüzde prostat kanserinin progresyon göstermesi ve ADPK ilerlemesi ile ilgili birçok araştırma olmasına rağmen altta yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Bu ilerlemenin ortaya çıkarılması hastalığın etkin tedavisinde önemli rol alacaktır. Literatürdeki birçok çalışma, androjenler ve androjen reseptörleri (AR) ile düzenlenen genlerin prostat kanserinin tüm aşamalarında rol aldığını göstermiştir (4). Bu sebeple prostat kanseri hücrelerinde AR'yi hedef alan genler ve bunların yolları tedavide önemli hedefler olabilir. Androjenle regüle olan ve prostat kanserinin patogenezinde önemli bir rol aldığı son çalışmalarda gösterilen genlerden biri six transmembrane protein of prostate (*STAMP*) ya da six transmembrane epithelial antigen of prostate (*STEAP*) gen ailesine üye olan *STAMP2*'dir (5,6,7). *STAMP2*'nin prostat kanserinde benign prostat dokusu ile karşılaştırıldığında aşırı derecede eksprese olduğu ve oksidatif stresi artırarak prostat kanseri patogenezinde rol alabileceği gösterilmiştir (5,6).

Bu çalışmada, *STAMP2* geninin AR içeren [prostat kanserinin lenf nodu (LNCaP) hücre kültürleri, AR taşıyan] hücre kültürlerindeki ekspresyon profilinin androjenle regülasyonunu, RNA ve protein düzeyinde göstermek ve endojen *STAMP2* proteininin hücre içi lokalizasyonunu belirlemek amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Hücre Kültürü, Androjen Uygulaması ve Gen Transfeksiyonu

İnsan prostat kanseri hücre kültürleri LNCaP, DU145 (prostat kanseri beyin metastazından elde edilen ve AR taşımayan) ve maymun böbrek epitel (COS-7) hücre kültürleri Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu'ndan temin edildi. LNCaP hücreleri %10 fetal sıçır serumu (FCS) (PAA laboratuvarlar Gmbht), %1 penisilin-streptomisin (Cambrex), %1 L-glutamin (Cambrex) ile desteklenmiş RPMI 1640 (Cambrex) medyumuna içeren 15 cm<sup>2</sup>lik kültür plağı içinde 37 °C'de ve %5 CO<sub>2</sub>'li ortamda çoğaltıldı. Yeterli sayıya ulaşan hücreler 10 cm<sup>2</sup>lik plaklara her plakta 9x10<sup>5</sup> hücre olacak şekilde yeniden ekildi. LNCaP hücrelerine 10<sup>-8</sup> M sentetik androjen [R1881, Methyltrienolone (PerkinElmer)] 0, 6, 12, 24, 48 ve 72 saatlik sürelerle uygulandı. Androjen uygulaması sonrası hücrelerden protein ve RNA elde edildi. Prostat kanseri beyin metastazından elde edilen ve AR taşımayan DU145 hücreleri %10 FCS, %1 penisilin-streptomisin, %1 L-glutamin ile desteklenmiş Dulbecco'nun modifiye ettiği Eagle medyumuna [DMEM (Cambrex)] içeren 10 cm<sup>2</sup>lik kültür plağı içinde 37 °C'de %5 CO<sub>2</sub>'li ortamda çoğaltılıp protein izolasyonu için

kullanıldı. COS-7 hücreleri %10 FCS, %1 penisilin-streptomisin, %1 L-glutamin ile desteklenmiş DMEM içeren 15 cm<sup>2</sup>lik kültür plağı içinde 37 °C'de %5 CO<sub>2</sub>'li ortamda çoğaltıldı. Yeterli sayıya ulaşan hücreler 10 cm<sup>2</sup>lik plaklara her plakta 9x10<sup>5</sup> hücre olacak şekilde yeniden ekildi. Gen transfeksiyonu için hücrelerin medyumunu işlemiden 2 saat önce değiştirildi. Transfeksiyon işlemi için FUGENE-6 transfeksiyon reaktifi (Roche) üretici firmanın önerisi doğrultusunda kullanıldı. Hücreleri pcDNA4-HisMax-*STAMP2* (Fahri Saatçioğlu Laboratuvarları) ve pcDNA4-HisMax-Empty plazmid ile transfekte etmek için 5'er µg plazmid DNA, 10 µL FUGENE-6 ve DMEM toplam reaksiyon volümü 100 µL olacak şekilde hesaplanarak kullanıldı. Bir Eppendorf tüp içinde 10 µL FUGENE-6 DMEM ile karıştırıldıktan sonra transfekte edilecek plazmid DNA'ları eklendi ve 45 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında karışımın tamamı hücre plaklarına damla damla eklendi ve 48 saat sonra hücrelerden protein elde edildi.

### Hücrelerden Protein ve RNA İzolasyonu

Androjen uygulanmış ya da transfekte edilmiş hücrelerin medyumunu aspiratörle uzaklaştırıldıktan sonra hücreler 1x fosfat tamponlu tuz ile yıkandı. Yıkama sonrası hücreler plaktan kazınarak buz içinde bekleyen 15 mL'lik falkon tüplere alındı. Santrifüj sonrası hücre çöktelmesine 100 µL lizis solüsyonu eklendi, pipetle karıştırılarak süspansiyon haline getirildi ve 1,5 mL'lik Eppendorf tüplere alındı. Her tüp +4 °C'de 2 saat rotasyon sonrasında 13000 rpm'de 15 dakika santrifüje tabi tutuldu. Santrifüj sonrası her tüpte dipteki çöktelden ayrılan sıvı yeni Eppendorf tüplere alındı. Protein konsantrasyonları Wallac Victor<sup>2</sup> 1420 Multilabel Counter (PerkinElmer) ve Bio-Rad Protein Assay Reagent (Bio-Rad laboratuvar) kullanılarak ölçüldü. Androjen uygulanmış hücrelerden RNA tek basamak guanidin tiyosiyanat yöntemi kullanılarak elde edildi. RNA konsantrasyonu Lambda 25 UV/VIS Spektrofotometresi (PerkinElmer) ve Lambda 25 bilgisayar programı kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü.

### Northern Blot

Her bir örnekten 15 µg RNA %1'lik agaroz jele yüklendi ve 1x morfolino propan sülfirik asit içinde 100V'de 3-4 saat horizontal elektroforez sisteminde (Owl) yürütüldü. Elektroforez sonrası RNA'nın değerlendirilmesi amacıyla Syngene biyo-görüntüleme ve GeneSnap programı kullanılarak jel görüntüledi. Görüntüleme işlemi sonrası jel üzerindeki RNA, 10x salin sodyum sitrat ve Whatman 3MM filter kağıdı kullanılarak naylon membrana (MSI, Westboro) transfer edildi ve hibridizasyona hazır hale getirildi. Naylon membran cDNA prob ile hibridize edilmeden önce northern blot prehibridizasyon solüsyonu içinde inkübe edildi. İnkübasyon sonrası hazırlanan P<sup>32</sup> işaretli *STAMP2* cDNA prob denatüre edilerek prehibridizasyon solüsyonuna eklendi. Naylon membrandaki spesifik sinyal Typhoon 9400 Variable Mode Imager (Amersham Biosciences) ve Typhoon Scanner Control 3.0 software (Amersham Biosciences) kullanılarak görüntüledi. Her örnek için gözlenen sinyal ImageQuant TL software (Amersham Biosciences) ile kantitatif olarak ölçüldü.

### Western Blot

Her bir örnekten 100 µg protein içeren örnekler ve 20 µL protein marker (New England Biolabs) 100 °C'de 2 dakika

denatüre edildikten sonra %10'luk poliakrilamid jele yüklendi. Elektroforez işlemi Single-Sided Vertical Electrophoresis System (Owl) kullanılarak tamamlandı. Elektroforez sonrası jeldeki proteinler, Tank Electroblothing System'de (Owl) 1x transfer solüsyonu içinde 100 mA'lık elektrik akımı kullanılarak Immuno-Blot PVDF Membrane'ye (Bio-Rad laboratuvarlar) transfer edildi. Transfer sonrası polivinilidinden diflorür membrana % STAMP2 proteinine karşı tavşanlarda immünizasyon sonucu oluşturulan serumdan aseton pürifikasyonu ile elde edilen antikor (Fahri Saatçioğlu Laboratuvarları), primer antikor olarak 1 µg/mL konsantrasyonda kullanıldı. Sekonder antikor olarak anti-rabbit immünooglobulin (Ig) G antikorunu 1/10000 konsantrasyonda uygulandı. Kemilüminesans olarak elektrokemilüminesans (ECL) reaktif kullanılarak membrandaki spesifik sinyal filme [Hyperfilm ECL (Amersham Biosciences)] aktarıldı. Filmdeki spesifik sinyal Optimax X-ray Film Processor cihazı kullanılarak görüntüledikten sonra GeneTools ImageQuant programı (Syngene) ile kantitatif olarak ölçüldü.

### İmmünfloresan Mikroskopisi

LNCaP ve COS-7 hücreleri içinde 22x20 mm'lik lamellerin bulunduğu plaklara ekildi. LNCaP hücrelerine 48 saat androjen uygulaması yapıldı. STAMP2 proteininin hücre içi lokalizasyonunu göstermek için, yeni tanımlanan proteinlerin hücre içi lokalizasyonunun belirlenmesinde kullanılan yeşil floresan veren yeşil floresan proteini (GFP) kullanıldı. COS-7 hücreleri, GFP'nin C-terminal ucuna yerleştirilerek oluşturulmuş GFP-STAMP2 ekspresyon vektörü (Fahri Saatçioğlu Laboratuvarı) ve pcDNA4-HisMax-STAMP2 ile transfekte edildi. Primer antikor olarak anti-GFP antikorunu ve STAMP2 proteinine karşı immünizasyonla elde edilen serumdan asetonla pürifiye edilen antikor kullanıldı. Sekonder antikor olarak 1/200 dilüsyonda Alexa Fluor 594 Goat Anti-Rabbit IgG [Molecular Probes (kırmızı)] ve Alexa Fluor 488 Goat Anti-Rabbit IgG [Molecular Probes (yeşil)] kullanıldı. Yıkama işleminin ardından 1/1000 dilüsyonda 4',6-diamino-2-fenilindol (Sigma) hücre çekirdeklerini boyamak amacıyla kullanıldı. Lameller 20 µL ProLong Antifade Kit (Molecular Probes) kullanılarak lamaların üzerine yapıştırıldılar. Tüm örnekler Leica DM IRBE lazer taramalı konfokal floresan mikroskobu, 488 nm Argon Lazer ve Leica konfokal bilgisayar programı kullanılarak görüntüledi. LNCaP ve COS-7 hücrelerinden z ekseninde 100 nm'lik kesitler ile görüntüler elde edildi. İki farklı antikora ait görüntüler (kırmızı ve yeşil) Adobe Photoshop programı kullanılarak üst üste getirilip kolokalizasyon (sarı ve turuncu) değerlendirildi.

DeneySEL ve hücre kültürleri ile yapılan bir çalışma olduğu için etik kurul onayı alınmamıştır.

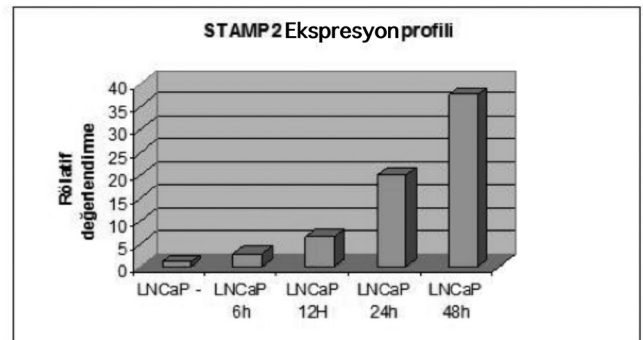
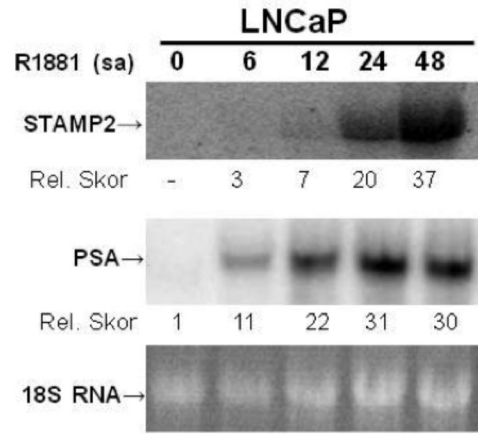
### Bulgular

#### LNCaP Hücrelerinde Six Transmembrane Protein of Prostate 2 Ekspresyonunun RNA ve Protein Düzeyinde Androjenle Regülasyonunun Belirlenmesi

STAMP2 geninin RNA düzeyinde ekspresyonunu AR içeren LNCaP hücrelerinde göstermek için northern blot yöntemi kullanıldı. Androjen uygulanmamış LNCaP hücrelerinde STAMP2 ekspresyonuna rastlanmazken, androjen uygulanmış LNCaP hücrelerinde 6. saat sonunda ekspresyon görülmeye başlandı ve maksimum seviyeye 48. saatte ulaşıldı. STAMP2'nin ekspresyon

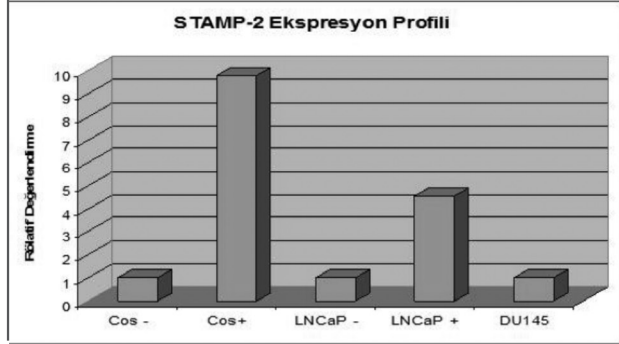
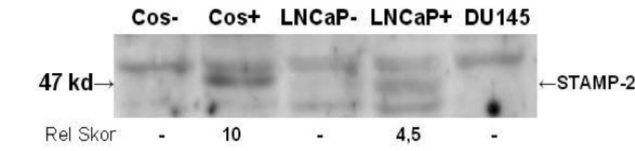
profilini değerlendirmek için aynı RNA'lar bu kez prostat spesifik antijen (PSA) için hazırlanmış cDNA prob ile işaretlendi. Androjen uygulanmamış LNCaP hücrelerinde bazal seviyede PSA ekspresyonu gözlemlendi. Androjen uygulanmasının ardından bu bazal PSA ekspresyonunun hızlı bir şekilde yükselmeye başladığı, 24. saatte maksimum düzeye ulaştığı ve 48. saatte sabit kaldığı gözlemlendi. LNCaP hücrelerinde STAMP2 geninin ekspresyonunun PSA ekspresyonu gibi androjenler tarafından düzenlendiği, PSA'dan farklı olarak STAMP2'nin androjen yoksun ortamda bazal ekspresyona sahip olmadığı, androjen uygulama süresine bağlı olarak doğru orantılı bir şekilde arttığı ortaya çıktı (Şekil 1).

STAMP2'nin androjen uygulanmış ve uygulanmamış LNCaP hücrelerinde protein ekspresyonunu belirlemek için Western blot yöntemi kullanıldı. STAMP2 proteininin ekspresyonunun LNCaP hücrelerinde androjen uygulaması sonrasında ortaya çıktığı gözlemlendi. Pozitif kontrol olarak kullanılan ve STAMP2



Şekil 1. Six transmembrane protein of prostate 2'nin RNA düzeyinde ekspresyon profili: Prostat kanserinin lenf nodu hücrelerine artan süreler içinde sentetik androjen R1881 ( $10^{-8}$  M) uygulandı. Toplam RNA izole edildikten sonra six transmembrane protein of prostate 2 probu ile işaretlenerek northern analiz yönteminde kullanıldı. Six transmembrane protein of prostate 2'nin ekspresyonunu değerlendirmek için aynı RNA'ların prostat spesifik antijen ekspresyonu ile karşılaştırıldı. 18 S RNA'nın jel görüntüsü kontrol olarak kullanıldı. Problemlere cevap veren mRNA miktarı her örnek için rölative olarak kantifiye edildi

LNCaP: Prostat kanserinin lenf nodu, STAMP2: Six transmembrane protein of prostate 2, PSA: Prostat spesifik antijen



Şekil 2. Six transmembrane protein of prostate 2 protein ekspresyonu: Androjen uygulanmış ve uygulanmamış prostat kanserinin lenf nodu hücrelerinden, androjen reseptörü taşımayan DU145 ve pcDNA4-HisMax-six transmembrane protein of prostate 2 ve pcDNA4-HisMax empty vektör ile transfekte edilmiş maymun böbrek epitel hücrelerinden elde edilen protein western blotting yöntemi ile değerlendirildi. Her bir örnek için 100 µg protein %10'luk sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforezinde yürütüldü. Primer antikor olarak anti-six transmembrane protein of prostate 2 ve sekonder antikor olarak anti-rabbit immünoglobulin G kullanıldı. İmmüno blotting sonrası elektrokemilüminesans ile işaretlenen spesifik sinyal filmlere aktarılıp Optimax X-ray Film Processor cihazı ile görüntüledi. Spesifik sinyalin rölatif değerlendirmesi için GeneTools ImageQuant programı kullanıldı

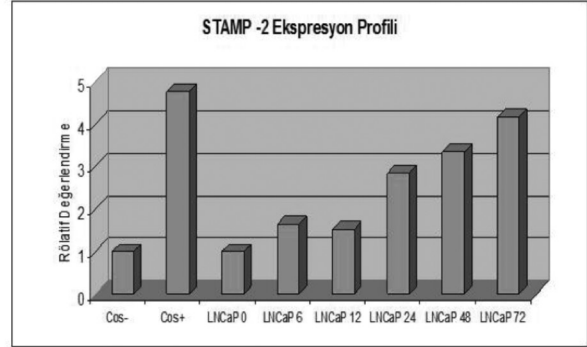
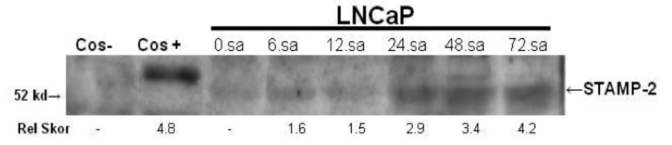
LNCaP: Prostat kanserinin lenf nodu, *STAMP2*: Six transmembrane protein of prostate 2

geni transfekte edilen COS-7 hücrelerinde de bu ekspresyon gözlemlendi. Androjen uygulanmamış LNCaP hücrelerinde ve AR taşımayan DU145 hücrelerinde bu proteinin ekspresyonunun olmadığı ortaya konuldu (Şekil 2).

LNCaP hücrelerinde androjen etkisi ile ortaya çıkan *STAMP2* ekspresyonunun androjene maruz kalma süresi ile ilişkisini belirlemek için, LNCaP hücrelerine 6, 12, 24, 48 ve 72 saat süreyle androjen uygulandı. LNCaP hücrelerinde *STAMP2* protein ekspresyonunun androjene maruz kalma süresi ile doğru orantılı bir şekilde arttığı ortaya konuldu (Şekil 3).

### Six Transmembrane Protein of Prostate 2 Proteininin Hücre İçindeki Lokalizasyonunun Belirlenmesi

*STAMP2* proteininin hücre içi lokalizasyonunu belirlemek için GFP'nin C-terminal ucuna yerleştirilerek oluşturulmuş GFP-*STAMP2* ekspresyon vektörü ile transfekte edilmiş COS-7 hücreleri floresan mikroskopide incelendi. Anti-GFP antikoruna (yeşil), anti-*STAMP2* antikoruna (kırmızı) ve kolokalizasyona (sarı) ait görüntüler değerlendirildiğinde; GFP-*STAMP2*'nin golgi kompleksine özgü hücre çekirdeğini çevreleyen ve sitoplazmaya uzanan (juksta-nükleer) bir dağılım gösterdiği, ayrıca hücre



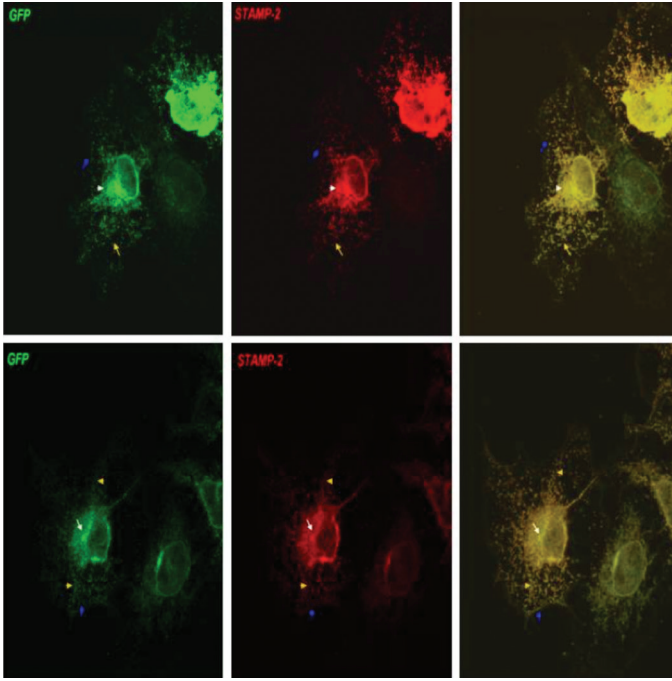
Şekil 3. Six transmembrane protein of prostate 2 protein ekspresyonu: 6., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde androjen uygulanmış ve androjen uygulanmamış lenf nodu prostat kanseri hücrelerinden ve pcDNA4-HisMax-six transmembrane protein of prostate 2 ve pcDNA4-HisMax empty vektör ile transfekte edilmiş maymun böbrek epitel hücrelerinden elde edilen protein western blotting yöntemi ile değerlendirildi. Her bir örnek için 100 µg protein %10'luk sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforezinde yürütüldü. Primer antikor olarak anti-six transmembrane protein of prostate 2 ve sekonder antikor olarak anti-rabbit immünoglobulin G kullanıldı. İmmüno blotting sonrası elektrokemilüminesans ile işaretlenen spesifik sinyal filmlere aktarılıp Optimax X-ray Film Processor cihazı ile görüntüledi. Spesifik sinyalin rölatif değerlendirmesi için GeneTools ImageQuant programı kullanıldı

LNCaP: Prostat kanserinin lenf nodu, *STAMP2*: Six transmembrane protein of prostate 2

sitoplazmasında yaygın değişik lokalizasyonlarda bulunduğu ve sitoplazma membranında yoğunlaştığı gözlemlendi (Şekil 4). *STAMP2* proteininin hücre içi lokalizasyonunu kanıtlamak için, bu kez GFP proteininin yardımını kullanmadan pcDNA4-HisMax-*STAMP2* ile transfekte edilmiş COS-7 hücreleri aynı deneysel metod ve deney şartları sağlanarak konfokal floresan mikroskopu ile incelendi. pcDNA4-HisMax-*STAMP2*'nin COS-7 hücrelerinde sekresyonuna neden olduğu *STAMP2* proteini, GFP-*STAMP2* proteini gibi golgi kompleksine özgü juksta-nükleer bir dağılım gösterdiği gözlemlendi. Ayrıca hücre sitoplazmasında da yaygın olarak bulunduğu ve sitoplazma membranında yoğunlaştığı belirlendi (Şekil 5).

### LNCaP Hücrelerinde, Androjen Uygulaması Sonrası Ekspresyon Olan Six Transmembrane Protein of Prostate 2 Proteininin Hücre İçindeki Lokalizasyonunun Gösterilmesi

Androjen uygulanması sonrası LNCaP hücrelerinde doğal olarak ortaya çıkan *STAMP2* proteininin hücre içi lokalizasyonunu belirlemek için androjen uygulanmış LNCaP hücreleri immüno floresan mikroskopisi ile incelendi. Androjen uygulanmış LNCaP hücrelerinde ekspresyon olan doğal *STAMP2* proteininin



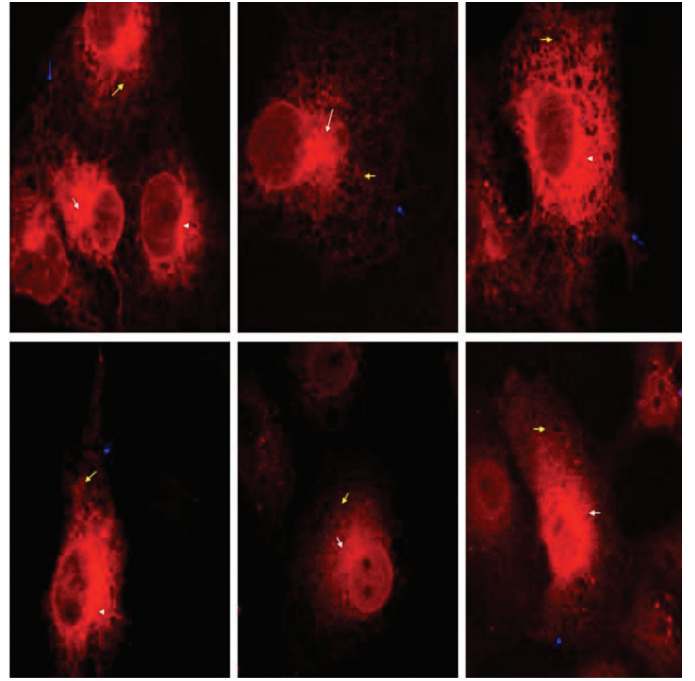
Şekil 4. Yeşil floresan proteini-six transmembrane protein of prostate 2'nin intrasellüler lokalizasyonu: Maymun böbrek epitel hücreleri yeşil floresan proteini-six transmembrane protein of prostate 2 ile transfekte edildikten sonra metanol-aseton yöntemi ile fikse edildi. Primer antikör olarak anti-six transmembrane protein of prostate 2 ve anti-yeşil floresan proteini antikoru ve sekonder antikör olarak Goat Anti-Rabbit IgG Alexa 592 (kırmızı) ve Alexa 488 (yeşil) kullanıldı. Hücreler Leica DM IRBE konfokal mikroskop ve 488-nm Argon Laser ile görüntüldü. Yeşil floresan proteini ve six transmembrane protein of prostate 2'nin görüntüleri Adobe Photoshop programı ile üst üste konarak kolokalizasyon (sarı ve turuncu) gösterildi. Six transmembrane protein of prostate 2'nin lokalizasyonu oklar ile belirtildi. Beyaz ok golgi kompleksini, mavi ok plazma membranını, sarı ok ise sitoplazmadaki dağılımı işaret etmektedir

GFP: Yeşil floresan proteini, STAMP2: Six transmembrane protein of prostate 2

hücre içi lokalizasyonunun *STAMP2* ile transfekte edilmiş COS-7 hücrelerinde olduğu gibi daha çok plazma membranında dağılım gösterdiği saptandı. Hücre içi arka plan boyanmanın fazla olması nedeniyle *STAMP2*'nin sitoplazmik dağılımı net olarak değerlendirilemedi (Şekil 6).

## Tartışma

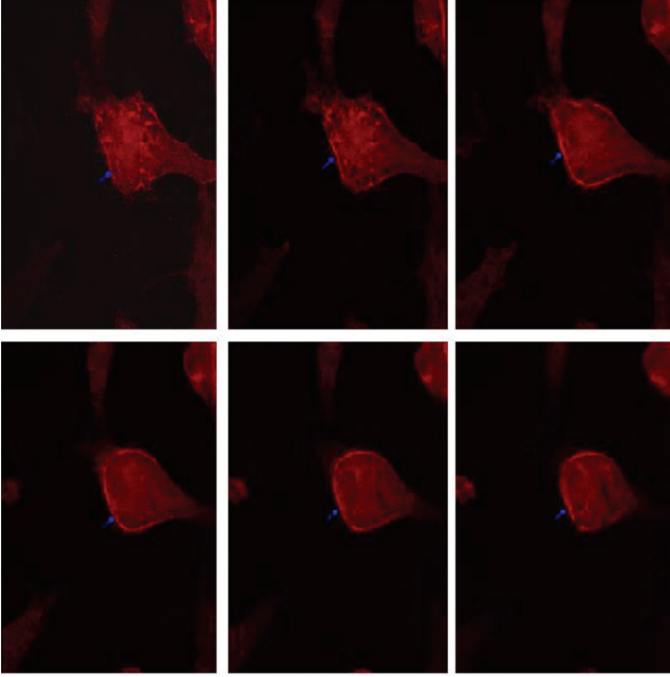
Androjenler, prostat hücrelerinin normal proliferasyonunda ve diferansiyasyonunda, prostat kanserinin gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadırlar (4). Bu nedenle erken evre prostat kanseri androjen ablasyon tedavisine yanıt vermektedir (3,4). Ancak hastalık kısa bir süre sonra androjenlerden bağımsız hale gelmekte ve ilerlemesine devam etmektedir. Prostat kanserinin bu androjen yanıtı evresinde etkin bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır (3,4). Bu evredeki hastalığın tedavisinde başarılı olabilmek için prostat kanserinin androjen bağımlı durumdan androjen bağımsız duruma geçişinin altında yatan moleküler mekanizmaların net



Şekil 5. pcDNA-4HisMax-six transmembrane protein of prostate 2'nin intrasellüler lokalizasyonu: Maymun böbrek epitel hücreleri pcDNA4-HisMax-six transmembrane protein of prostate 2 ile transfekte edildikten sonra metanol-aseton yöntemi ile fikse edildi. Primer antikör olarak anti-six transmembrane protein of prostate 2 ve sekonder antikör olarak Goat Anti-Rabbit IgG Alexa 592 (kırmızı) kullanıldı. Hücreler Leica DM IRBE konfokal mikroskop ve 488-nm Argon Laser ile görüntüldü. Six transmembrane protein of prostate 2'nin lokalizasyonu oklar ile belirtildi. Beyaz ok golgi kompleksini, mavi ok plazma membranını, sarı ok ise sitoplazmadaki dağılımı işaret etmektedir

olarak ortaya konması gerekmektedir. Bu amaçla prostatta androjenlerle regüle olan genler üzerinde çalışılmaya başlanmış ve birçok yeni gen tanımlanmıştır.

Six transmembran proteinlerin (STP) iyon kanallarında, su kanallarında ve ağrı iletiminde sinyal taşıyıcı protein olarak hücre içi sinyal iletiminde rol aldığı bilinmektedir (8,9). Ayrıca STP'ler ile birçok hastalığın patogenezi arasında ilişki bulunmuştur. Multidrug rezistans proteinler, STP ailesinin bir üyesi olup birçok kanserin tedavisinde önemli rol almaktadırlar (10). Bu ailenin bir diğer üyesi olan ATP-binding cassette transporter protein ile kolesterol metabolizmasında bozukluğa neden olan Tangier hastalığı arasında da ilişki gösterilmiştir (11). STP ailesi içinde yer alan, *STEAP* olarak da bilinen ve *STAMP* protein ailesinin bir üyesi olan *STAMP2* ilk kez Korkmaz ve ark. (5) tarafından tanımlanmıştır. Regülasyonunda androjenlerin rol aldığı *STAMP2*'nin prostat dokusunun yanında plaseenta, akciğer, kalp, kemik iliği, karaciğer ve yağ dokusunda da aşırı miktarda salgılandığı gösterilmiştir (5,12). Korkmaz ve ark. (5) *STAMP2* geninin AR içeren LNCaP hücrelerinde androjen uygulaması sonrası ekspresyonunun arttığını, AR içermeyen DU145 ve P53 prostat kanseri hücrelerinde ekspresyonunun olmadığını göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda benzer şekilde *STAMP2* geninin androjen uygulaması sonrası ekspresyonunun LNCaP hücrelerinde arttığını mRNA düzeyinde gösterdik. Ayrıca ek olarak, *STAMP2* protein



Şekil 6. Androjen uygulanmış prostat kanserinin lenf nodu hücrelerinde six transmembrane protein of prostate 2'nin intrasellüler lokalizasyonu: Prostat kanserinin lenf nodu hücreleri androjen uygulandıktan sonra metanol-aseton yöntemi ile fikse edildi. Primer antikör olarak anti-six transmembrane protein of prostate 2 ve sekonder antikör olarak Goat Anti-Rabbit IgG Alexa 592 (kırmızı) kullanıldı. Hücreler Leica DM IRBE konfokal mikroskop ve 488-nm Argon Lazer ile görüntülendi. Hücrelerden z ekseninde 100 nm aralıklarla kesitler alındı. Six transmembrane protein of prostate 2'nin intrasellüler lokalizasyonu oklar ile belirtildi. Mavi ok, plazma membranını işaret etmektedir

ekspresyonunun da androjen uygulaması ile doğru orantılı arttığını, AR olmayan DU145 hücrelerinde *STAMP2* proteininin eksprese olmadığını saptadık. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde *STAMP2* prostat kanserinde hastalığın androjen bağımlı evreden androjen yanıtı evreye geçişinde rol oynayabilecek genlerden biri olabilir. Ancak bu hipotezin net olarak ortaya konması için prostat kanserli aynı hastadan alınan normal prostat dokusu, androjen yanıtı evredeki prostat kanseri dokusu ve ADPK evresindeki kanser dokusunda yapılacak *STAMP2* geninin RNA ve protein ekspresyonunu gösteren geniş hasta sayılı ve klinik destekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Androjenlerle düzenlenen genlerden biri olan Kallikrein-3 ya da diğer adıyla PSA prostat kanserinin tanısında ve tedavi sonrasında kanser takibinde tümör belirleyicisi olarak kullanılmaktadır (13). Çalışmamızda LNCaP hücrelerinde PSA'nın ve *STAMP2*'nin ekspresyonunun androjen uygulaması ile arttığını ve androjen uygulamasının süresi ile her iki genin ekspresyonundaki artış arasında pozitif ilişkili olduğunu saptadık. *STAMP2*'nin ve PSA'nın ekspresyon profilinin androjenlerle düzenlenmesi bu iki genin birbiri ile ilişkili olabileceğini ve prostat kanserinin başlangıcında ve patogenezinde birlikte rol alabileceğini göstermektedir. Bu hipotezin açığa kavuşturulması için PSA ve *STAMP* gen ailesi arasındaki ilişki ayrıntılı olarak çalışılmalıdır.

Korkmaz ve ark. (5) *STAMP2* geni transfekte edilen COS-1 hücrelerinde *STAMP2* proteininin endoplazmik retikulum, golgi kompleksi ve hücre membranında lokalize olduğunu göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda *STAMP2* proteininin prostat kanserinin olası tanı ve tedavi için kullanılabilirliğini ortaya koymak adına LNCaP hücrelerinde ve *STAMP2* transfekte edilmiş COS-7 hücrelerinde *STAMP2* proteininin hücre içi lokalizasyonunu belirlemeyi amaçladık. İnceleme sonunda GFP-*STAMP2* ve pcDNA4-HisMax-*STAMP2* transferi sonunda sentezlenen *STAMP2* proteininin aynı Korkmaz ve ark. (5) sonuçlarındaki gibi COS hücrelerinin hücre membranına ve golgi kompleksine lokalize olduğunu gösterdik. Ayrıca ek olarak androjen uygulanması sonrası sentezlenen doğal *STAMP2* proteininin LNCaP hücrelerinde daha çok hücre membranında lokalize olduğunu saptadık. Ancak LNCaP hücrelerinin içi yapısı, COS hücreleri gibi yayvan şekilde olmaması ve LNCaP hücrelerine göre yapıştkları tabana daha geniş yayılmaları, doğal sentezlenen *STAMP2* proteininin transfekte gen tarafından sentezlenen protein kadar çok olmaması sebebiyle *STAMP2* proteininin LNCaP hücrelerinde hücre içi dağılımı plazmid-*STAMP2* ile transfekte edilmiş COS-7 hücrelerindeki gibi net değerlendirilemedi. Sonuç olarak, hem LNCaP hem de COS-7 hücrelerinde yapılan immüno floresan çalışmaları birlikte değerlendirildiğinde, *STAMP2* proteininin hücrede golgi kompleksi ve hücre membranında lokalize olduğu gösterilmiştir. Hücre membranında bulunan ve transmembran kuyruk içeren birçok protein, antikör aracılı immünoterapide hedef olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bu proteinlerin potansiyel tanı aracı olarak kullanılabilirliği araştırılmaktadır. Prostat spesifik membran antijeni [PSMA (14,15)] ve prostat kök hücre antijeni (16) gibi proteinler de prostat kanserinin antikör aracılı tedavisi için hedef seçilmiş proteinlerden bazılarıdır. Anti-PSMA antikoru yakın geçmişte prostat kanseri metastazlarını saptamak için kullanılmış ve prostat kanseri tedavisinde kullanılabilirliği açısından değerlendirilmeye başlanmıştır (14,15). Azumi ve ark. (17) *STAMP2* gen ailesinin de üyesi olduğu *STEAP* geninin sentezlediği proteinin bazı epitop bölgelerinin mesane ve böbrek tümörlerinde T hücre yanıtını artırdığını ve bu *STEAP* reaktif T hücrelerinin *STEAP* proteinini eksprese eden böbrek ve mesane kanseri hücrelerini öldürebileceğini göstermişlerdir. Bu epitop bölgelerinden elde edilecek aşılardan *STEAP* ekspresyonuna karşı böbrek ve mesane tümörlerinin immünoterapisinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda gösterdiğimiz gibi *STAMP2*'nin androjenlerle regüle olması ve hücre içinde hücre membranına lokalize olması, ayrıca *STEAP* proteininin sahip olduğu epitop bölgelerine benzer fonksiyona sahip epitoplar içermesi olasılığı sebebiyle, prostat kanserinin androjen yanıtı evresinde immünoterapi amacıyla kullanılabilir ve böylece hastalık ADPK'ye ilerlemeden önlenabilir. Ancak bu sonuca varabilmek için *STAMP2* proteininin bu özelliğini ortaya çıkaracak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Yakın zamanda literatürde birçok çalışma *STAMP2*'nin prostat kanserinin başlangıç ve ilerlemesindeki rolünü ortaya koymaya çalışmıştır. Jin ve ark. (6) prostat kanseri hücrelerinde *STAMP2*'nin reaktif oksijen radikallerini artırdığını, tümör grade ve tedaviye yanıtla ilişkili olduğunu; Lindstad ve ark. (18) *STAMP2*'nin adipogenezde rol aldığını ve *STAMP2* aracılı adipogenezin *in vivo* prostat kanseri büyümesini kolaylaştırdığını göstermişlerdir. Ayrıca *STAMP2*'nin enflamatuvar süreçlerden sorumlu olduğunu,



obezite ve insülin direnci ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (19).

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılığı insan prostat kanseri dokularından ve normal prostat dokusundan protein ve RNA izolasyonunun yapılmaması, sadece hücre kültürlerinden elde edilen protein ve RNA'ların kullanılmış olması ve *STAMP2* RNA ve protein ekspresyonunun kanserli ve normal prostat dokularında gösterilmemesidir.

### Sonuç

Bizim çalışmamız ve literatürdeki diğer çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde *STAMP2*'nin prostat dokusunun fizyolojisinde ve prostat kanserinin patogeneğinde önemli bir rol aldığı saptanmıştır. Bu sebeple *STAMP2* prostat kanseri tanı ve tedavisi için hedef molekül olabilir ve bu amaçla daha ayrıntılı klinik destekli çalışmalar planlanmalıdır.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Deneysel ve hücre kültürleri ile yapılan bir çalışma olduğu için etik kurul onayı alınmamıştır.

**Hasta Onayı:** Hücre kültürleri kullanılarak yapılan bir çalışma olduğu için hasta onam formuna gerek yoktur.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Deneysel Çalışmalar ve Uygulamalar: B.İ., Konsept: B.İ., A.K., Dizayn: B.İ., A.K., Veri Toplama veya İşleme: B.İ., Analiz veya Yorumlama: B.İ., Ö.D., A.K., G.A., Literatür Arama: B.İ., Yazan: B.İ.

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

**Finansal Destek:** Çalışmamızın deneysel aşamaları Prof. Dr. Fahri Saatçioğlu'nun desteği ile Oslo Üniversitesi Moleküler Biyoloji Bölümü Fahri Saatçioğlu Laboratuvarları'nda yapılmıştır.

### Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7-30.
2. Debes JD, Tindall DJ. The Role of Androgens and The Androgen Receptor in Prostate Cancer. *Cancer Lett* 2002;187:1-7.
3. Anderson J. Treatment of Prostate Cancer- The Role of Primary Hormonal Therapy. *EAU Update Series* 2003;1:32-39.

4. Lonergan E, Tindall DJ. Androgen Receptor Signaling in Prostate Cancer Development and Progression. *J Carcinog* 2011;10:20.
5. Korkmaz CG, Korkmaz KS, Kurys P, et al. Molecular Cloning and Characterization of *STAMP2*, an Androgen-regulated Six Transmembrane Protein That is Overexpressed in Prostate Cancer. *Oncogene* 2005;24:4934-4945.
6. Jin Y, Wang L, Qu S, et al. *STAMP2* Increases Oxidative Stress and is Critical for Prostate Cancer. *EMBO Mol Med* 2015;7:315-331.
7. Sikkeland J, Sheng X, Jin Y, Saatcioglu F. *STAMPing* at The Crossroads of Normal Physiology and Disease States. *Mol Cell Endocrinol* 2016;425:26-36.
8. Catterall WA. Molecular Properties of Brain Sodium Channels: An Important Target for Anticonvulsant Drugs. *Adv Neurol* 1999;79:441-456.
9. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, et al. The Capsaicin Receptor: A Heat-Activated Ion Channel in The Pain Pathway. *Nature* 1997;389:816-824.
10. Haass C. Presenile Because of Presenilin: The Presenilin Genes and Early Onset Alzheimer's Disease. *Curr Opin Neurol* 1996;9:254-259.
11. Ordovas JM. *ABC1*: The Gene for Tangier Disease and Beyond. *Nutr Rev* 2000;58:76-79.
12. Arner P, Stenson BM, Dungner E, et al. Expression of Six Transmembrane Protein of Prostate 2 in Human Adipose Tissue Associates with Adiposity and Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2249-2254.
13. Stephan C, Jung K, Diamandis EP, et al. Prostate-Specific Antigen, Its Molecular Forms, and Other Kallikrein Markers for Detection of Prostate Cancer. *Urology* 2002;59:2-8.
14. Frenkler WP, Rahbar K, Herrmann K, et al. <sup>177</sup>Lu-PSMA Radioligand Therapy for Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2017;58:1196-1200.
15. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. <sup>177</sup>Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med* 2016;57:1006-1013.
16. Kessler C, Pardo A, Tur MK, et al. Novel PSCA Targeting scFv-fusion Proteins for Diagnosis and Immunotherapy of Prostate Cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;30:2472-2479.
17. Azumi M, Kobayashi H, Aoki N, et al. Six-transmembrane Epithelial Antigen of The Prostate As An Immunotherapeutic Target For Renal Cell and Bladder Cancer. *J Urol* 2010;183:2036-2044.
18. Lindstad T, Qu S, Sikkeland J, et al. *STAMP2* Is Required for Human Adipose-Derived Stem Cell Differentiation and Adipocyte-facilitated Prostate Cancer Growth In Vivo. *Oncotarget* 2017;8:91817-91827.
19. ten Freyhaus H, Calay ES, Yalcin A, et al. *Stamp2* Controls Macrophage Inflammation Through Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Homeostasis and Protects Against Atherosclerosis. *Cell Metab* 2012;16:81-89.



# Lokalize Prostat Kanserinde Preoperatif Nötrofil Lenfosit Oranı Güvenilir Bir Prognostik Parametre midir?

## Is Preoperative Neutrophil Lymphocyte Ratio a Reliable Prognostic Parameter for Localized Prostate Cancer?

Dr. Tümay İpekçi<sup>1,2</sup>, Dr. Mustafa Yüksel<sup>1,3</sup>, Dr. Murat Uçar<sup>1,4</sup>, Dr. Ahmet Tunçkiran<sup>2</sup>, Dr. Zafer Kozacıoğlu<sup>4</sup>, Dr. Ramazan Yavuz Akman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

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

<sup>3</sup>Balikesir Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Balıkesir, Türkiye

<sup>4</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Tüm uğraşlara rağmen prostat kanseri halen erkeklerde kanser nedeni ölümlerin 2. nedenidir. Bu sebeplerle prostat kanserinin tanı, tedavi ve izleminde yeni gelişmelere ihtiyaç duyulmaktadır. Nötrofil/lenfosit (N/L) oranı birçok solid tümörde hakkında araştırma yapılan ucuz ve etkin bir parametredir, fakat prostat kanserinde bu parametrenin güvenilirliği konusunda yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda lokalize prostat kanserinde N/L oranının etkinliğini araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** 9 Mart 2012 ile 23 Nisan 2017 tarihleri arasında lokalize prostat kanseri tanısıyla radikal prostatektomi uygulanan 140 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş, preoperatif prostat spesifik antijen (PSA) ve N/L oranı, patolojik evre, patolojik Gleason skoru, tümör volümü, lenf nodu tutulumu, cerrahi sınır pozitifliği ve 3. ay biyokimyasal nüks bulunup bulunmadığı not edildi. N/L oranının yaş, PSA, patolojik parametreler, cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal nüks ile ilişkisi incelendi.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 63,0±5,9, ortalama PSA değeri 10,8±8,5 ng/mL, ortalama N/L oranı 2,5±1,9 olarak bulunmuştur. N/L oranı ile PSA, patolojik evre, Gleason skoru, lenf nodu tutulumu, tümör volümü, cerrahi sınır pozitifliği, biyokimyasal rekürrens arasında ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

**Sonuç:** Yüz kırk lokalize prostat kanseri hastasını incelediğimiz çalışmamızda N/L oranı ile PSA, cerrahi evre ve Gleason skoru, cerrahi sınır pozitifliği, 3. ay biyokimyasal rekürrens arasında ilişki saptayamadık. Literatür incelendiğinde metastatik prostat kanserinde N/L oranının etkili olduğu görülmektedir. Lokalize prostat kanserinde N/L oranının rolü hakkında daha doğru yargılara varılabilmesi için daha geniş hasta serileriyle yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Enflamasyon, nötrofil-lenfosit oranı, prostat kanseri

### Abstract

**Objective:** In spite of all efforts, prostate cancer is still the 2<sup>nd</sup> highest cause of cancer-related deaths in men. For this reason new developments are needed in diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer. Neutrophil/lymphocyte (N/L) ratio is a cheap and effective parameter used for research into many solid tumors; but there are not enough studies on the reliability of this parameter in prostate cancer. In this study we researched the efficacy of N/L ratio in localized prostate cancer.

**Materials and Methods:** Between March 9, 2012 and April 23, 2017, the data of 140 patients who underwent radical prostatectomy with localized prostate cancer were screened retrospectively. The patients' ages, preoperative prostate specific antigen (PSA) and N/L ratio, pathologic stage, pathologic Gleason score, tumor volume, lymph node involvement, surgical margin positivity and presence or absence of 3<sup>rd</sup> month biochemical recurrence were noted. The correlations between N/L ratio with age, PSA, pathologic parameters, surgical margin positivity and biochemical recurrence were investigated.

**Results:** The mean age of patients was 63.0±5.9 years, mean PSA value was 10.8±8.5 ng/mL and mean N/L ratio was 2.5±1.9. There was no correlation found between N/L ratio and PSA, pathologic stage, Gleason score, lymph node involvement, tumor volume, surgical margin positivity and biochemical recurrence (p>0.05).

**Conclusion:** In our study investigating 140 patients with localized prostate cancer, we did not identify any correlation between N/L ratio and PSA, surgical stage and Gleason score, surgical margin positivity, and 3<sup>rd</sup> month biochemical recurrence. When the literature is investigated, it appears that N/L ratio is effective for metastatic prostate cancer. To provide a more accurate judgment of the role of N/L ratio in localized prostate cancer, there is a need for new studies with broader patient series.

**Keywords:** Inflammation, neutrophil-to-lymphocyte ratio, prostate cancer

## Giriş

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanserdir (1). Artan ortalama yaşam süresi ve büyüyen toplumlar neticesinde 2005 yılından 2015 yılına kadar prostat kanseri tanısı koyulan hastaların sayısı %66 artmıştır (2). Günümüzde prostat spesifik antijen (PSA) taramaları ile prostat kanseri daha erken evrede tanı almaktadır. Bunun yanında prostat kanseri tedavisinde cerrahinin yanında ikincil tedavilerde de birçok gelişme yaşanmıştır. Tüm bunlara rağmen prostat kanseri halen erkeklerde kanser nedenli ölümlerin 2. nedenidir (1). Bu sebeplerle prostat kanserinin tanı, tedavi ve izleminde yeni gelişmelere ihtiyaç duyulmaktadır. Kanser oluşumu ile enflamasyon arasındaki ilişki günümüzde oldukça ilgi çekici bir konu haline gelmiştir ve bu iki durum arasındaki bağlantı hakkında kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Enfeksiyon, otoimmünite, kronik iritasyonlar, tümör ve hatta tedavi ilişkili enflamasyonun oluşturduğu genomik mutasyonlar ve instabilite ile artmış anjiyogenezin karsinogeneze katkı sağladığı gösterilmiştir (3). Son yıllarda bu ilişkiden yola çıkılarak tümör progresyonu ve sağkalımı öngörmede sistemik enflamatuvar yanıtı gösteren birçok parametreden yararlanılmıştır. Nötrofil/lenfosit (N/L) oranı da enflamatuvar durumun ortaya konulmasında birçok solid tümörde etkinliği gösterilmiş ucuz ve etkin bir parametredir (4).

Biz bu retrospektif çalışmamızda lokalize prostat kanseri sebebiyle radikal prostatektomi uygulanan hastalarda, preoperatif N/L oranının tümör patolojisi, cerrahi sonrası biyokimyasal rekürrens ve cerrahi sınır pozitifliğiyle olan ilişkisini incelemek istedik.

## Gereç ve Yöntem

9 Mart 2012 ile 23 Nisan 2017 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi İstanbul ve Alanya Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde lokalize prostat kanseri tanısıyla radikal prostatektomi uygulanan hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş, preoperatif PSA ve N/L oranı, patolojik evre, patolojik Gleason skoru, tümör volümü, lenf nodu tutulumu, cerrahi sınır pozitifliği ve 3. ay biyokimyasal nüks bulunup bulunmadığı not edildi. Verileri tam olan 140 hasta incelemeye alındı. N/L oranının yaş, PSA, patolojik parametreler, cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal nüks ile ilişkisi incelendi.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizinde p Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

## Bulgular

Hastaların ortalama yaşı  $63,0 \pm 5,9$ , ortalama PSA değeri  $10,8 \pm 8,5$  ng/mL, ortalama N/L oranı  $2,5 \pm 1,9$  olarak bulunmuştur. Hastaların preoperatif PSA seviyeleri, patolojik evre ve Gleason skorlarına göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Ortalama tümör volümü  $7,9 \pm 1,2$  cc olarak saptanmıştır. On iki (%8,6) hastada lenf nodu tutulumu saptanırken, 45 (%32,1)

hastada cerrahi sınır pozitifliği görülmüş, 19 (%13,6) hastada 3. ay biyokimyasal rekürrense karşılaşılmıştır.

N/L oranı ile PSA, patolojik evre, Gleason skoru, lenf nodu tutulumu, tümör volümü, cerrahi sınır pozitifliği, biyokimyasal rekürrens arasında ilişki bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Bulgular Tablo 2'de gösterilmiştir.

N/L oranı ile yaş, PSA, Gleason skoru, TM volümü arasında korelasyon analizi ise Tablo 3'te gösterilmiştir.

## Tartışma

Enflamasyonun prostatta fibroblast aktivasyonu, immün hücre infiltrasyonu ve stromal remodellinge yol açtığı gösterilmiştir. Bu gibi değişiklikler sonrasında artan kemokinler ve sitokinler neticesinde de genomik instabilite ve oksidatif stres gibi karsinojenik değişikliklerin olduğu düşünülmektedir (5). İmmün sistemin bir bileşeni olan nötrofiller, tümör oluşumu ile birlikte aktive hale gelip reaktif oksijen radikalleri, vasküler endotelial büyüme faktörü gibi moleküller salgılayarak tümör metabolizmasını indükleyebilmektedir (6,7). Bunun yanında lenfositlerin tümör hücre proliferasyonu ve migrasyonunu inhibe, tümör hücre apoptozisini ve antikör-bağımlı hücre sitotoksitesini aktive edici etkileri bulunmaktadır (8,9,10). Tümör dokusunda artmış lenfosit infiltrasyonunun kanser hastalarında daha iyi prognozla birlikte olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (11).

Lokalize prostat kanserinde tedavi şekline karar verilirken hastanın yaşı, PSA seviyesi, Gleason skoru, pozitif kor sayısı gibi birçok parametreden yararlanılmaktadır. Bunun yanında kastrasyon rezistan prostat kanserinde seçilecek tedavi hastanın prognozuna göre bireyselleştirilebilmektedir. N/L oranı ucuz ve kullanımı kolay bir parametre olması sebebiyle prostat kanserinde bu konularda yararlı olma potansiyeli taşımaktadır. Yüz kırk lokalize prostat kanseri hastasını incelediğimiz bu çalışmamızda N/L oranı ile PSA, patolojik evre, Gleason skoru, lenf nodu tutulumu, tümör hacmi, cerrahi sınır pozitifliği ve

**Tablo 1. Prostat spesifik antijen, patolojik evre ve Gleason skorlarına göre hastaların dağılımı**

PSA	0-4	4	%2,9
	4-10	84	%60,0
	10-20	40	%28,6
	>20	12	%8,6
Evre	T2a	20	%14,3
	T2b	29	%20,7
	T2c	37	%26,4
	T3a	43	%30,7
	T3b	9	%6,4
	T4	2	%1,4
Gleason skoru	6	69	%49,3
	7	55	%39,3
	8	11	%7,9
	9	5	%3,6

PSA: Prostat spesifik antijen

**Tablo 2. Prostat spesifik antijen, patolojik parametreler, cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal rekürrensle nötrofil/lenfosit oranı ilişkisi**

		N/L oranı				
		Min-Maks	Medyan	Ortalama ± SS	P	
PSA	0-4	1,2-2,4	2,1	1,9-0,5	0,279 <sup>k</sup>	
	4-10	0,9-15,2	2,1	2,5-1,8		
	10-20	0,8-16,2	2,4	2,8-2,4		
	>20	1,1-2,9	2,1	1,9-0,6		
Evre	T2	1,0-16,2	2,1	2,7±2,3	0,397 <sup>m</sup>	
	T3-4	0,8-5,6	2,1	2,2±0,9		
Gleason skoru	6	1,1-15,2	2,3	2,7±2,0	0,083 <sup>k</sup>	
	7	0,9-16,2	2,1	2,5±2,1		
	>8	0,8-4,2	1,6	2,0±1,0		
Cerrahi sınır	(-)	0,9-16,2	2,1	2,7±2,3	0,332 <sup>m</sup>	
	(+)	0,8-5,6	2,0	2,2±0,8		
Biyokimyasal rekürrens	(-)	1,0-16,2	2,1	2,6±2,0	0,054 <sup>m</sup>	
	(+)	0,8-3,0	2,0	1,9±0,6		
Lenf nodu	(-)	0,8-16,2	2,1	2,6±2,0	0,685 <sup>m</sup>	
	(+)	1,1-4,2	2,2	2,2±0,9		
TM volümü	≤5	1,1-7,3	2,1	2,4±1,2	0,992 <sup>m</sup>	
	>5	0,8-16,2	2,1	2,7±2,5		

<sup>k</sup>Kruskal-Wallis, <sup>m</sup>Mann-Whitney U testi  
PSA: Prostat spesifik antijen, N/L: Nötrofil/lenfosit, Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart sapma

**Tablo 3. Nötrofil/lenfosit oranı ile yaş, prostat spesifik antijen, Gleason, TM hacmi arasındaki korelasyon**

		Yaş	PSA	Gleason skoru	TM hacmi
N/L oranı	r	-0,083	0,054	-0,171	-0,002
	p	0,328	0,529	0,052	0,982

Spearman korelasyon  
PSA: Prostat spesifik antijen, N/L: Nötrofil/lenfosit

biyokimyasal rekürrens arasında ilişki saptayamadık. Literatür incelendiğinde sınırlı sayıda çalışmanın N/L oranının lokal prostat kanserindeki rolünü incelediği ve sonuçların çelişkili olduğu görülmektedir. Bu çalışmalarda N/L oranı için genel geçer kabul görmüş bir cut-off değeri de bulunmamaktadır. Bunun yanında çalışmaların çoğunun retrospektif incelemeler olduğu ve yine çoğu çalışmanın immünsüpresan olan steroidlerin etkisini göz ardı ettiği görülmektedir. Bizim bulgularımıza benzer şekilde, Kwon ve ark. (12) radikal prostatektomi uygulanmış düşük riskli 217 prostat kanseri hastasını incelediği çalışmada, N/L oranı ile PSA, cerrahi evre, prostat volümü, cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal rekürrens arasında ilişki saptanamamıştır. Fakat Gleason skoru ile N/L oranı arasında pozitif ilişki saptanmıştır (12). Minardi ve ark.'nın (13) 389

prostat kanseri hastasının sonuçlarını incelediği çalışmada N/L oranı (cut-off: 3) PSA, Gleason skoru ve patolojik evre ile ilişkisiz bulunmuş, fakat rekürrens oluşumu ile bağlantılı bulunmuştur. Hem bu çalışmaların hem de bizim çalışmamızın sonuçları değerlendirilirken çalışmalardaki düşük hasta sayılarının göz önüne alınması gerektiğini düşünmekteyiz. Nitekim 2015 yılında 1367 prostat kanseri hastasıyla yapılan bir çalışmada yüksek N/L oranı (>2,5) olan hastalarda PSA seviyesi, klinik ve cerrahi evre, klinik ve cerrahi Gleason skoru, cerrahi sınır pozitifliği oranı daha yüksek bulunmuştur (14). Radikal prostatektomi uygulanmış 1688 hastanın incelendiği bir başka çalışmada da yüksek N/L oranı (>2,36) yüksek cerrahi evre (T3-T4), lenf nodu invazyonu ve biyokimyasal rekürrenssiz sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Fakat multivaryant analizde N/L oranının biyokimyasal rekürrenssiz sağkalımda bu etkinliği gösterilememiştir (10). Langsenlehner ve ark.'nın (15) radyoterapi uygulanmış 415 prostat kanseri hastasını retrospektif olarak incelediği çalışmada ise yüksek N/L oranı (>5) klinik progresyonsuz sağkalım, uzak metastazsız sağkalım ve genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur. On dört çalışma ve lokal ve metastatik prostat kanseri tanılı toplam 16598 hastayı inceleyen bir meta-analizde N/L oranının düşük olmasının (3>) daha iyi genel ve progresyonsuz sağkalımla birlikte olduğu gösterilmiştir. Fakat bu çalışmada yapılan alt grup analizinde lokalize prostat kanseri hastalarında N/L oranı genel ve progresyonsuz sağkalımı etkilemezken, metastatik kastrasyon rezistan prostat kanserinde bu etkinliği devam etmiştir (16). N/L oranının metastatik prostat kanserindeki bu etkinliği araştırmacıların bu konuya yönelmesini sağlamıştır. Metastatik prostat kanserinde prognozu öngörebilmesi için N/L oranının kullanılabilmesine dair (17) ve kastrasyon rezistan prostat kanserinde hem ilk aşama dozetaksel tedavisi alan hastalarda (18) hem de ikincil kemoterapi alan hastalarda (19) N/L oranının sağkalımla ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Yetersiz veri sebebiyle uzun dönem sağkalım sonuçlarını içermemesi çalışmamızın önemli eksiklerinden biridir. Bunun yanında çalışmamız rölatif olarak düşük hasta sayısı içermektedir.

### Sonuç

Yüz kırk lokalize prostat kanseri hastasını incelediğimiz çalışmamızda N/L oranı ile PSA, cerrahi evre ve Gleason skoru, cerrahi sınır pozitifliği, 3. ay biyokimyasal rekürrens arasında ilişki saptayamadık. Literatür incelendiğinde metastatik prostat kanserinde N/L oranının etkili olduğu görülmektedir. Lokalize prostat kanserinde N/L oranının rolü hakkında daha doğru yargılara varılabilmesi için daha geniş hasta serileriyle yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışmamız Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yazılmış olup, retrospektif dosya taraması içerdiği için etik kurul onayı alınmamıştır.

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

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: R.Y.A., Z.K., A.T., T.İ., Konsept: T.İ., M.Y., M.U., A.T., Dizayn: T.İ., M.Y., M.U., A.T., Veri Toplama veya İşleme: T.İ., M.Y., M.U., Analiz veya Yorumlama: T.İ., M.Y., M.U., A.T., Z.K., R.Y.A., Literatür Arama: T.İ., M.Y., Yazan: T.İ., M.Y.

**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. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017;3:524-548.
3. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell* 2010;140:883-899.
4. Templeton AJ, McNamara MC, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil to- lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju124.
5. Mimeault M, Batra SK. Development of animal models underlining mechanistic connections between prostate inflammation and cancer. *World J Clin Oncol* 2013;4:4-13.
6. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, et al. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis* 2003;6:283-287.
7. Weitzman SA, Gordon LI. Inflammation and cancer: role of phagocyte-generated oxidants in carcinogenesis. *Blood* 1990;76:655-663.
8. Rosenberg SA. Progress in human tumour immunology and immunotherapy. *Nature* 2001;411:380-384.
9. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454:436-444.
10. Zhang GM, Zhu Y, Ma XC, et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: A Predictor of Advanced Prostate Cancer and Biochemical Recurrence in Patients Receiving Radical Prostatectomy. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1473.
11. Gooden MJ, de Bock GH, Leffers N, et al. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer* 2011;105:93-103.
12. Kwon YS, Han CS, Yu JW, et al. Neutrophil and Lymphocyte Counts as Clinical Markers for Stratifying Low-Risk Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14:e1-8.
13. Minardi D, Scartozzi M, Montesi L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may be associated with the outcome in patients with prostate cancer. *Springerplus* 2015;4:255.
14. Lee H, Jeong SJ, Hong SK, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts biochemical recurrence in patients with localized prostate cancer after radical prostatectomy. *World J Urol* 2016;34:821-827.
15. Langsenlehner T, Thurner EM, Krenn-Pilko S, et al. Validation of the neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a cohort of European prostate cancer patients. *World J Urol* 2015;33:1661-1667.
16. Yin X, Xiao Y, Li F, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2544.
17. Templeton AJ, Pezaro C, Omlin A, et al. Simple prognostic score for metastatic castration-resistant prostate cancer with incorporation of neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Cancer* 2014;120:3346-3352.
18. Nuhn P, Vaghasia AM, Goyal J, et al. Association of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and overall survival (OS) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with first-line docetaxel. *BJU Int* 2014;114:11-17.
19. Lorente D, Mateo J, Templeton AJ, et al. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is associated with survival and response to treatment with second-line chemotherapy for advanced prostate cancer independent of baseline steroid use. *Ann Oncol* 2015;26:750-755.



# Mesaneenin Nadir Benign ve Malignite Potansiyeli Belirsiz Tümörleri: Literatürün Gözden Geçirilmesi

## Rare Benign and Uncertain Malignant Potential Tumors of Bladder: Review of the Literature

Dr. Cem Yücel, Dr. Mehmet Zeynel Keskin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

En sık primer mesane kanseri transizyonel hücreli (ürotelyal) karsinomlardır. Buna rağmen birkaç yaygın olmayan fakat ürotelyal karsinomdan ayrımlarının yapılması açısından önemli olan mesane lezyonu vardır. Bu mesane kanserlerinin hepsi nadirdir ve küçük hasta serilerinde veya tek olguluk hasta sunumlarında tanımlanmışlardır. Bu nadir tümörlerin farklı/spesifik tedavi yaklaşımlarının olması bu tümörlerin tanınmasını önemli hale getirmiştir. Bu derlemede, mesaneden çıkan bu nadir tümörlerin yaygın klinik göstergeleri, morfolojik özellikleri ve tedavi yaklaşımları ortaya konulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Mesane, nadir, tümör

### Abstract

The most common primary bladder cancer are transitional cell (urothelial) carcinomas. However, there are several uncommon but significant bladder lesions that must be differentiated from urothelial carcinomas. These bladder cancers are all rare and have been described in small series and isolated case reports. The different/specific treatment approaches of these rare tumors have made it important to recognize these tumors. In this review, common clinical signs, morphologic features and treatment approaches of these rarely isolated tumors are presented.

**Keywords:** Bladder, rare, tumor

### Giriş

Mesane kanserlerin %90'undan transizyonel hücreli (ürotelyal) karsinomlar sorumludur (1). Skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinoma daha az sıklıkla görülmektedir. Bu üç kanserin dışında kalan mesane tümörlerine nadiren rastlanmakla birlikte literatürde daha çok küçük hasta serilerine veya tek olguluk hasta sunumlarına rastlanmaktadır. Bu nadir tümörler az sıklıkla görülmelerine rağmen patolojik açıdan ürotelyal karsinomdan ayrımlarının yapılması gerekmektedir. Klinik seyirlerinin ve tedavi yaklaşımlarının ürotelyal karsinomdan farklılık göstermesi bu az rastlanan tümörleri ürolojik açıdan önemli hale getirmektedir. Bu tümörler klinik semptom olarak sıklıkla hematüri ile ortaya çıkarlar. İritatif ve obstrüktif semptomlarla da kendini gösteren tümörler vardır. Bu mesanede görülen nadir kitlelerden benign olanlar enflamatuvar miyofibroblastik tümör (İMT), postoperatif işi hücreli nodül (PSCN), sistitis sistika benzeri fibroepitelyal polip, leyomyom, hemanjiyoma, nörofibroma, schwannoma, psödokarsinomatöz hiperplazi, soliter fibröz tümör ve inverted papillomadır. Malignite potansiyeli belirsiz olanlar ise paragangliyoma, granüler hücreli tümör ve perivasküler epitelooid hücreli tümördür. Bu derlemede mesanede nadir görülen benign ve malignite potansiyeli belirsiz tümörlerin belirgin klinikopatolojik özellikleri literatür gözden geçirilerek ortaya konulmuştur.

### Benign Tümörler

#### Enflamatuvar Miyofibroblastik Tümör

İMT birçok alt grup içermektedir. Bunlardan öne çıkanlar enflamatuvar psödötümör, enflamatuvar psödosarkomatöz fibromiksoit tümör, nodüler fasiitis, psödosarkomatöz miyofibroblastik tümör ve fibromiksoit psödötümördür. İlk olarak Roth (2) tarafından 32 yaşındaki bir kadında miksoit stromada işi hücrelerin ve kronik enflamatuvar hücrelerin karışımının ortaya konması ile gösterilmiştir. Yayınlanan olguların çoğunda hastalar aralıklı hematüri şikayeti ile başvurmakla birlikte iritatif ve obstrüktif semptomlar ve karın ağrısı ile başvuran olgular da vardır (3). Çoğunlukla İMT sistoskopide polipoit kitle olarak veya submukozal nodül olarak görülmektedir. Mukozal ülserasyonlar bazı kitlelerde gözlenmiştir. Rezeksiyon yapılan yüzey genellikle soluk, düzgün sınırlı ve jelatinözdür. Bazı serilerde hastaların çoğunluğunun genç ve kadın olmasına rağmen erkek sayısının fazla olduğu seriler de vardır (4,5). Iczkowski ve ark. (6) yaptıkları 17 hastalık seride ortalama yaşın 38 olmasının yanında, Coffin ve ark. (5) serisinde hastalar birinci ve ikinci dekatta yer alır ve hastaların ortalama yaşları 9,7'dir. Tsuzuki ve ark. (7) tarafından yapılan 14 hastalık seride yaş ortalaması 43'tür. Çalışmalardaki ortalama tümör boyutu 1,5 ile 13 cm arasında değişmektedir.

İMT'nin patolojik incelemesinde saptanan stromal reaksiyon metastatik ürotelyal karsinomdaki psedosarkomatöz stromal reaksiyona benzerlik göstermesi açısından önemlidir (8). İMT'nin ayırıcı tanısında patolojik olarak düşünülmesi gereken bir diğer önemli tümör de miksoid leyomyosarkomdur. İMT'nin rezeksiyon sonrası takiplerinde metastaz saptanmamıştır. Iczkowski ve ark. (6) serisinde ürosepsise sekonder ölen bir hastada 5 aylık takip sırasında tümörün 37,5 cm'ye ulaşmış obstrüksiyona yol açması gözlenmiştir. Başka bir hastada da 5. ayda rekürrens saptanmıştır (9). Harik ve ark. (10) 19 ile 47 ay arasında takip ettikleri 42 tane İMT'li hastadan sadece 3'ünde rekürrens geliştiğini gözlemlemişlerdir. McKenney (11) de rekürrens oranı olarak %19'luk bir oran saptamıştır (12).

### Postoperatif İğsi Hücreli Nodül

Proppe ve ark. (13) PSCN'yi tanımladıkları 8 hastalık seride cerrahi girişimden sonra ortalama 5 hafta ile 3 ay arasındaki bir sürede nodül boyutunun yaklaşık 4 cm'ye ulaştığı sonucuna ulaşmışlardır. Bu hastaların yaş aralığı 29 ile 79 arasında değişmekle birlikte 4 hasta kadın, 4 hasta da erkekti. Başvuru şikayeti olarak büyük bir kısmında hematüri gözlenmişti. Bu hastaların rezeke edilen nodüllerinden sonra 2 hastada rekürrens saptandı (13). Iczkowski ve ark.'nın (6) serisinde yaşları 48 ile 88 arasında olan, cerrahi girişim sonrası 13 aylık bir sürede gelişen PSCN'si olan 4 hasta; rezeksiyon sonrası 3 yıl boyunca takip edilmiştir ve hastalarda rekürrense rastlanmamıştır. Harik ve ark. (10) yaptıkları 42 hastayı içeren çalışmada PSCN ile İMT'nin alt tipi olan enflamatuvar psödötümörün patolojik olarak ayırımının zor olduğunu ortaya koyup bu iki tümöre ortak olarak psödösarkomatöz miyofibroblastik proliferasyon ismini vermişlerdir. Bu iki tümörün ayırımının yalnızca PSCN'nin hikayesinde geçirilmiş cerrahi olmasıyla yapılabileceğini ortaya koymuşlardır.

### Sistitis Sistika Benzeri Fibroepitelyal Polip

Sistitis sistika benzeri fibroepitelyal polip nadir görülen bir mesane patolojisi olup daha çok çocuklarda ve adolesanlarda görülmektedir. Rezeksiyon sonrası rekürrens göstermemektedir. Nadiren de olsa Beckwith-Wiedemann sendromu ile birliktelik göstermektedir (14). Yetişkinlerde renal pelvis ve üreterde de görülmesine rağmen çocuklarda sıklıkla mesanede görülmektedir. Sistoskopide büyük polipoit kitle görüntüsü vermektedir. Bu görüntü ektopik prostatik doku görüntüsüne benzemektedir. Ektopik prostatik dokunun daha sıklıkla yaşlı popülasyonda görülmesi klinik ayırım için önemlidir (15). Sistitis sistika benzeri fibroepitelyal polip ile aynı yaş grubunda görülen hamartom ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir diğer patolojidir. Benzer şekilde ilk geliş şikayeti hematüridir. Hamartomlar daha sıklıkla gastrointestinal sistemde görülmekle birlikte mesane trigonunda görüldüğü olgular vardır (16).

### Leyomyom

Leyomyom mesanede nadir görülmesine rağmen en sık görülen yumuşak doku neoplazilerinden biridir. Otuz yedi hastalık mesanede görülen leyomyomları içeren seride hastaların ortalama yaşı 44 olarak saptanmış ve bu hastaların %76'sının kadın olduğu yayınlanmıştır. Başvuru şikayetleri genellikle retansiyon ve miksiyon sıklığında artmadır. Hastaların %57'sinde bimanuel muayenede kitle saptanmıştır. Sistoskopi eşliğinde

alınan biyopside en güvenilir tanı yöntemidir. Hastalara yapılan rezeksiyonun küratif olduğu gösterilmiştir. Rezeksiyon sonrası rekürrens veya metastaz saptanmamıştır. Ortalama tümör boyutu 5,8 cm olarak ölçülmüştür (17). Martin ve ark. (18) yayınladığı 10 hastalık serideki ortalama tümör boyu 1,6 cm olup bu seri ile uyum göstermemektedir.

### Hemanjiyoma

Hemanjiyomalar mesanede görülen nadir lezyonlardan biridir. En geniş hasta sayılı seri, mesanesinde hemanjiyom saptanan 19 hastanın raporlandığı seridir. Bu seride ortalama yaş 58 olup kadın erkek oranı 3,7:1'dir (19). Güncel yayınlarda hemanjiyomaların her yaş grubunda görülmesiyle birlikte daha sıklıkla 30 yaş altı hastalarda ortaya çıktığı yayınlanmıştır (20). Multipl hemanjiyomalar Klippel-Trenaunay-Weber ve Sturge-Weber sendromlarıyla birliktelik gösterebilmektedir. En yaygın başvuru semptomu gross hematüridir. Sistoskopide genellikle mesane arka ve yan duvarlarda sapsız, mavi, yüzeyden kabarık lezyonlar görülmektedir. Lezyonlar sıklıkla küçüktür. En etkili tedavi yöntemi biyopsi alınmasının ardından yapılan fulgurasyon işlemidir. Fulgurasyon sonrası rekürrens görülmemektedir. Mesanede raporlanan hemanjiyomaların çoğu kavernoöz tiptedir. Diğer görülen tipler kapiller ve arteriyovenöz tiplerdir. Patolojik olarak ayırıcı tanıda anjiyosarkom ve kaposi sarkomu düşünülmelidir. Malign olan bu lezyonlardan ayırımı hastaların kemoterapi veya radyoterapi gibi tedavileri gereksiz yere almaması açısından önemlidir (21).

### Nörofibroma

Nörofibroma nadir, benign, büyük olasılıkla sinir kılıflarının neoplastik bir tümürüdür. Birçok nörofibroma nörofibromatozis tip 1'e eşlik etmekle birlikte sporadik görülen mesane nörofibromları da raporlanmıştır (22). Mesanede görülen nörofibromalar genellikle genç yaş grubunda görülmekle birlikte erkeklerde kadınlara göre prevalansı hafif yüksektir. Dört hastalık bir seride hastaların yaş ortalaması 17 olup kadın erkek oranı 1:1'dir. Tüm hastalarda nörofibromatozis tip 1 olup başvuru şikayetleri hematüri ve iritatif işeme semptomlarıdır (23). Mesanesinde nörofibroma saptanan hastalarda tedavi tercihi tartışmalıdır. Semptomatik hastalarda cerrahi tedavi gereklidir. Malign transformasyon olasılığı sebebiyle takip cerrahi tedavi sonrası gereklidir. Takip süresi kesin olmamakla birlikte uzun dönem komplikasyon olarak nörojenik mesane ve tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu gözlenebilir (23).

### Schwannoma

Schwannoma sinir kılıfında türeyen, üriner sistemde görülmesi oldukça nadir olan bir tümördür. Yayınlanan olgularda kadın erkek oranı eşit olup yaş aralığı 40 ile 60'tır. Nörofibromatozis tip 1 ile sıklıkla birliktelik gösterir (24). Başvuru şikayetleri sıklıkla suprapubik ağrı ve hematüridir. Sistoskopide mesane lateral duvarları çembersel tarzda saran normal mukoza altında yerleşen kitlesel lezyon görülmektedir. Cerrahi rezeksiyon sonrası 1 ile 3 yıl arası takip edilen hastalarda rekürrens görülmemiştir (25).

### Psödokarsinomatoz Hiperplazi

Psödokarsinomatoz hiperplazi, sıklıkla kemoterapi ve radyoterapi sonrasında gelişen mesane mukoza epitelinin reaktif hiperplazisidir.

Mesane ve çevresi bölgeye radyoterapi alan hastalar, takip eden 7 yıl içinde sıklıkla hematüri şikayeti gösterirler (ortalama 2 yıl) (26). Psödokarsinomatöz proliferasyon, patolojik olarak kanser açısından endişe verici birtakım özelliklere sahiptir. Lamina propriyaya sınırlı, infiltratif paternli, düzensiz hücre grupları hafif ve orta şiddetli nükleer pleomorfizm içerebilmektedir. Mitotik aktivite genellikle görülmez. Ülserasyon, kanama, konjesyon ve ödem tanı açısından anlamlı bulgulardır (27). Kemoterapi ve radyoterapi almayan hastalarda da kronik kateterizasyon sebepli görülebilmektedir.

### **Soliter Fibröz Tümör**

Literatürde soliter fibröz tümör 4 olguda tanımlanmıştır. Bu olguların üçü erkek biri kadındır. Yaş aralığı 42 ile 67'dir. İki hastada suprapubik ağrı görülmesiyle yapılan araştırma sonucu ortaya konulmuştur. Diğer iki hasta ise insidental olarak tanı almıştır. Tümör boyutu 4 ile 20 cm arasında değişmektedir. Sistoskopide görünümü iyi sınırlı ve sarı-beyaz renktedir (28,29). Rezeksiyon sonrası takip süresi 18 ay olup bu süreçte rekürrens görülmemiştir (29).

### **Inverted Papilloma**

Inverted (devrik) papillom mesanenin nadir benign tümörlerindedir. İlk kez Potts ve Hirst (30) tarafından 1963 yılında tanımlanmıştır. Sıklıkla 60-70 yaş arası yaşlı kişilerde tanı almaktadır. Erkek kadın oranı 7,3:1'dir (31). Etiyolojisi kesin olarak bilinmese de sigara, kronik enfeksiyon, von Brunn adaları, üriner sistem tıkanıklığı suçlanan faktörlerdir. Üriner sistemin her yerinde görülebilmekle birlikte sıklıkla mesanede görülür. Hastaların başvuru şikayeti genelde aralıklı hematüridir. Büyük kitlesel lezyonu olan hastalarda hematürinin yanında dizüri de görülebilmektedir. Sistoskopi en sık mesane boynu ve trigonda pediküllü kitle olarak saptanmıştır. Tümör boyutu çoğu olguda 3 cm'den az olmakla birlikte boyutu 8 cm'ye kadar çıkan büyük kitleler de raporlanmıştır (32). Rezeksiyon sonrası takipte rekürrens oranı %1'dir. Rekürrens görülen olgularda sekonder rezeksiyon ile küratif tedavi elde edilmiştir (33).

## **Malignite Potansiyeli Belirsiz Tümörler**

### **Paragangliyoma**

Paragangliyoma mesanede nadiren görülür. Detrüsör mesane kaslarının sempatik pleksusunun kromaffin hücrelerinin embriyonik kalıntılarından geliştiği düşünülmektedir. Büyük bir çoğunluğu benign seyretmesine rağmen %10'luk ekstraadrenal feokromasitomada (hormon aktif paraganliyoma) malign seyir görülebilmektedir (34). Bu tümörlere malign diyebilmek için lokal yayılım veya metastazın gösterilmesi gerektiğinden malign potansiyeli belirsiz tümörler grubunda sınıflandırılmaktadır (34). Histolojik olarak benign ve malign ayrımı yapılamamaktadır. Yayınlanan en geniş hasta sayılı seride 16 tane mesanesinde paragangliyoma saptanan hasta ortalama 6,3 yıl takip edilmiştir. Hastaların yaş aralığı 16 ile 74 arasında değişmesine ve yaş ortalamasının 45 olmasına rağmen tümörün genç kadın hastalarda daha sık görüldüğü saptanmıştır (35). Kadın erkek oranı 3:1'dir. Tanı anında %37 hastada komşu organ tutulumu

saptanmıştır. Rezeksiyon sonrası takipte mesanede sınırlı lezyonu olan hastalarda metastaz saptanmamıştır. Mesane dışına yayılım saptanan 6 hastanın bir tanesinde tanı anında reyonel lenf nodu metastazı, bir tanesinde de uzak metastaz saptanmıştır. Rezeksiyon sonrasında mesane dışına yayılmış tümörü olan hastalardan bir tanesi 1,5 yıl sonra hastalığa bağlı ölmüştür. Bir diğer hastada da tanıdan 3 yıl sonra rekürrens saptanmıştır. Başvuru şikayetleri hematüri, hipertansiyon ve katekolamin aşırı salınımına bağlı semptomlardır. Tümör yerleşimi sıklıkla lateral ve posterior mesane duvarıdır. Tanıda bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile lezyonun boyutu, yerleşimi ve lokal yayılımı hakkında bilgi edinilebilir. <sup>131</sup>I-Metaiyodobenzilguanidin ile radyoizotop görüntülemesi ise küçük lezyonların yerini belirlemede %77-90 arasında duyarlılığa sahiptir (36). Paragangliyoma tanısı bulunan hastaların, yıllık katekolamin ve idrar metabolitleriyle takibi önerilmektedir. Yıllık takiplerle erken nüks ya da uzak metastazlar belirlenebilir. Mesane paragangliomalarında kesinleşmiş bir ideal tedavi seçeneği olmamasına karşın tedavi seçenekleri; transüretal rezeksiyon, parsiyel sistektomi veya metastazı olan olgularda radikal sistektomi ve metastazların çıkarılmasıdır.

### **Granüler Hücreli Tümör**

Nöral orijinli tümörlerden olan granüler hücreli tümörlerin mesanede görülmesi oldukça nadirdir. Literatürde birkaç benign mesane granüler hücreli tümörü olmasının yanında bir tane malign granüler hücreli tümör yayınlanmıştır (37). Her yaşta görülebilmeye rağmen sıklıkla 40-60 yaş aralığında görülmektedir. Yayınlanan olgularda tümör çapı en geniş 9 cm olarak raporlanmıştır. Multifokalite görülebilmektedir. En sık semptom ağrısız hematüridir. Nadiren de olsa muayenede kitle saptanabilmektedir (38). Tedavide lokal ekzizyon küratiftir. Çoğu olguda 18 aylık takipte rekürrens saptanmamaktadır (37,38).

### **Perivasküler Epiteloid Hücreli Tümör**

Perivasküler epiteloid hücreli tümör, malign potansiyeli belirsiz mesankimal bir tümördür. Mesanede 3 olguda gösterilmiştir. Bu üç hastanın ikisi kadın biri erkektir. Yaş aralıkları 19 ile 48'dir. Başvuru şikayetleri hematüri ve dizüridir. Bir hasta takip protokolünden ayrılmış olup diğer iki hasta 4 ve 6 yıl takip edilmiştir. Benign lezyon görünümünde olmalarına rağmen lokal rekürrens ve metastaz potansiyelleri vardır. Takip edilen iki hastadan birinde ince barsak yayılımı saptanmıştır. Üç tümörün de sistoskopik görüntüsü pediküllü polipoid kitle şeklindedir (39,40). İdeal tedavi protokolü net değildir.

## **Sonuç**

Mesanenin nadir benign ve malignite potansiyeli belirsiz tümörlerinin değişik biyolojik, patolojik ve klinik özelliklerinin anlaşılması; klinisyenlere bu tümörlerle karşılaşmaları durumunda hastaya uygun tedaviye başlamaları açısından yol gösterici olacaktır. Bu tümörlerin histopatolojik açıdan ürotelyal kanserden ayrımının yapılması gereksiz invaziv tedavilerden hastaları koruma açısından önemlidir. Bu nadir tümörlerin tedavi protokollerinin ve klinik seyirlerinin daha iyi anlaşılması hastaların hayat kalitesini artıracaktır.



## Sorular

1. Inverted papillom sıklıkla hangi yaş grubunda görülmektedir?
2. Paragangliyoma tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri nelerdir?
3. Hemanjiyomalar hangi sendromlarla birliktelik göstermektedir?

## Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: C.Y., Konsept: C.Y., Dizayn: C.Y., Veri Toplama veya İşleme: C.Y., M.Z.K., Analiz veya Yorumlama: C.Y., Literatür Arama: C.Y., M.Z.K., Yazan: C.Y.

**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. Madeb R, Messing EM. Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality. *Urol Oncol* 2004;22:86-92.
2. Roth JA. Reactive pseudosarcomatous response in urinary bladder. *Urology* 1980;16:635-637.
3. Lott S, Lopez-Beltran A, Maclennan GT, et al. Soft tissue tumors of urinary bladder, part I: myofibroblastic proliferations, benign neoplasms, and tumors of uncertain malignant potential. *Hum Pathol* 2007;38:807-823.
4. Gleason BC, Hornick JL. Inflammatory myofibroblastic tumours: where are we now? *J Clin Pathol* 2008;61:428-437.
5. Coffin CM, Watterson J, Priest JR, Dehner LP. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19:859-872.
6. Iczkowski KA, Shanks JH, Gadaleanu V, et al. Inflammatory pseudotumor and sarcoma of urinary bladder: differential diagnosis and outcome in thirty-eight spindle cell neoplasms. *Mod Pathol* 2001;14:1043-1051.
7. Tsuzuki T, Magi-Galluzzi C, Epstein JI. ALK-1 expression in inflammatory myofibroblastic tumor of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1609-1614.
8. Alderman M, Kunju LP. Inflammatory myofibroblastic tumor of the bladder. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:1272-1277.
9. Dehner LP. Inflammatory myofibroblastic tumor: the continued definition of one type of so-called inflammatory pseudotumor. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1652-1654.
10. Harik LR, Merino C, Coindre JM, et al. Pseudosarcomatous myofibroblastic proliferations of the bladder: a clinicopathologic study of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:787-794.
11. McKenney JK. An approach to the classification of spindle cell proliferations in the urinary bladder. *Adv Anat Pathol* 2005;12:312-323.
12. Cessna MH, Zhou H, Sanger WG, et al. Expression of ALK1 and p80 in inflammatory myofibroblastic tumor and its mesenchymal mimics: a study of 135 cases. *Mod Pathol* 2002;15:931-938.
13. Proppe KH, Scully RE, Rosai J. Postoperative spindle cell nodules of genitourinary tract resembling sarcomas. A report of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1984;8:101-108.
14. Cheng L, Lopez-Beltran A, Bostwick DG. *Bladder Pathology*. Wiley-Blackwell; 2012.
15. Halat S, Eble JN, Grignon DJ, et al. Ectopic prostatic tissue: Histogenesis and histopathological characteristics. *Histopathology* 2011;58:750-758.
16. Murray C, Marchan J, Özel B, ÖZEL B. Bladder wall hamartoma: an unusual cause of urinary urgency and frequency. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2015;21:8-10.
17. Goluboff ET, O'Toole K, Sawczuk IS. Leiomyoma of bladder: report of case and review of literature. *Urology* 1994;43:238-241.
18. Martin S, Sears D, Sebo T, et al. Smooth muscle neoplasms of the urinary bladder: a clinicopathologic comparison of leiomyoma and leiomyosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2002;26:292-300.
19. Cheng L, Nascimento AG, Neumann RM, et al. Hemangioma of the urinary bladder. *Cancer* 1999;86:498-504.
20. Jibhate S, Sanklecha V, Valand A. Urinary bladder hemangioma-a rare urinary bladder tumor in a child. *APSP J Case Rep* 2015;6:6.
21. Wong-You-Cheong JJ, Woodward PJ, Manning MA, Sesterhenn IA. From the Archives of the AFIP: neoplasms of the urinary bladder: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2006;26:553-580.
22. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon IARC; 2004.
23. Tucker T, Wolkenstein P, Revuz J, et al. Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. *Neurology* 2005;65:205-211.
24. Geol H, Kim DW, Kim TH, et al. Laparoscopic partial cystectomy for schwannoma of urinary bladder: case report. *J Endourol* 2005;19:303-306.
25. Mazdar A, Asseban M, Aboussalah H, et al. Schwannoma of the urinary bladder: a case report. *Pan Afr Med J* 2014;18:84.
26. Kryvenko ON, Epstein JI. Pseudocarcinomatous urothelial hyperplasia of the bladder: clinical findings and followup of 70 patients. *J Urol* 2013;189:2083-2086.
27. Lane Z, Epstein JI. Pseudocarcinomatous epithelial hyperplasia in the bladder unassociated with prior irradiation or chemotherapy. *Am J Surg Pathol* 2008;32:92-97.
28. Tian BL, Gao YF, Xu S. The clinicopathologic analysis of non-invasive inverted urothelial neoplasms. *J Clin Exp Pathol* 2010;26:242-244.
29. Amin MB, McKenney JK, Paner GP, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Pathology. *Eur Urol* 2013;63:16-35.
30. Potts IF, Hirst E. Inverted papilloma of the bladder. *J Urol* 1963;90:175-179.
31. Hodges KB, Lopez-Beltran A, Maclennan GT, et al. Urothelial lesions with inverted growth patterns: histogenesis, molecular genetic findings, differential diagnosis and clinical management. *BJU Int* 2011;107:532-537.
32. Brown AL, Cohen RJ. Inverted papilloma of the urinary tract. *BJU Int* 2011;107(Suppl 2):24-26.
33. Ho H, Chen YD, Tan PH, et al. Inverted papilloma of urinary bladder: is long-term cystoscopic surveillance needed? A single center's experience. *Urology* 2006;68:333-336.
34. Dahm P, Gschwend JE. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. *Eur Urol* 2003;44:672-681.
35. Cheng L, Leibovich B, Cheville J, et al. Paraganglioma of the urinary bladder: can biologic potential be predicted? *Cancer* 2000;88:844-852.
36. Erçil H, Ünal U, Gürten G, et al. Nadir Bir Olgu: Sporadik Mesane Paragangliomasi. *Cukurova Med J* 2013;38:4.
37. Kondo T, Kajimoto S, Okuda H, et al. A case of granular cell tumor of the bladder successfully managed with extraperitoneal laparoscopic surgery. *Int J Urol* 2006;13:827-828.
38. Hammoud D, Shaheen M, Le L, Amanambu C. İdrar Kesesinin Granüler hücreli tümörü: Olgu Sunumu. *Fırat Tıp Dergisi* 2010;15:207-209.
39. Parfitt JR, Bella AJ, Wehrli BM, Izawa JI. Primary PEComa of the bladder treated with primary excision and adjuvant interferon-alpha immunotherapy: a case report. *BMC Urol* 2006;6:20.
40. Kalyanasundaram K, Parameswaran A, Mani R. Perivascular epithelioid tumor of urinary bladder and vagina. *Ann Diagn Pathol* 2005;9:275-278.



# Prostat Kanserinde Aktif İzlem

## Active Surveillance in Prostate Cancer

Dr. Volkan İzol, Dr. Nebil Akdoğan

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

### Öz

Prostat spesifik antijenin ve prostat biyopsilerinin yaygın kullanılması ile birlikte klinik lokalize prostat kanserinin insidansında dramatik bir artış görülmüştür. Her ne kadar hastalığın tedavisi hakkında fikir birliği olmasa da aktif izlem, brakiterapi, cerrahi veya radyoterapi uygulanan yöntemler arasındadır. Lokalize hastalıkta küratif yöntemlerin kullanılması hastanın yaşam kalitesinde azalmaya sebep olurken hastalığın progresyonunu ve/veya kansere bağlı mortaliteyi önleyememekte ve gereksiz aşırı tedavi yapmamıza neden olmaktadır. Aktif izlem lokalize prostat kanser tedavisinde özellikle düşük risk grubunda, önemli bir izlem protokolüdür. Gereksiz tedaviyi ve ilgili morbiditeleri önlerken, progresyon durumunda hastaya definitif tedavi şansı sunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, aktif izlem, tedavi

### Abstract

With the widespread use of the prostate specific antigen and prostate biopsies there has been dramatic increase in the incidence of clinically localized prostate cancer. Although there is no consensus about the treatment of the disease, active monitoring, brachytherapy, external beam radiotherapy or surgery are among methods used. Curative interventions are associated with functional declines in quality of life; therefore treatment does not prevent disease progression and/or death from cancer results in overtreatment with no clear benefit. Active surveillance is an important strategy in the management of clinically localized prostate cancer, predominantly low risk prostate cancer. It reduces the overtreatment and related morbidities, and also offer definitive therapies if the disease progresses.

**Keywords:** Prostate cancer, active surveillance, treatment

### Giriş

Prostat kanseri (PK) erkeklerde en sık görülen malignite olmakla birlikte genellikle yavaş seyirli bir hastalıktır ve yaşam boyu bu hastalığa bağlı ölüm riski %2,71 olarak bildirilmiştir (1). PK'de aktif izlem (AI) düşük riskli kanserlerde gereksiz veya fazladan erken tedavi uygulamaktan kaçınma amacı taşımaktadır. AI önerilen hastalarda ilk değerlendirme, agresif seyredecek tümörü gözden kaçırmamak üzere yapılırken, takip için yapılan sonraki incelemeler tümörün progresyonunu zamanında ve hasta zarar görmeden tespit etmeye yöneliktir.

ABD'de ve dünyada düşük riskli PK'nin yönetiminde konservatif tedavinin kullanımı çok hızlı olmasa da giderek artmaktadır. "Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor" datasının kullanıldığı farklı çalışmalarda, ABD'de 2000'li yılların başında %6,2 oranında AI tercih edilirken, 2006'da %10, 2010-2013 döneminde ise bu oran düşük riskli tümörlerde %40'lara kadar yükselmiştir. Yetmiş beş yaş üzeri hastalarda ise %76,2 olarak bildirilmiştir (2). Buna karşın 2014 yılında Japonya'da yapılan bir araştırmada ürologların %26,9'unun hiç tercih etmediği; %50,6'sının ise %5'ten az oranda AI tercih ettiği bildirilmiştir (3). Tüm bu verileri değerlendirdiğimizde düşük riskli hastalıkta aşırı tedavi oranı azalırken konservatif tedaviye artan bir eğilim

vardır. Bu derlemede PK'de AI seçeneğinin endikasyonları, uygulanan izlem protokolleri, sağkalım sonuçları, progresyon durumunda uygulanan tedavi yöntemleri ve bu yaklaşımın hastalar üzerindeki olası psikolojik etkileri güncel literatür ışığında değerlendirildi.

### Prostat Kanserinin Doğal Seyri

PK genellikle yavaş seyirli bir hastalıktır. Bununla birlikte lokalize hastalıkta tedavi ile kür şansımız varken, metastaz halinde kür sağlamak pek mümkün değildir. Klinisyenler arasında "Acaba erken tedavi edip sistemik hale gelmesini önleyelim mi; yoksa izleyip, progresyon gelişince mi tedavi edelim?" tartışması devam etmektedir. Lu-Yao ve ark. (4) prostat spesifik antijen (PSA) öncesi ve sonrası dönemde tanı konulan, herhangi bir yöntemle tedavi edilmeyen orta (Gleason 5-7) ve kötü (Gleason 8-10) diferansiye kanserleri karşılaştırmış; 15 yıllık kansere özgü mortalite oranlarını orta diferansiye tümörlerde %2-6, kötü diferansiyellerde ise %25-38 olarak saptamışlardır. Sonuç olarak, bu hastalığın tedavi edilmediği durumlarda dahi 10-15 yıllık dönemde kansere özgü düşük mortalite oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (5). Uygun kriterlere sahip 5023 hastadan yalnızca 731 tanesinin randomize edilebildiği "Prostate Cancer Intervention Versus Observation

Trial" (PIVOT) çalışmasında ise ortalama 12 yıllık izlemde düşük risk grubundaki hastalarda PK'ye bağlı mortalitenin düşük olduğu (%2,7) ve radikal prostatektominin (RP) bekle-gör'e bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (6). Bu oran orta ve yüksek risk grubunda ise sırasıyla %10,8 ve %17,5 olarak bildirilmiştir. "Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4", (SPCG-4) çalışmasında ise 695 hasta izlem ve RP kollarına randomize edilmiş; 23,2 yıllık takip sonrası sonuçlarda RP kolunun izleme göre kansere özgü sağkalımda daha üstün olduğu gösterilmiştir (%17,7 vs. %28,7) (7). Tabii ki bu 2 çalışmada böyle büyük bir farkın çıkma nedenlerine bakacak olursak SPCG-4 çalışmasında hastaların daha fazla oranda klinik anlamlı PK'ye sahip olduğunu görüyoruz. Bununla birlikte PIVOT çalışmasında da orta ve yüksek risk gruplarında benzer şekilde RP'nin sağkalım avantajı sağladığı saptanmıştır.

### Aktif İzlem Kriterleri

Lokalize PK'de Al seçeneğinin en önemli aşamalarından bir tanesi uygun hasta seçimidir. Uygun hasta seçimi tümörün derecesi, kişinin klinik özellikleri ve tabii ki tercihinin bağlıdır. Tümöre bağlı özellikler Gleason skoru başta olmak üzere PSA ve evre hastalığın progresyonu ve yaygınlığı hakkında bize bilgi verir (2). PK çok düşük, düşük, orta ve yüksek risk grubu şeklinde sınıflandırılmıştır. Risk sınıflaması, uygulanabilecek tedavi alternatifleri arasında en doğru kararı vermemize yardımcı olur. Yavaş seyirli bir hastalık olan PK'de hastanın yaşı, komorbiditeleri, beklenen yaşam süresi, hastanın kanserle ve tedavi yan etkileriyle yaşamayı tercih etmesi, karar vermede rol oynayan diğer önemli parametrelerdir (2,3,8). Bununla birlikte iğne biyopsisi ile konulan primer tanının her zaman doğru olmayabileceği, düşük risk sınıfında tanımlanan hastalığın aslında yüksek riskli grupta olabileceği araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Epstein ve ark. (9), iğne biyopsisinde Gleason 5-6 olan ve RP uygulanan 7643 hastanın total spesimenlerini değerlendirdiklerinde gerçekte %36'sının yüksek dereceli tümöre sahip olduğunu göstermiştir. Literatürdeki çalışmalarda kullanılan ve merkezler arası bazı farklılıklar içeren kriterler Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu seriler ise genellikle T1c ve T2a evresinde, Gleason skoru <7, PSA <10 ng/mL ve pozitif kordlarda %50'den az tutulum olan hastaları

içermektedir (10,11,12,13,14,15,16,17,18). Amerika ve Avrupa üroloji kılavuzlarında Al ile ilgili benzer öneriler mevcut olup düşük progresyon riski olan hastalara Al önerilmektedir. Bununla birlikte Al, sadece risk grubuna göre değil hastanın genel sağlık durumu, yaşam beklentisi ve kişisel seçimleri de göz önünde bulundurularak uygulanmalıdır.

### Hasta Seçiminde Görüntülemenin Rolü

Al programına alınacak hastaların belirlenmesinde ve takibinde görüntüleme yöntemlerinin rolü araştırmalara konu olmuştur ve gelişen teknoloji ile birlikte halen popülerliğini korumaktadır. Doppler ultrasonografi ve elastografinin PK'yi tespit etmedeki etkinliği, kanser volümü veya belirsiz kanser tanısında çok da faydalı olmadığı bildirilmiştir (19).

Günümüzde artan sıklıkta kullanılan ve giderek popüler hale gelen multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mp-MRG) anatomik ve fonksiyonel sekansların kullanımı ile prostat bezi ve tümör odağının belirlenmesinde ayrıntılı bilgi sağlamaktadır. Hastalığın tanısında, evrelemesinde, lokal yayılım ve lenf bezi metastazlarının belirlenmesinde önemli bir role sahiptir. Bununla birlikte daha fazla hedefe yönelik biyopsilere olanak sağlaması ile düşük dereceli tümörlere gereksiz tanı koyulmasını önler. Seçilmiş olgularda Al veya aktif tedavi uygulanmasına ilişkin, karar vermede de potansiyel yardımcı olabilir (20,21,22).

### Aktif İzlem Protokolleri ve Progresyonu Belirten Kriterler

Al altında olan hastalarda takip protokolü konusunda fikir birliği olmamakla birlikte genellikle yılda 2 kez PSA ölçümü ve parmakla rektal muayene (DRE), 1-2 yıllık aralıklarla da prostat biyopsisi yapılması önerilmektedir. Tablo 2'de farklı merkezlerin uygulamış olduğu takip protokolleri özetlenmiştir (10,11,12,13,14,15,16,17,18). Genel olarak Al'den definitif tedaviye geçmedeki nedenler progresyon olmadığı halde hastanın tercihi veya hastada oluşturduğu anksiyete, başlangıçtaki yüksek veya izlemde yükselen PSA değerleri, başlangıçtaki veya tekrar biyopsilerde saptanan yüksek evre, Gleason skor veya kordadaki yüksek kanser oranıdır (23).

Tablo 1. Dahil edilme kriterleri

Merkez	Gleason skoru	Pozitif kor sayısı	Pozitif korda tümör yüzdesi	PSA değeri	T evresi
Johns Hopkins (10)	≤3+3	≤2 kor	≤%50	≤10 ng/mL, PSAD ≤0,15 ng/mL	≤2a
Toronto Üniversitesi (11)	≤3+3	≤2 kor	≤%50	≤10 ng/mL	-
Göteborg (12)	≤3+3	≤2 kor	-	≤10 ng/mL	≤2a
Kaliforniya Üniversitesi (13)	≤3+3	≤%33 (total)	≤%50	≤10 ng/mL	≤2a
Royal Marsden (14)	≤3+4	-	≤%50	≤15 ng/mL	≤2a
Avustralya (15)	≤3+3	≤%20	≤%30	≤10 mg/mL	≤2a
PRIAS (16)	≤3+3	≤2 kor	-	≤10 ng/mL PSAD ≤0,2 ng/mL	≤2a
Kopenhag (17)	≤3+3	≤3 kor	≤%50	≤10 mg/mL	≤2a
Miami Üniversitesi (18)	≤3+3	≤2 kor	≤%20	≤10 mg/mL	≤2a

PRIAS: Prostate Cancer Research International Active Surveillance, PSA: Prostat spesifik antijen, PSAD: Prostat spesifik antijen dansitesi

## Belirteçler

### Prostat Spesifik Antijen Kinetikleri

Bugün için hastalığın progresyonunu gösterebilecek PSA kinetiği konusunda veya eşik PSA değeri konusunda fikir birliği bulunmamaktadır (23). PSA ikilenme zamanı (PSADT) ve PSA velositesi (PSAV) AI programlarında prognostik faktör olarak incelenmiş ve girişim gerekebilecek olguları belirlemede kullanılmıştır (24). PSADT <3 yıl olan ve RP yapılan AI hastalarının bazılarının evre pT3 olması bu kriterde de sorunlar olduğunu göstermektedir. PSADT 6 yıldan uzun olan 19 hastanın cerrahi sonrası üçünde evre pT3 olarak saptanmış olup iki tanesinde de lenf nodları pozitif olarak saptanmıştır (25). Ancak Hopkins grubunda progrese olan ve olmayanlar arasında PSADT açısından fark saptanmamıştır (2,5 yıla karşı 3,1 yıl) (26).

PSAV'de aynı şekilde çalışılmış ve PSA hızı ameliyat öncesi dönemde >2 ng/mL olan hastalarda radikal RP ameliyatına rağmen kansere bağlı ölüm oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir (27).

PSA izoformlarının (serbest PSA oranı, proPSA) agresif PK ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (28). Tosoian ve ark. (29) AI hastalarında başlangıçta ve takipte prostat sağlık indeksi (PHI), total PSA, serbest PSA, pro2PSA/serbest PSA oranlarını eş zamanlı olarak değerlendirmişler; total PSA dışındaki tüm bu değerlerin anlamlı olarak "upgrading" ile ilgili olduğunu, PHI ve pro2PSA'nın yüksek dereceli tümörlerde en fazla prediktif değere sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Bu bulgular ışığında PSA kinetiklerinin AI hastalarının izlenmesinde önemli olduğunu, ama tedavi önerilmesi gereken değeri saptamak için uygun değerlerin daha fazla araştırılması gerektiğini görmekteyiz.

### İdrar Belirteçleri

PK'de fazla miktarda sentezlenen ve hastaların idrarında ölçülebilen prostat kanser antijeni 3'ün, tümör volümü ve grade ile ilgili olduğu saptanmıştır (30). Yine idrar analizinde değerlendirilen transmembran proteaz serin-2 ve ERG transkripsiyon faktörünün direkt olarak tümör hacmi ve Gleason derecesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak ne yazık ki AI

popülasyonunda bu belirteçlerin kullanımı tek başına PSA ile karşılaştırıldığında ek katkı sağlamamıştır (31).

### Genomik Testler

AI'deki hastaların biyopsi gereksinimlerini azaltmak ve progresyon durumunda tedavide geç kalmamak adına minimal invaziv yaklaşımlar araştırmacılarda merak uyandırmıştır. Bu araştırmacılar bazı genlerin (*APC*, *CRIP3*, *GSTP1*, *HOXD3*, *HOXD8*, *KLK10*, *TBX15*, *TGFβ2*) hipermetilasyonunu RP spesimenlerinde ve DRE sonrası idrar örneklerinde değerlendirmişler, sonuç olarak da bu genlerin yüksek dereceli tümör ve kötü prognozla ilgili olduğunu göstermişlerdir (32).

Prolaris®, OncotypeDx®, Decipher® gibi gen ekspresyon testlerinin nasıl performans göstereceği ve düşük riskli hastalığı nasıl öngöreceği açık değildir. Genetik biyobelirteçler uzun vadede risk altındaki hastaları daha iyi öngörebilecektir. Rutinde uygulamaları henüz olmamasına rağmen devam eden doğrulama çalışmaları ve karşılaştırmalar ile gelecekte bize daha iyi yol göstereceklerdir (33).

### Parmakla Rektal Muayene

AI seçeneği düşük riskli PK hastalarının; belirli aralıklarla yapılan PSA ölçümleri, DRE ve tekrarlanan prostat biyopsileri ile takip edilmesine dayanan ve böylece hastalığın ilerlemesinin erken bulgularının saptanarak küratif amaçlı tedavi uygulama şansının bulunduğu bir yaklaşımdır (34).

DRE, AI hastalarının takibinde izlem kriterleri arasında önemli rol oynadığı düşünülmekle beraber kanser progresyonunun gösterilmesinde tek başına bağımsız bir faktör olarak gösterilmemiştir.

### Biyopsi

AI takip protokollerinde prostat biyopsisinin tekrarlanması mutlaka yer almalıdır. 23,000'den fazla hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada, primer-sekonder Gleason 4-5 patern ve de seminal vezikül invazyonunun kansere bağlı mortalitede en önemli patolojik parametreler olduğu gösterilmiştir (14). Bu nedenle de izlem aşamasının başında confirmasyon

Tablo 2. Takip aralıkları

Merkez	PSA (ay)	Muayene (ay)	Zorunlu doğrulayıcı biyopsi (≤1 yıl)	Sonraki biyopsiler (yıl)
Johns Hopkins (10)	6	6	Evet	1
Toronto Üniversitesi (11)	3 (x2 yıl) sonra 6		Evet	3-4
Göteborg (12)	3-6	3-6	Hayır	2-3
Kaliforniya Üniversitesi (13)	3	6	Evet	1-2
Royal Marsden (14)	3-4 (x2 yıl) sonra 6	3-4 (x2 yıl) sonra 6	Hayır (≤2 yıl)	2
Avustralya (15)	3 (x3 yıl) sonra 6	6 (x3 yıl) sonra 12	Evet	1-2, sonra 3-5
PRIAS (16)	3-6		Evet	3
Kopenhag (17)	3	3	Evet	Değişken
Miami Üniversitesi (18)	3-4 (x2 yıl) sonra 6	3-4 (x2 yıl) sonra 6	Evet	1

PRIAS: Prostate Cancer Research International Active Surveillance, PSA: Prostat spesifik antijen

biyopsileri önerilmektedir. Al ile takip edilecek hastalarda tanı anındaki biyopsi derecesinin doğruluğu teyit etmek ve yanlış sınıflandırmayı önlemek için aynı zamanda izlem sırasında yükselen PSA'yı değerlendirmek için klasik 12 kor biyopsi yerine transrektal satürasyon veya transperineal biyopsi şemaları değerlendirilmiştir. Transrektal satürasyon ile 12 kor biyopsinin karşılaştırıldığı 2 çalışmada da gruplar arası Gleason skor açısından fark saptanmamıştır.

Bazı yazarlar ise Al öncesi mp-MRG ile birlikte kullanılmasının yüksek riskli hastalığı ekarte etmede faydalı olacağına inanmaktadırlar (35).

Zamanlamada standart olmamakla birlikte konfirmasyon biyopsisi sonrası genellikle 6-12 ay içinde, sonra da merkeze göre değişmekle birlikte yıllık veya 3-4 yıllık periyotlarla yapılmaktadır (10,11,12). Konfirmasyon biyopsisi sonrası hasta seçimine ve biyopsi tekniğine bağlı değişmekle birlikte %2,5-28 oranında Gleason derecesinde değişiklik bildirilmiştir (15). Takip biyopsilerinde ise farklı merkezlerde %22-30 oranında progresyon saptanmıştır (11,12,13).

### Görüntüleme

Mp-MRG yüksek dereceli PK'de yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğundan dolayı Al düşünülen hastaların tanı anında hastalığın yanlış sınıflandırılmasını önlemede, hasta seçimi ve takibinde oldukça önemlidir (36). Al'de mp-MRG'nin değeri hakkında birçok yayın mevcut olmasına rağmen hiçbir MRC'yi tedavi endikasyonu olarak kullanmamıştır. Mevcut bilgiler ışığında mp-MRG'nin Al'de hasta seçimi ve takipte kullanılabileceği ve tekrar biyopsi gereksinimini önleyebileceği ifade edilmiştir (37).

Transrektal ultrasonografi prostat hacmi veya periferik zondaki hipoeoik alanların boyut ve sayısındaki değişimleri belirlemede kullanılmıştır. Bu kriterler ile PSA değişim oranı arasında ilgi kurulamamıştır. Al programındaki hastalarda hastalığın progresyonunun değerlendirilmesinde rolü sınırlı bulunmuştur (38).

Kemik sintigrafisi ile yapılan takip değerlendirmelerde de bu yöntemin faydalı olmadığı belirtilmiştir (39).

### Hasta Seçimi ve Uyumu

Kanserle yaşamanın psikolojik baskısı yaşam kalitesini bozabilir. Tanıyı ilk duydukları en zor dönemde, olguların %13'ü ciddi depresyon olmak üzere %90'ı ruhsal sıkıntı yaşamaktadır (24).

PK olan çoğu erkekte PK ile ilişkili olmayan ölüm yaşanacağı için, aktif gözlemdaki hastaların genel fiziksel ve psikolojik sağlığının iyileştirilmesi önemlidir. Tanı anından itibaren hasta ile hekim arasında iyi bir iletişim kurulması, hastanın hastalığı ve mevcut sağlık durumu hakkında bilgilendirilmesi, benzer durumdaki hastalar ile paylaşımında bulunmasının sağlanması, Al'deki hastaların endişelerinin giderilmesi tedaviye uyumları açısından oldukça önemli ve gerekli görünmektedir.

### Progresyon Kriterleri

Al takip protokolü şu an için seri PSA ölçümleri, klinik değerlendirme, DRE ve tekrar biyopsilerle yapılmaktadır. Standart biyopsi şeması hakkında literatürde henüz fikir birliği sağlanamamıştır.

Tüm bu bilgiler ışığında Al'deki hastaların takibi esnasında definitif tedavi önerilmesi gereken durumları aşağıdaki şekilde özetleyebiliriz (Tablo 3):

- Biyopside histolojik progresyon:

Gleason skorun 7 veya üzerinde olması

Artan pozitif kor sayısı

Kor tutulum oranında artış

- PSA progresyonu; özellikle PSADT <3 yıl

- Klinik progresyon, prostat muayenesinde veya radyolojik değerlendirmede progresyon

- Hasta isteği (%10).

### Progresyon Sonrası Definitif Tedavi

Al veya bekle-gör ile takip edilen PK'li hastalarda progresyon geliştiğinde farklı yaklaşımlar tercih edilmektedir. Bekle-gör'de genellikle semptomatik veya metastatik progresyon için antiandrojen tedavisi kullanılırken, Al'de küratif tedavi uygulanmaktadır.

Tablo 4'te görüldüğü üzere Al programına dahil edilen, sonrasında progresyon görülen ve aktif tedavi uygulanan hasta oranı %14-38 arasında bildirilmiştir. Johns Hopkins çalışmasında 15 yıllık takip sonrasında hastaların %57'sine küratif girişim gerekmiştir. Bunda rol oynayan en önemli 2 faktörü artmış PSADT ve pozitif kor sayısı olarak bildirmişlerdir. Progresyon sonrası 138 hastaya gecikmiş RP, 149'una ise radyoterapi uygulanmıştır. Her iki tedavi kolunda da %8 oranında biyokimyasal nüks görülmüş ve hiçbir hastada metastatik hastalık veya PK'ye bağlı mortalite saptanmamıştır (10). RP'den sonra kanserlerin çoğunluğu (%65) organ sınırlı olarak rapor edilmiştir.

Tablo 3. Progresyon kriterleri

Merkez	Gleason skoru	Pozitif parça	Kanser oranı %	PSAV	PSADT (yıl)
Johns Hopkins (10)	>6	>2	>50		
Toronto Üniversitesi (11)	Artış				<3
Kaliforniya Üniversitesi (13)	>6	>%33	>50		
Royal Marsden (14)	≥4+3	>%50		>1	
Avustralya (15)	>6	>%20	>8 mm	>0,75	<3
PRIAS (16)	>6	>2			<3
Kopenhag (17)	≥4+3	>3			<3
Miami Üniversitesi (18)	>6	>2	Artış		

PRIAS: Prostate Cancer Research International Active Surveillance, PSAV: Prostat spesifik antijen velositesi, PSADT: Prostat spesifik antijen ikilenme zamanı

**Tablo 4. Literatürdeki aktif izlem serilerinin sonuçları**

Merkez	n	Gs ≥7 (%)	Ortanca yaş (yıl)	Ortanca takip süresi (yıl)	GS (%)	KSS (%)	Tedavi uygulanan (%)
Johns Hopkins (10)	1298	0	66	5,0	69	99,9	36
Toronto Üniversitesi (11)	993	13	68	6,4	62	94,3	27
Göteborg (12)	439	NR	65	6,0	81		37
Kaliforniya Üniversitesi (13)	810	8	62	5,0	98	99	NR
Royal Marsden (14)	471	7	66	5,7	94	99	31
Avustralya (15)	650	14	63	4,6		100	38
PRIAS (16)	2494	0	66	1,6	99,3	100	21
Kopenhag (17)	167	6	65	3,4			35
Miami Üniversitesi (18)	230	0	64	3,7	100	100	14
Toplam	7552	0-14	63-68	1,6-6,4			14-38

GS: Genel sağkalım, KSS: Kansere özgü sağkalım, NR: Belirtilmemiş, PRIAS: Prostate Cancer Research International Active Surveillance, Gs: Gleason score

Sunnybrook deneyiminde ise 15 yıllık takip sonrası Hopkins grubuna göre daha az oranda (%45) küratif tedavi gerekmiştir. RP ile tedavi edilen 35 hasta ve radyoterapi ile tedavi edilen 90 hastada ise daha yüksek PSA başarısızlık oranları (%50,4) bildirilmiştir (11). On beş yıllık süreç sonunda hastalığa bağlı metastaz %2,8; mortalite %1,5 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların %21'inin orta risk grubunda olduğu, Johns Hopkins grubunda ise sadece düşük ve çok düşük risk grubunda olduğu unutulmamalıdır.

## Sonuç

Sonuç olarak yayınlanmış Aİ serilerinde, hastalığa özgü ve genel sağkalım oranları benzer riskli hastalara hemen uygulanan RP veya radyoterapi gibi definitif tedavi yöntemlerinin sonuçları ile benzerdir. Aynı şekilde Aİ'de iken progresyon sonrası radikal RP veya radyoterapi uygulanan hastalarda da sonuçlar yüz güldürücüdür.

PSA testinin yaygın kullanımı ve tarama testleri, erken evre klinik önemsiz PK oranında belirgin bir artmaya yol açmıştır. Son 15 yılda tedavi gerektirmeyecek klinik önemsiz PK'leri belirlemek için farklı preoperatif kriterler tanımlanmıştır ve merkezlerde Aİ en uygun tedavi zamanlaması için önemli bir izlem protokolü olarak hastalara sunulmaktadır. Ancak ne yazık ki hasta seçim kriterleri, takip protokolleri, sıklığı ve tedavi endikasyonları hakkında fikir birliği bulunmamaktadır. Aİ alınacak hastalara bu seçimin olası riskleri ve avantajları ayrıntılı bir şekilde anlatılmalıdır. Hasta seçiminde ve izlemde aktif tedaviye geçişte PSA kinetikleri ve tekrar biyopsi halen en önemli parametredir. İleride PK'nin klinik önemsiz olup olmadığını belirlemek için kullanılan serum, idrar belirteçleri ve genomik testler ile mp-MRG anlamlı kanseri tespit etmede gelecekte bize daha iyi yol gösterecektir.

## Sorular

1. Aİ kararı alırken dikkat edilmesi gereken kriterler nelerdir?

PK çok düşük, düşük, orta ve yüksek risk grubu şeklinde sınıflandırılmıştır. Risk sınıflaması, uygulanabilecek tedavi alternatifleri arasından en doğru kararı vermemize yardımcı olur. Yavaş seyirli bir hastalık olan PK'de hastanın yaşı, komorbiditeleri, beklenen yaşam süresi, hastanın kanserle ve tedavi yan etkileriyle yaşamayı tercih etmesi, karar vermede rol oynayan diğer önemli parametrelerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda Aİ'ye dahil edilme kriterleri Gleason

skoru, pozitif kor sayısı, pozitif korda tümör yüzdesi, PSA değeri ve T evresinden oluşmaktadır.

2. Aİ'de genetik testlerin önemi nedir?

Aİ'deki hastaların biyopsi gereksinimlerini azaltmak ve progresyon durumunda tedavide geç kalmamak adına minimal invaziv yaklaşımlar araştırmacılar merak uyandırmıştır. Genetik biyobelirteçler uzun vadede risk altındaki hastaları daha iyi öngörebilecektir. Rutinde uygulamaları henüz olmamasına rağmen devam eden doğrulama çalışmaları ve karşılaştırmalar ile gelecekte bize daha iyi yol göstereceklerdir.

3. Aİ'de progresyon kriterleri ve progresyon sonrası tedavi seçenekleri ve sonuçları nelerdir?

- Biyopside histolojik progresyon olması (Gleason skorun 7 veya üzerinde olması, artan pozitif kor sayısı, kor tutulum oranında artış)
- PSA progresyonu; özellikle PSADT <3 yıl.
- Klinik progresyon, prostat muayenesinde veya radyolojik değerlendirmede progresyon.

Yayınlanmış Aİ serilerinde, hastalığa özgü ve genel sağkalım oranları benzer riskli hastalara hemen uygulanan RP veya radyoterapi gibi definitif tedavi yöntemlerinin sonuçları ile benzerdir. Aynı şekilde Aİ'de iken progresyon sonrası radikal RP veya radyoterapi uygulanan hastalarda da sonuçlar yüz güldürücüdür.

## Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: V.İ., Konsept: V.İ., Dizayn: V.İ., N.A., Veri Toplama veya İşleme: N.A., Analiz veya Yorumlama: V.İ., Literatür Arama: V.İ., N.A., Yazan: V.İ., N.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. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007;57:43-66.
2. Tosoian JJ, Carter HB, Lepor A, Loeb S. Active surveillance for prostate cancer: current evidence and contemporary State of Practice. Nat Rev Urol 2016;13:205-215.

3. Mitsuzuka K, Koga H, Sugimoto M, et al. Current use of active surveillance for localized prostate cancer: A nationwide survey in Japan. *Int J Urol* 2015;22:754-759.
4. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Fifteen-year Outcomes Following Conservative Management Among Men Aged 65 Years or Older with Localized Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015;68:805-811.
5. 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.
6. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203-213.
7. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. *N Engl J Med* 2014;370:932-942.
8. Huland H, Graefen M. Changing Trends in Surgical Management of Prostate Cancer: The End of Overtreatment? *Eur Urol* 2015;68:175-178.
9. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol* 2012;61:1019-1024.
10. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:3379-3385.
11. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-Term Follow-Up of a Large Active Surveillance Cohort of Patients with Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:272-277.
12. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, et al. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2013;63:101-107.
13. Welty CJ, Cowan JE, Nguyen H, et al. Extended Follow up and Risk Factors for Disease Reclassification in a Large Active Surveillance Cohort for Localized Prostate Cancer. *J Urol* 2015;193:807-811.
14. Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2013;64:981-987.
15. Thompson JE, Hayen A, Landau A, et al. Medium-term oncological outcomes for extended vs saturation biopsy and transrectal vs transperineal biopsy in active surveillance for prostate cancer. *BJU Int* 2015;115:884-891.
16. Bul M, Zhu X, Valdagni R, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: The PRIAS study. *Eur Urol* 2013;63:597-603.
17. Thomsen FB, Røder MA, Hvarness H, et al. Active surveillance can reduce overtreatment in patients with low-risk prostate cancer. *Dan Med J* 2013;60:A4575.
18. Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, et al. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol* 2010;58:831-835.
19. Salomon G, Köllerman J, Thederan I, et al. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54:1354-1362.
20. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, et al. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J Urol* 2008;180:1964-1968.
21. Turkbey B, Mani H, Shah V, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol* 2011;186:1818-1824.
22. Hambrook T, Somford DM, Huisman HJ, et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology* 2011;259:453-461.
23. Umbehr MH, Platz EA, Peskoe SB, et al. Serum prostate-specific antigen (PSA) concentration is positively associated with rate of disease reclassification on subsequent active surveillance prostate biopsy in men with low PSA density. *BJU Int* 2014;113:561-567.
24. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;62:976-983.
25. Egawa S, Arai Y, Tobisu K, et al. Use of pretreatment prostate-specific antigen doubling time to predict outcome after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2000;3:269-274.
26. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, et al. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS)  $\leq 6$  have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol* 2012;36:1346-1352.
27. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351:125-135.
28. Carter HB. Differentiation of lethal and non lethal prostate cancer: PSA and PSA isoforms and kinetics. *Asian J Androl* 2012;14:355-360.
29. Tosoian JJ, Loeb S, Feng Z, et al. Association of [-2]proPSA with biopsy reclassification during active surveillance for prostate cancer. *J Urol* 2012;188:1131-1136.
30. van Poppel H, Haese A, Graefen M, et al. The relationship between Prostate Cancer gene 3 (PCA3) and prostate cancer significance. *BJU Int* 2012;109:360-366.
31. Lin DW, Newcomb LF, Brown EC, et al. Urinary TMPRSS2:ERG and PCA3 in an active surveillance cohort: results from a baseline analysis in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *Clin Cancer Res* 2013;19:2442-2450.
32. Zhao F, Olkhov-Mitsel E, van der Kwast T, et al. Urinary DNA Methylation Biomarkers for Noninvasive Prediction of Aggressive Disease in Patients with Prostate Cancer on Active Surveillance. *J Urol* 2017;197:335-341.
33. Crawford ED, Scholz MC, Kar AJ, et al. Cell cycle progression score and treatment decisions in prostate cancer: results from an ongoing registry. *Curr Med Res Opin* 2014;30:1025-1031.
34. Akgül HM, Garayev A, Tinay İ. Active Surveillance in Prostate Cancer: Can We Expand the Indications? *Bull Urooncol* 2016;15:163-166.
35. Sonn GA, Chang E, Natarajan S, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol* 2014;65:809-815.
36. Hoeks CM, Somford DM, van Oort IM, et al. Value of 3-T multiparametric magnetic resonance imaging and magnetic resonance-guided biopsy for early risk stratification in active surveillance of low-risk prostate cancer: a prospective multicenter cohort study. *Invest Radiol* 2014;49:165-172.
37. Özden E, Mercimek MN. Active Surveillance-Factors Affecting the Treatment Decision: 3M: Marker, Mapping, MRI. *Bull Urooncol* 2015;14:156-160.
38. Hruby G, Choo R, Klotz L, et al. The role of serial transrectal ultrasonography in a 'watchful waiting' protocol for men with localized prostate cancer. *BJU Int* 2001;87:643-647.
39. Yap BK, Choo R, Deboer G, et al. Are serial bone scans useful for the follow-up of clinically localized, low to intermediate grade prostate cancer managed with watchful observation alone? *BJU Int* 2003;91:613-617.



# Dosetaksel Tedavisinde Nötropenik Ateş, Deri ve Göz Toksisitesi Gelişen Metastatik Prostat Kanseri Bir Olgu

## Neutropenic Fever, Skin and Eye Toxicities Develops During Docetaxel Treatment in Metastatic Prostate Cancer: A Case Report

Dr. Erdem Şen, Dr. İrem Öner, Dr. Özlem Ata

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

### Öz

Prostat kanseri erkeklerde en yaygın görülen tümörlerden biridir. Dosetaksel ve prednizon tedavisi kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalarında standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Dosetaksel tübülün depolimerizasyonunu engelleyerek, mikrotübüllerin stabilizasyonu yoluyla antitümöral etki gösteren taksan grubu kemoterapötik ilaçtır. Dosetaksel tedavisinin sistemik yan etkilerinin yanında deri ve göz toksisitelerine yol açtığı da bildirilmiştir. Üç haftalık rejimlerden ziyade haftalık dosetaksel tedavisi ile deri ve göz toksisiteleri daha sık görülmektedir. Biz metastatik prostat kanserli hastalarda sık kullanılan dosetaksel kemoterapi tedavisi ile ilişkili nötropeni, deri ve göz toksisiteleri gelişen olgumuzu sunmak istedik.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, konjonktivit, dosetaksel

### Abstract

Prostate cancer is one of the most common tumors in men. Docetaxel and prednisone treatment are accepted as standard therapy in castration-resistant prostate cancer patients. Docetaxel is a chemotherapeutic drug of the taxane group that inhibits depolymerization of tubulin and has an antitumoral activity through stabilization of microtubules. It has also been reported that docetaxel therapy lead to cutaneous and eye side effects besides systemic side effects. Skin and eye toxicities are more common with weekly docetaxel treatment than three-week regimens. We would like to present our case of neutropenia, eye and skin toxicities with docetaxel chemotherapy treatment which is commonly used in metastatic prostate cancer patients.

**Keywords:** Prostate cancer, conjunctivitis, docetaxel

### Giriş

Prostat kanseri erkeklerde en yaygın görülen tümörlerden biridir (1). Gelişmiş ülkelerde erkek kanserlerinin %15'ini oluştururken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %4 olarak ifade edilmektedir (2). Ülkemizde ise yüz binde 37,6 insidans ile erkeklerde en sık görülen ikinci kanser olarak bildirilmektedir (3).

Dosetaksel tübülün depolimerizasyonunu engelleyerek, mikrotübüllerin stabilizasyonu yoluyla antitümöral etki gösteren taksan grubu kemoterapötik ilaçtır. Dosetaksel tedavisi ile nötropeni, sıvı retansiyonu, hipersensitivite reaksiyonları, periferik nöropati gibi sistemik yan etkiler görülmektedir. Sistemik yan etkilerinin yanında kutanöz ve göz toksisitelerine yol açtığı da bildirilmiştir. Deride görülen yan etkiler çok çeşitli olmakla beraber fotosensitivite, infüzyon bölgesi reaksiyonları, alopesi, tırnak değişiklikleri, el-ayak sendromu (EAS), lupus benzeri döküntü ve radyasyon geri çağırma (recall) fenomeni şeklinde görülebilmektedir (4). Gözde ise konjonktivit, epifora, gözyaşı salgısının aşırı üretilmesi gibi yan etkilere yol açabildiği bildirilmiştir (5,6).

Biz bu çalışmamızda kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK) tedavisinde sık olarak kullandığımız dosetaksel tedavisine bağlı deri ve göz toksisiteleri gelişen olgumuzu sunduk.

### Olgu Sunumu

Yetmiş dört yaşında erkek hasta dış merkez üroloji kliniğinde metastatik prostat adenokarsinomu tanısı, androjen deprivasyon tedavisi (ADT) ile takip edilmekte iken tedavisinin 2. yılında prostat spesifik antijen (PSA) değerlerinde artış olması nedeni ile kliniğimize başvurdu. PSA: 60 ng/dL (Ardışık 2 tetkikte >%50 artış mevcuttu), total testosteron: 0,07 ng/dL saptandı. Evreleme tetkiklerinde kemik ve intraabdominal lenfadenopati (LAP) metastazları saptandı. KDPK olarak kabul edildi. İleri yaş ve komorbiditeleri nedeni ile hastaya ADT'ye ilaveten haftalık dosetaksel ve prednisolon tedavisi başlandı. Hastanın tedavisi komplikasyonsuz bir şekilde devam ederken 8. haftada acil servisimize sağ gözde kanama, nötropenik ateş nedeni ile başvurdu. Servisimize yatırılarak antibiyoterapi, filgrastim ve diğer destek tedavileri verildi. Hastanın her iki gözde yanma,

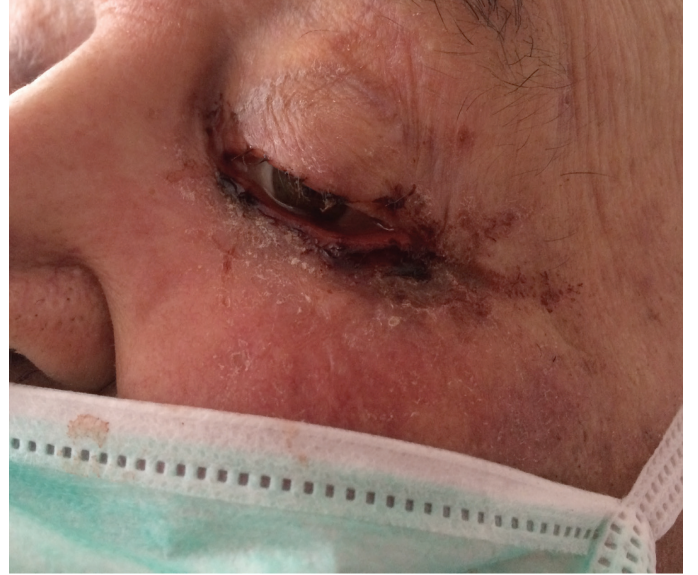


batma, gözyaşı salgısında artış, sol gözde kanama şikayetleri olması nedeni ile göz hastalıkları bölümüne konsülte edildi. Doksetsel kemoterapi tedavisine bağlı kimyasal konjonktivit düşünüldü. Konjonktivit nedenleri açısından değerlendirilen hastada bu duruma yol açabilecek ek bir neden saptanamadı. Topikal suni gözyaşı, antibiyotik, steroid tedavileri verildi. Tedavisinin 5. gününde göz bulguları geriledi. Hastada ayrıca bilateral el dorsal yüzlerde daha belirgin olmak üzere hafif eritemli, skuamli, hafif ödemli deri lezyonları da mevcuttu. Deri kuruluğu, ellerde belirgin olmak üzere tırnak değişiklikleri mevcuttu. Kliniği tipik olarak EAS şeklinde değildi (Resim 1, 2, 3, 4). Hastaya ayırıcı tanı açısından deri biyopsisi yapılması önerildi, ancak hasta bu işlemin yapılmasını kabul etmedi. El sırtında belirgin lezyonlara dermatolojik tedavisi açısından nemlendirici krem, topikal steroid verildi. Doksetsel kemoterapi tedavisi öncesinde hastada dermatolojik ve göz hastalıkları açısından

herhangi bir problem yoktu. Hastamızın servisimizde gerekli tedavileri yapıldıktan sonra taburcu edildi. KDPK açısından yanıt değerlendirilmesinde PSA: 25 ng/dL saptandı. Radyolojik olarak intraabdominal LAP boyutlarında regresyon vardı. Hastada radyolojik ve biyokimyasal yanıtının olması nedeni ile tedavinin devamı önerildi. Hasta tedaviyi reddetti. ADT tedavisi devam eden hastanın takibinde 7. ayında PSA: 75 ng/dL saptandı. Radyolojik olarak stabil bulgular mevcuttu. Biyokimyasal progresyon olarak kabul edildi. Hastaya ikinci sıra abirateron ve prednisolon tedavisi başlandı. Abirateron ve prednisolon tedavisi altında herhangi bir göz, deri, hematolojik toksisite gözlemlenmedi. Hastanın tedavisi devam ediyor. Hastadan olgu sunumunda kullanılmak üzere bilgileri onayı ile alınmıştır.



Resim 1. Bilateral konjonktivalarda hiperemi, göz çevresinde skuamalar, sol gözde kanama



Resim 3. Sol gözde daha belirgin konjonktival kanama, hiperemi, skuamalar



Resim 2. Bilateral el dorsal yüzlerde belirgin el-ayak sendromu (eritem, deskuamasyon)



Resim 4. Bilateral el dorsal yüzlerde belirgin el-ayak sendromu (eritem, deskuamasyon) ve tırnak değişiklikleri

## Tartışma

Dosetaksel monoterapi veya diğer kemoterapötik ajanlar ile kombine olarak meme kanseri, prostat kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, mide kanseri, baş ve boyun kanserleri gibi birçok solid tümörün tedavisinde kullanılmaktadır. Dosetaksel *Taxus baccata* isimli porsuk ağacından elde edilen bir kemoterapötik ilaçtır. Dosetaksel genellikle üç haftada bir uygulanan bir ajandır. Ancak haftada bir veya iki haftada bir de uygulanabilmektedir. Dosetaksel tedavisi ile nötropeni, sıvı retansiyonu, hipersensitivite reaksiyonları, periferik nöropati gibi sistemik yan etkiler genellikle daha ön plandadır (Tablo 1). Dosetaksel tedavisi ile kutanöz yan etkiler ortaya çıkabildiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (4,7). Dosetaksel kullanımı ile en sık görülen kutanöz yan etkiler alopesi, EAS, fiks plak eritrozestezisi, tırnak değişiklikleridir. EAS el ve ayaklarda bilateral, simetrik yerleşim gösteren eritemden, deskuamasyon gösteren ödemli plaklara kadar değişen klinik tablolarla karşımıza çıkabilir (8). EAS klinik pratiğimizde genellikle lipozomal doksorubisin, kapesitabin, taksan, floropirimidin tedavileri ile ilişkili olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunların dışında birçok kemoterapi tedavisi ile ilişkili de EAS görülebilmektedir. Dosetaksel diğer kemoterapi tedavileri ile kombinasyon şeklinde verildiğinde EAS riski artmaktadır. Dosetakselin tek başına kemoterapi tedavisi olarak verildiğinde EAS insidansı %1 ve altında olduğu bildirilmiştir (9,10). EAS gelişen hastalarda

**Tablo 1. Dosetaksel tedavisi ile görülebilen yan etkiler**

Miyelosüpresyon	Transaminit
Febril nötropeni	Diyare
Hipersensitivite reaksiyonları	Fotosensitivite
Sıvı retansiyonu	Radyasyon geri çağırma (recall) fenomeni
Tırnak toksisiteileri	İnfüzyon bölgesi reaksiyonları
Bitkinlik	Akciğer enfeksiyonları
Nöropati	Kardiyak aritmiler
Alopesi	Miyalji, artralji

**Tablo 2. Lakrimasyon bozukluğu ve konjonktivite yol açabilen kemoterapötik ilaçlar**

Göz toksisitesi	Kemoterapötik ilaçlar
Lakrimasyon bozukluğu	Dosetaksel
	Doksorubisin
	Flourourasil
	Oksaliplatin
	Paklitaksel
Konjonktivit veya göz irritasyonu	Arsenik trioksit
	Sitarabin
	Dosetaksel
	İfosfamid
	Metotreksat
	Mitoksantron
	Oksaliplatin
	Epirubisin

genellikle ilk olarak avuç içi ve ayak tabanlarında karıncalanma görülmektedir. Sonrasında ödem, hassasiyet, uyuşma hissi, kuruluk, simetrik eritem ve deskuamasyon gelişmektedir. Genellikle avuç içi ve ayak tabanlarında görülmekle beraber el veya ayak sırtında da lezyonlar görülebilmektedir. Bizim olgumuzda görülen lezyonlar bilateral ve simetrik olarak el sırtında yerleşen hafif eritemli, skuamlı plaklar şeklindeydi. Ellerde avuç içi etkilenmemekle beraber lezyonlar bilateral el sırtında daha belirgindi. Ayak bölgesi etkilenmemişti. Klinik durum tipik olarak EAS şeklinde değildi. Olgumuzda kontakt dermatit şüphesi uyandırabilecek bir temas öyküsü yoktu. Dosetaksel kemoterapi tedavisi monoterapi olarak verilmişti. Hastamızda el dorsal yüzeyine intravenöz ilaç uygulama öyküsü yoktu. Lezyonlar bilateral el dorsal yüzeylerinde olması nedeni ile ekstrasvazyon reaksiyonu hastamızda düşünülmemiştir. Deri toksisiteileri başlangıç zamanı değişmekle beraber genellikle kemoterapi tedavisinin ilerleyen hafta veya aylarında ortaya çıktığı bildirilmiştir (8). Kemoterapi tedavilerinin kümülatif etkisine bağlı olarak tedavinin ilerleyen dönemlerinde görülmektedirler. Ancak tedavinin erken dönemlerinde de görülebildiği rapor edilmiştir (11). Bizim olgumuzda da deri bulguları dosetaksel tedavisinin 8. haftasında görüldü. Bu durum literatürdeki olgularla örtüşmekte ve ilacın kümülatif etkisinin, reaksiyonun ortaya çıkışında rolü olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Dosetaksel tedavisi ile gelişen deri toksisiteilerinin patogenezi bilinmemektedir. Olgumuzda deri lezyonlarını oluşturabilecek başka bir etiyolojik faktör açısından deri biyopsisi yapılması planlandı, ancak hasta işlemi kabul etmedi.

Olgumuzda görülen nötropeni dosetaksel tedavisinin görülebilen tipik yan etkilerinden biridir. Genellikle 3 haftalık rejimlerle daha sık görülmektedir. Haftalık dosetaksel tedavisi alan olgumuzda, ileri yaş ve kemoterapi tedavisi dışında nötropeni yaratabilecek ek bir faktör saptanmadı. Filgrastim desteği ile miyelosüpresyon kısa sürede geriledi.

Dosetaksel gözyaşından sekrete edilebilen kemoterapötik bir ajandır (Tablo 2). Gözyaşında bulunan dosetaksel; gözde kimyasal konjonktivit, gözyaşı kanallarında kronik enflamasyon, fibrozis ve stenoza yol açabilmektedir (6). Üç haftalık dosetaksel tedavi rejimine nazaran haftalık dosetaksel tedavi rejimi konjonktivit, epifora ve kanaliküler stenoz oluşumuna daha fazla sebebiyet vermektedir (12). Burstein ve ark.'nın (13) yaptığı faz II çalışmada haftalık dosetaksel alan hastalarda epifora, 29 hastanın %50'sinde görüldüğü bildirilmiştir. Dosetaksel tedavisi ile ilişkili konjonktivit, epifora toksisitesi prostat kanseri dışında akciğer, meme, mesane, baş boyun kanserlerinde de görülebilmektedir. Genellikle daha öncesinde kemoterapi almamış hastalarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Tedavisinde suni gözyaşı, topikal steroid kullanılabilir. Erken dönemde kanaliküler stenoz gelişmeden göz doktoru tarafından değerlendirme ve teğhis önem arz etmektedir. İlerleyen olgularda punktoplasti, silikon intübasyon, konjonktivodakriyosistorinostomi gibi cerrahi işlemler gerekebilir (14,15,16,17). Bizim olgumuzda haftalık dosetaksel rejimi alıyordu. Tedavinin ilerleyen haftalarında göz toksisitesi meydana geldi. Konjonktivit ve epifora toksisitesi bilateral idi. Konjonktivit ve sol gözde daha belirgin hasarlanma sonucu kanamada görüldü. Topikal steroid, antibiyotik, suni gözyaşı tedavisine yanıt verdi.

Choukri Elm'hadi ve ark.'nın (18) yapmış olduğu 2016 yılında yayımlanan bir çalışmada 81 olguda orijinal dosetaksel ve 3 ayrı

doksetaksel muadili ilaç toksisitelemi açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya göre hematolojik yan etkiler, deri toksisitelemi, tırnak değişiklikleri, anormal deri toksisitelemi (orijinal ilaçta hiç görülmeyen), tedaviyi bırakma oranları doksetaksel muadili olan ilaçlarda orijinal ilaca göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (18). Orijinal ilaçlarda az veya hiç görülmeyen toksisitelemlerin muadil ilaçlar ile daha fazla görülmesi, ülkemizdeki mevcut durumlar nedeni ile ilerleyen zamanda karşımıza sık olarak çıkabileceğini düşünmekteyiz. Olgumuzda da bu duruma muadil ilaç uygulamasının neden olmuş olabileceğini düşünüyoruz. Yetmiş dört yaşındaki KDPK olgumuzda haftalık doksetaksel tedavisi ile ilişkili nötropeni, deri ve göz toksisitelemi gelişmiştir. Sık kullandığımız doksetaksel tedavisi ile hematolojik toksisitelemlerin yanı sıra nadiren olgumuzda olduğu gibi deri ve göz toksisitelemi görülebilmektedir.

#### Etik

**Hasta Onayı:** alışmamıza dahil edilen hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

#### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.ř., İ.Ö., Ö.A., Konsept: E.ř., Dizayn: E.ř., Veri Toplama veya İşleme: E.ř., İ.Ö., Ö.A., Analiz veya Yorumlama: Ö.A., E.ř., Literatür Arama: E.ř., İ.Ö., Yazan: E.ř.

**ıkar atışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar atışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** alışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

#### Kaynaklar

1. Jemal A, Bray F, Centre MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
2. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe 2008. *Eur J Cancer* 2010;46:765-781.
3. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı: Sağlık istatistikleri yıllığı 2010. [http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/saglik\\_istatistikleri\\_yilligi\\_2010.pdf](http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/saglik_istatistikleri_yilligi_2010.pdf).
4. Chew L, Chuen VS. Cutaneous reaction associated with weekly docetaxel administration. *J Oncol Pharm Pract* 2009;15:29-34.

5. Spell DW, Estephan FF, Lin JT, Jones DV Jr. Epiphora induced by intermittent docetaxel (Taxotere) in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Invest* 2003;21:550-552.
6. Esmali B, Valero V, Ahmadi A, Booser D. Canicular stenosis secondary to docetaxel (Taxotere): a newly recognized side effect. *Ophthalmology* 2001;108:994-995.
7. Ford HE, Yap YS, Miles DW, et al. A phase II study of weekly docetaxel in patients with anthracycline pretreated metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:809-815.
8. Harris CS, Wang D, Carulli A. Docetaxel-associated palmar-plantar erythrodysesthesia: a case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract* 2014;20:73-80.
9. Benghiat H, Al-Niaimi A. Palmar-plantar erythrodysesthesia secondary to docetaxel chemotherapy: a case report. *J Med Case Rep* 2011;5:80.
10. Farhat MH, El-Saghir NS, Shamseddine Al. Hand foot syndrome with docetaxel: a five case series. *Ann Saudi Med* 2008;28:374-377.
11. Scheithauer W, Blum J. Coming to grips with hand foot syndrome. Insights from clinical trials evaluating capecitabine. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:1161-1168.
12. Esmali B, Hortobagyi GN, Esteva FJ, et al. Canicular Stenosis Secondary to Weekly Versus Every-3-Weeks Docetaxel in Patients with Metastatic Breast Cancer. *Ophthalmology* 2002;109:1188-1191.
13. Burstein HJ, Manola J, Younger J, et al. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1212-1219.
14. Varveris H, Delakas D, Anezinis P, et al. Concurrent platinum and docetaxel chemotherapy and external radical radiotherapy in patients with invasive transitional cell bladder carcinoma: a preliminary report of tolerance and local control.
15. Calais G, Bardet E, Sire C, et al. Radiotherapy with concomitant weekly docetaxel for stages III/IV oropharynx carcinoma: results of the 98-02 GORTEC phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:161-166.
16. Kuroi K, Bando H, Sah S, Toi M. Protracted administration of weekly docetaxel in metastatic breast cancer. *Oncol Rep* 2003;10:1479-1484.
17. Tsunoda T, Koizumi T, Hayasaka M, et al. Phase II study of weekly docetaxel combined with cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;54:173-177.
18. Choukri Elm'hadi, Rachid Tanz, Mohamed Reda Khmamouche, et al. Toxicities of docetaxel: original drug versus generics-a comparative study about 81 cases. *Springer Plus* 2016;5:732.

## 2017 Hakem Dizini - 2017 Referee Index

---

Ali Barbaros Başeskioglu  
Ali Tekin  
Ata Ozen  
Ayhan Dirim  
Bulent Akdogan  
Cavit Can  
Cetin Volkan Oztekin  
Deniz Yalman

Emre Tuzel  
Fatih Kose  
H. Kamil Cam  
Ilker Tinay  
Lokman Irkilata  
M. Cemil Uygur  
Mustafa Uğur Altuğ  
Ozan Bozkurt

Ozgur Yaycioğlu  
Polat Turker  
T. Sinan Sozen  
Tahsin Turunç  
Umut Gonulalan  
Umit Gul  
Volkan Izol  
Yakup Bostanci

## 2017 Yazar Dizini - 2017 Author Index

Ahmet Tunçkiran .....	119	Hakan Türk .....	81
Ali Ergen .....	38, 101	Halil Başar .....	28, 31
Ali Furkan Batur .....	86	Halil Çağrı Aybal .....	28
Ali İhsan Arık .....	63	Haluk Özen .....	70
Ali Tekin .....	67	Hasan Deliktaş .....	95
Ali Ülgen .....	17	Havva Erdem .....	67
Alp Tuna Beksaç .....	101	Hayrettin Şahin .....	95
Ata Özen .....	17	İbrahim Küçüktürkmen .....	4
Ayhan Arslan .....	105	İlke Onur Kazaz .....	105
Aykut Kefi .....	112	İlker Gökçe .....	1, 34, 77
Aziz Karaoğlu .....	57	İpek Işık Gönül .....	86
Batuhan Ergani .....	81	İrem Öner .....	133
Bekir Salih .....	70	İsmail Selvi .....	63
Bekir Voyvoda .....	51	Kaan Çömez .....	12
Betül Öğüt .....	86	Kadir Türkölmez .....	34
Bora İrer .....	108, 112	Kamil Çam .....	67
Bora Özveren .....	42	Kutsal Yörükoğlu .....	46
Bülent Akdoğan .....	101	Levent Türkeri .....	42
Bülent Günlüsoy .....	4	Mahir B. Özgen .....	42
Burcu Keleş .....	63	Mehmet Çetinkaya .....	95
Burçin Tuna .....	46	Mehmet Erhan Aydın .....	4
Cavit Can .....	17	Mehmet Sinan Başay .....	63
Cem Yücel .....	123	Mehmet Uğur Mungan .....	46
Cenk Acar .....	86	Mehmet Zeynel Keskin .....	123
Çisel Aydın .....	101	Mete Özkıdık .....	34
Deniz Bolat .....	4	Muhammet Ali Kayıkçı .....	67
Dilek Ertoy Baydar .....	38, 101	Muhammet İrfan Dönmez .....	101
Doğan Değer .....	12	Murat Uçar .....	119
Ebru Taştekin .....	92	Murat Yavuz Koparal .....	86
Ece Konaç .....	22	Mustafa Sertaç Yazıcı .....	38, 101
Eda Tokat .....	86	Mustafa Yüksel .....	119
Elif Atağ .....	57	N. Leyla Açıkan .....	70
Emin Taha Keskin .....	28, 63	Nebil Akdoğan .....	127
Erdem Öztürk .....	31	Nergiz Erkut .....	105
Erdem Şen .....	133	Numan Yıkılmaz .....	31
Erman Damar .....	31	Nuray Voyvoda .....	51
Esra Büber .....	70	Nurullah Hamidi .....	1, 34, 77
Eşref Oğuz Güven .....	31	Oktay Üçer .....	8
Evren Süer .....	1, 34, 77	Osman İnci .....	92
Fatih Bıçaklıoğlu .....	86	Ozan Bozkurt .....	46
Fatih Hızlı .....	28	Ömer Demir .....	46, 112
Feyzullah Eren .....	12	Ömer Küçük .....	57
Filiz Dağ .....	108	Ömer Kutlu .....	105
Güven Aslan .....	12, 46, 108, 112	Ömür Çeliklebiçak .....	70
Hakan Akdere .....	92	Öner Deniz Aslan .....	12
Hakan Bahadır Haberal .....	38	Özden Çamurdan .....	51

## 2017 Yazar Dizini - 2017 Author Index

---

Özlem Ata .....	133	Tevfik Sinan Sözen .....	86
Ramazan Yavuz Akman .....	119	Tümay İpekçi .....	119
Sedik Adırbelli .....	12	Uğur Altuğ .....	42
Serdar Çelik .....	46	Uygar Bağcı .....	34
Sertaç Uzel .....	42	Volkan İzol .....	127
Sitki Ün .....	81	Volkan Tatlı .....	8
Sinan Sözen .....	22	Yaşar Bedük .....	1, 34
Sümer Baltacı .....	1, 34, 77	Yusuf Kadir Topçu .....	4
Şenol Tonyalı .....	38	Yusuf Şenoğlu .....	67
Taha Numan Yıkılmaz .....	28	Zafer Kozacıoğlu .....	4, 119
Talha Müezzinoğlu .....	8	Zeliha Ertürk .....	70
Tansu Değirmenci .....	4		

## 2017 Konu Dizini - 2017 Subject Index

Adenokarsinom/Adenocarcinoma.....	67	Patolojik özellikler/Pathological characteristics .....	108
Adrenal kitle/Adrenal mass .....	105	Persistan Müllerian kanal sendromu/ <i>Persistent Müllerian duct syndrome</i> .....	101
Ağrı/Pain .....	4	Pozitif cerrahi sınır/Positive surgical margin .....	86
Akciğer kanseri/Lung cancer .....	8	Primer adrenal lenfoma/Primary adrenal lymphoma....	105
Aktif izlem/Active surveillance.....	127	Prognostik/Prognostic.....	95
Anti-şaperon ajanlar/Anti-chaperone agents .....	22	Prognoz/Prognosis.....	17, 77, 81
Apoptozis/Apoptosis.....	22	Prostat/Prostate.....	67, 112
Bilgisayarlı tomografi/Computed tomography .....	51	Prostat biyopsisi/Prostate biopsy .....	4
Biyokimyasal nüks/Biochemical recurrence .....	46	Prostat kanseri/Prostate cancer.....	4, 8, 22, 31, 43, 46, 77, 95, 112, 119, 127, 133
Biyomarker/Biomarker .....	95	Rabdomiyosarkom/Rhabdomyosarcoma.....	28
Biyopsi/Biopsy .....	43	Radikal prostatektomi/Radical prostatectomy .....	86
Cinsiyet/Gender .....	81	Radikal retropubik prostatektomi/Radical <i>retropubic prostatectomy</i> .....	46
Dosetaksel/Docetaxel.....	77, 133	Radikal sistektomi/Radical cystectomy .....	34
Enflamasyon/Inflammation.....	119	Rebiyopsi/Rebiopsy.....	4
Epidemiyoloji/Epidemiology .....	13	Renal hücreli kanser/Renal cell carcinoma .....	1
Epigenetik/Epigenetic.....	17	Renal yetmezlik/Renal deterioration .....	34
Erken tanı/Early diagnosis .....	13	Renk/Color .....	8
Farkındalık/Awareness.....	13	Risk grupları/Risk groups.....	57
Germ hücreli neoplazi/Germ cell neoplasia .....	101	Sağkalım/Survival.....	1, 31, 77
Gleason derecesi/Gleason grade .....	86	Seminom/Seminoma .....	51, 101
Görüntü-kılavuzlu biyopsi/Image-guided biopsy .....	43	Sigara kullanım süresi/Duration of smoking.....	108
İnsan papilloma virüs enfeksiyonu/ <i>Human papilloma virus infection</i> .....	92	Sistektomi/Cystectomy.....	38
İnsidental/Incidental.....	28	Six transmembrane protein of prostate 2/Six <i>transmembrane protein of prostate 2</i> .....	112
İnterstiyel sistit/Interstitial cystitis.....	38	Skuamöz hücreli karsinom/Squamous cell carcinoma ....	92
İntraüretal debris/Intraureteral debris.....	63	Skuamöz metaplazi/Squamous metaplasia .....	38
Kanser/Cancer.....	8	Taklit eden bulgular/Mimicking symptoms.....	63
Karsinosarkom/Carcinosarcoma .....	67	Tanı/Diagnosis.....	17
Kasa invaziv olmayan mesane kanseri/ <i>Non-muscle invasive bladder cancer</i> .....	70	Tanısal/Diagnostic.....	95
Konjonktivit/Conjunctivitis .....	133	Tedavi direnci/Treatment resistance .....	22
Lokal anestezi/Local anesthesia.....	4	Tedavi/Treatment .....	127
Manyetik rezonans görüntüleme/ <i>Magnetic resonance imaging</i> .....	43, 51	Tümör/Tumor.....	123
Matriks-yardımlı lazer desorpsiyon-iyonlaştırılmalı kütle spektrometri/Matrix-assisted laser desorption/ <i>ionization-mass spectrometry</i> .....	70	Tümör boyutu/Tumor size .....	1
Meme kanseri/Breast cancer.....	8	Tümör dansitesi/Tumor density.....	46
Mesane/Bladder .....	123	Tümör derecesi/Tumor grade.....	81
Mesane kanseri/Bladder cancer.....	13, 17, 34, 57, 81, 108	Tümör hacmi/Tumor volume .....	46
Mycobacterium brumae/Mycobacterium brumae.....	70	Tümör nekroz faktörü- $\alpha$ /Tumour necrosis factor- $\alpha$ .....	70
Nadir/Rare .....	123	Ultrasonografi/Ultrasonography .....	51
Neoadjuvan kemoterapi/Neoadjuvant chemotherapy ....	57	Üreter taşı/Ureteral stone.....	63
Nonseminomatöz germ hücreli tümör/ <i>Nonseminomatous germ cell tumor</i> .....	51	Üreter tümörü/Ureteral tumor .....	63
Nöroendokrin tümör/Neuroendocrine tumor .....	31	Ürotelyal karsinom/Urothelial carcinoma.....	92
Nörojen mesane/Neurogenic bladder.....	38	Yaş/Age .....	81
Nötrofil-lenfosit oranı/Neutrophil-to-lymphocyte ratio..	119	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi/ <i>High performance liquid chromatography</i> .....	70
Olgu sunumu/Case report .....	105		
Paratestiküler/Paratesticular .....	28		