

ISSN 2564-6699



Ürolojik Onkoloji Bülteni

ÜROONKOLOJİ

CİLT 9

SAYI 1

2025

Ocak



Ürolojik Onkoloji Bülteni

ÜROONKOLOJİ

ISSN 2564-6699

Türk Üroloji Akademisi Adına Sahibi

Ateş Kadioğlu

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Türk Üroloji Akademisi/Üroonkoloji Çalışma Grubu Sekreteri

Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep

Ürolojik Onkoloji Bülteni Sorumlusu

Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep

CİLT 9

SAYI 1

2025

Ocak

Yayınevi

NOBEL TIP KİTABEVLERİ LTD. ŞTİ. Millet Cad. No: 111 Çapa/İstanbul

Dizgi/Sayfa Düzenlemesi: Hakkı Çakır - Nobel Tıp Kitabevleri, Tel: 0212 632 83 33, E-posta: hakkicakir@nobeltip.com



Ürolojik Onkoloji Bülteni



ÜROONKOLOJİ

SUNUŞ

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Ürolojik Onkoloji Bülteni”ni üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız.

Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

“Ürolojik Onkoloji Bülteni” Prof. Dr. Sakıp Erturhan editörlüğünde hazırlanmış olup 8 bölümden oluşmaktadır.

Bültene katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz. Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların elektronik versiyonları da oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur.

Saygılarımızla.

Dr. Ateş KADIOĞLU

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. İrfan ORHAN

Türk Üroloji Derneği Başkanı



Ürolojik Onkoloji Bülteni



ÜROONKOLOJİ

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız,

Türk Üroloji Derneği bünyesinde faaliyet gösteren Türk Üroloji Akademisi Üroonkoloji çalışma grubu tarafından 2017'den bugüne yayınlanan bültenimizin bu sayısında Üroonkoloji ile ilgili miks konuların işlenmesi ve bu sayede değişik kanser türlerinde güncel derlemelerin paylaşılması amaçlanmıştır.

Bu sayımızda; prostat kanseri ile domates ilişkisi ve ürolojik kanserlerde kahve tüketimi gibi ilginç konular, terminal dönem prostat kanser hastalarında büyük probleme yol açan nöroendokrin diferansiasyon ve parsiyel nefrektomide lazer kullanımı gibi merak edilen konularla birlikte toplam 8 derleme yer almıştır.

Sayımızın yazımında emeği geçen tüm yazarlarımıza teşekkür eder, bültenimizin Üroonkoloji ile ilgilenen tüm meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerimize faydalı olmasını dileriz.

Prof. Dr. Sakıp ERTURHAN

Ürolojik Onkoloji Bülteni Sorumlusu

Doç. Dr. Barış SAYLAM



Ürolojik Onkoloji Bülteni



ÜROONKOLOJİ

İÇİNDEKİLER

1. Ürolojik Kanserlerde Kahve Tüketimi Mehmet Öztürk	1
2. Prostat Kanseri – Domates İlişkisi: Asparagas Mı? Gerçek Mi? Süleyman Sağır	8
3. Prostat Kanseri-Mikrobiota İlişkisi Sakıp Erturhan	17
4. Prostat Kanserinde Nöroendokrin Diferansiyasyon: Tanım ve Hasta Yönetimi Tülay Kuş	21
5. Ürotelyal Kanserlerde Likit Biyopsi Sakıp Erturhan	26
6. Renal Hücreli Karsinomlarda Güncel Neoadjuvan-Adjuvan Tedavi Ali Nebioğlu, Barış Saylam	30
7. Parsiyel Nefrektomi’de Lazer Kullanımı Ahmet Koşargelir, Ubeyd Sungur, Alper Bitkin	36
8. Evre 1 Non Seminomlarda Risk Bazlı Tedavi Seçimi Rasim Güzel, Orhan Koca	42

Ürolojik Kanserlerde Kahve Tüketimi

Mehmet Öztürk

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

GİRİŞ

Ürolojik kanserler denildiği zaman akla ilk olarak prostat, mesane ve renal hücreli karsinomlar gelmektedir. Ürolojik kanserler içerisinde en sık saptanan kanser prostat kanseridir. 2020’de erkekler arasında en sık görülen ikinci kanser ve kansere bağlı ölümlerin beşinci önde gelen nedenidir. İnsidans olarak gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan kanserlere göre 3 kat daha yüksektir. Ülkemizde akciğer kanserinden sonra erkeklerde görülme sıklığı açısından 2. sırada, tüm kanserler içinde 4. Sıradadır (1). Mesane kanseri ise Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), tarafından yayınlanan GLOBOCAN 2020 raporunda, mesane kanserinin tüm dünyada en sık teşhis edilen 10. kanser tipi olduğunu belirtmiştir (2). Mesane kanseri erkeklerde 3 kat daha sık saptanmakta olup yaşla birlikte insidansı artmaktadır. Renal hücreli kanserler ise tüm kanserlerin yaklaşık %3’ ünü oluşturmaktadır. Böbreğin en sık görülen solid lezyonu olup erkeklerde 1,5 kat daha sık izlenmektedir (3). Ürolojik kanserlerin etyolojisi- ne bakıldığında genetik ve çevresel faktörler ile birlikte tütün kullanımı, obezite, hipertansiyon, kronik

diyaliz, karsinojen maruziyeti, radyasyon, alkol ve beslenme alışkanlıkları gibi farklı nedenler rol oynamaktadır. Bu bölümde kahve tüketimi ve ürolojik kanserler ilişkisi üzerinde durulacaktır.

Kahve çekirdeklerinin biyokimyasal bileşimi ve biyoaktiviteleri, ekonomik önemleri ve insan sağlığı ile ilişkisi nedeniyle yaygın olarak araştırılmıştır. Kafein, karaciğer fonksiyonu üzerinde olumlu etkilerinin yanı sıra Parkinson ve Alzheimer hastalıklarının yanı sıra tip 2 diyabet ve bazı kanser türleri riskini azaltabilen en çok çalışılan bileşiktir (4). Kahve aynı zamanda antioksidan, anti-inflamatuar, antidiyabetik, anti-obezite, karaciğer koruyucu, antimikrobiyal ve anti-hipertansif özelliklere sahip olan klorojenik asitlerin önemli bir kaynağıdır (5). Trigonellin, antimikrobiyal, anti-kanserojenik ve anti-hiperglisemik etkileri olan kahve alkaloidlerinden biridir. Ayrıca, bazı alerjileri, hiperlipidemi, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluklarını önlediği bildirilmiştir (6). Kahvenin bu tür fizyolojik etkileri olduğu gösterilmiş olsa da fitokimyasalların içeriği kavurma, öğütme ve demleme gibi birçok faktörden etkilenmektedir (7). Kavurma sırasında asparajin ve indirgen şekerlerin

yoğunlaşması sonucu akrilamid oluşur ve kanserojen özelliklere sahiptir (8).

Prostat Kanseri ve Kahve Tüketimi

Prostat kanseri erkeklerde en sık saptanan ikinci kanserdir. Sigara ve diyet gibi çevresel faktörlerin olası katkısının yanı sıra yaş, aile öyküsü ve ırk da dahil olmak üzere birçok faktör kanser gelişimine katkıda bulunur (9). Kahve tüketimi ile oral, faringeal, kolon, karaciğer, endometrial kanserler ve melanom dahil olmak üzere birçok kanser insidansı ile ters ilişki tespit edilmiştir (10). Çok sayıda epidemiyolojik çalışma, daha yüksek kahve tüketiminin prostat kanseri insidansında azalma ile ilişkili olduğunu göstermiş olsa da kanıtlar tartışmalı olmaya devam etmektedir. Prospektif kohort çalışmalarının meta analizleri ya ters ilişki ya da hiçbir ilişki bulunarak çelişkili sonuçlar çıkarmıştır (11-18).

Prostat kanseri batı ülkelerinde Asya ülkelerine kıyasla daha sık görülmektedir. Japonya'da yapılan 45000'den fazla erkeğin dahil edildiği bir çalışmada ortalama 18,8 yıllık takip süresi boyunca toplam 1.617 katılımcıya yeni prostat kanseri tanısı konmuştur. Bunlardan 1.099'u lokalize, 461'i ise ilerlemiş kansere sahip ve kahve alımı ile prostat kanseri riski ve evresi arasında bir ilişki bulunmamıştır (19). Çoğu meta-analizlere dahil edilen çalışmaların büyük bir kısmı, prostat kanseri insidansı ve mortalitesinin yüksek olduğu ve yaşam tarzının Asya ülkelerinden farklı olduğu batı ülkelerinde gerçekleştirilmiştir. Buna karşılık, Asya ülkelerinde prostat kanseri insidansı nispeten düşüktür ve etki boyutu küçüktür. Kahve alımının koruyucu etkisine dair yeterli kanıt olduğunu bildiren 4 meta-analiz, coğrafi bölgeye göre ek analizler yapmıştır. Bunlardan üçü Asya bölgesinde anlamlı bir ilişki bulamamıştır (15,17,18).

Çeşitli çalışmalar kafeik asit, kolojenik asit ve trigonellinin antikanser ve antikarsinogenez aktivitesi de dahil olmak üzere biyolojik aktiviteye sahip olduğunu bildirmiştir. Iwamoto ve arkadaşları 6 ana kahve bileşiğinin (kahweol asetat, cafestol, kafein, kafeik asit, klorojenik asit ve trigonellin hidroklo-

rür) 4 prostat kanseri hücre hattı üzerindeki etkisini değerlendirmiş ve kahweol ve cafestolün prostat kanseri hücre çoğalmasını ve göçünü engellediğini bulmuştur (20). Ancak ilginç bir şekilde, kahvedeki kahweol ve cafestolün karaciğer ve böbreklerde güçlü antikanserojenik özelliklere sahip olduğu, ancak diğer organlarda olmadığı gösterilmiştir (21). Dolayısıyla, kahvenin prostat kanseri riski üzerindeki koruyucu etkileri, diğer organlardaki kanserlere karşı olan etkilerinden daha az olabilir.

Tüketilen kahvenin miktarı ve türü kahve ve kanser arasındaki ilişkiyi etkileyebilir. Zhong ve meslektaşları yaptıkları meta-analizde kahve tüketimindeki 2 fincan/günlük artışın prostat kanseri riskinde 0,93 kat azalma ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bildirmiştir (11). Yakın zamanda yapılan bir doz-yanıt meta-analizi, günde altı veya daha fazla fincan kahve tüketen erkekler arasında prostat kanseri riskinde belirgin bir azalma olduğunu bildirmiştir (16). Dolayısıyla prostat kanseri riski kahve alımının artmasıyla azalabilir. Ayrıca, kahvedeki aktif bileşiklerin miktarı kahvenin çeşidine, kavrulma derecesine, demleme yöntemine ve porsiyon boyutuna bağlıdır (22). Kahve demleme gücü ülkeler arasında önemli ölçüde farklılık gösterse de nüfus temelli prospektif bir çalışmanın sonuçları kahve demleme yöntemi ile prostat kanseri riski arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir (23).

Birkaç kohort çalışması, kanser evresine göre kahve tüketimi ve prostat kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştırmıştır (24-28). Yüz kırk binden fazla erkeğin dahil edildiği 14 yıllık takip süresinin olduğu bir çalışmada kahve tüketimi ile prostat kanseri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (28). Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, kahve tüketiminin lokalize prostat kanseri üzerindeki koruyucu etkilerini bildirmiştir (15). IGF-1 ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) prostat kanserinin bilinen prognostik parametreleridir ve özellikle lokalize ve düşük dereceli vakalarda IGF-1 veya SHBG düzeyleri ile prostat kanseri riski arasında doğrudan bir ilişki gözlenmiştir (29,30). Önceki çalışmalar kafeinin IGF-1 seviyelerini düşürdüğünü ve SHBG metabolizma-

sını ve seviyelerini etkilediğini bildirmiştir (31.32). Kahve tüketiminin aktif izlem uygulanan lokalize prostat kanserli hastalarda progresyon ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmada; düşük/orta düzeyde kahve tüketen (<4 fincan/gün) ve hızlı kafein metabolizörü (rs762551) genotipli hastalarda progresyon ihtimali daha düşük bulunmuştur (33).

Sonuç olarak prostat kanseri ile kahve arasında pozitif veya negatif yönde bir ilişkiden bahsetmek zordur. Bir ilişki olup olmadığını incelemek için; farklı kahve çekirdeği türleri, kavurma prosedürleri, demleme yöntemleri, tüketim miktarı, genotip, ırk ve diğer beslenme alışkanlıklarına göre büyük örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mesane Kanseri ve Kahve Tüketimi

Mesane kanseri dünya üzerinde en sık görülen 10. kanserdir (GLOBOCAN 2020) (2). Mesane kanseri ile ilişkili çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Mesane kanseri için iyi bilinen risk faktörleri arasında tütün kullanımı, aromatik ve hidrokarbonlara mesleki maruziyetin yanı sıra Schistosoma haematobium enfeksiyonları yer almaktadır. Tüm bunlara ek olarak yiyecek ve içecek tüketimi de uzun zamandır bu kanser riskiyle ilişkilendirilmektedir (34).

Kahve tüketimi ve mesane kanseri arasındaki olası ilişki, Cole tarafından rapor edilen bir vaka kontrol çalışmasının kahvenin insan mesane kanseri için bir risk faktörü olduğunu öne sürdüğü 1970'lerin başından beri büyük ilgi görmektedir (35). Daha sonra, tutarsız sonuçlar bildiren birkaç çalışma yayınlanmıştır. 2001'de yapılan bir meta-analiz, kahve içenlerin içmeyenlere kıyasla mesane kanseri riskinde küçük bir artış olduğunu öne sürmüş, ancak yetersiz veriler nedeniyle doz-yanıt analizi yapılmamıştır (36). Wu tarafından gözlemsel çalışmaların bir meta-analizi yapılmış ve kahve tüketimi ile mesane kanseri riski arasında anlamlı bir risk artışı olduğu ileri sürülmüştür (37).

Kahve bileşiklerinin etki mekanizmaları ve kahvenin kanser oluşumu üzerindeki etkileri (kahvenin diğer çevresel maruziyetlerle etkileşimi de da-

hil olmak üzere) üzerine yapılan araştırmalar, farklı bulgular göstermektedir (38). Örneğin kavrulmuş kahve 1000'den fazla kimyasal içerir; yapılan bir çalışmada test edilen 27 kimyasaldan 19'u kanserojenidir (39). Bilgiler tutarsız olmakla birlikte, kafeinin radyasyon hasarlı DNA onarımını etkili bir şekilde engelleyebildiği, apoptotik yanıtı değiştirebildiği ve hücre döngüsü kontrol noktası işlevini tersine çevirebildiği bulunmuştur (40-42). Bununla birlikte, kahveye özgü diterpenler, cafestol ve kahweol gibi diğer bileşenlerin anti-kanserojen olduğu bildirilmiştir (43). İkinci olarak, kahvenin kimyasal, fiziksel veya mikrobiyal ajanlar gibi diğer çevresel ajanların karsinojenik etkisi üzerindeki hem arttırıcı hem de baskılayıcı etkileri, birlikte kullanıldığı karsinogene, konak hücre tipine ve hücre döngüsünün hangi aşamasına girdiğine bağlıdır. Kahvenin neden olduğu mesane kanseri mekanizmaları üzerine yapılan araştırmalar, kahvedeki kafein, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve nitrozaminler dahil olmak üzere çeşitli bileşiklerin mesane kanseri riskini artırabileceğini bildirmiştir (38).

Yapılan bir meta analizde doz-yanıt analizi yapılarak, günde bir porsiyon kahve artışı için mesane kanseri özet rölatif riski 1,03 olarak bulunmuştur. Bu meta analizde alt grup analizlerinde, vaka-kontrol çalışmalarında mesane kanseri riskinde anlamlı bir artış bulunmuştur (RR: 1.29, %95CI: 1.18-1.42, p<0.001). Cinsiyete göre yapılan analizde erkek alt grubunda da anlamlı ilişki gözlenmiştir (RR: 1,23, %95CI: 1,01-1,49, p=0,040). Coğrafi bölgeye göre, Amerika (RR: 1.24, %95CI: 1.12-1.38, p<0.001) ve Avrupa'da (RR: 1.22, %95CI: 1.04-1.42, p=0.013) pozitif ilişkiler tespit edilirken Asya'da (RR: 0.96, %95CI: 0.70-1.31, p=0.775) tespit edilmemiştir. Kahve türüne göre değerlendirildiğinde, kafeinli kahve (RR: 1.15, %95CI: 1.01-1.30, p=0.031) ve kafeinsiz kahve (RR: 1.17, %95CI: 1.02-1.35, p=0.027) gruplarının her ikisinde de önemli ölçüde artmış ilişkiler bulunmuştur (44). Bu analizde en yüksek kahve tüketimi ile en düşük kahve tüketimi karşılaştırıldığında mesane kanseri riskinde %20'lik bir artış olduğunu ve kahve tüketiminde porsiyon/gün başına artışın %3'lük bir risk artışıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Yapılan bir başka çalışmada kahve alımının mesane kanseri riski üzerindeki etkisi iki örneklemli mendelian randomizasyon analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Kahve tüketimine genetik yatkınlık ile mesane kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (45). Huang ve ark. tarafından yapılan meta analizde mesane kanseri için, ağır kahve içicileri arasında hafif bir risk artışı bulunmuştur. Ancak bu ilişki anlamsız olarak yorumlanmıştır ($p=0.716$). Ayrıca, erkek ve kadınlar arasında zıt ilişkiler bulunmuştur. Ancak bunun nedeni hala belirsizdir. Çalışmaların yürütüldüğü coğrafi bölgelere göre bulgulardaki farklılıklarla ilgili olarak her popülasyondaki potansiyel mesane kanseri riskleri, kahve alımındaki ulusal farklılıklar, kahve çekirdeklerinin türü ve demleme yöntemi gibi çeşitli nedenler düşünülebilir (46). Kim ve ark. tarafından yapılan çalışmada kahve tüketiminin mesane kanseri ile bir ilişkisi saptanmamıştır (47).

Yapılan çalışmalarından elde edilen veriler kahvenin mesane kanseri için bir risk faktörü olduğunu düşündürse de bazı çalışmalarda ilişki bulunamamıştır. Sonuç olarak çalışmalar arasındaki tutarsızlıklar nedeniyle kahve-mesane kanseri ilişkisine dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır.

Böbrek Kanseri ve Kahve Tüketimi

Böbrek kanseri erkeklerde en sık görülen altıncı, kadınlarda ise 10. kanser türüdür ve yeni tanı konulan vakaların sırasıyla %5 ve %3'ünü temsil etmektedir (3). Küresel olarak böbrek kanseri, kanser yükünün %2'sinden fazlasını oluşturmaktadır (48). Küresel insidans oranı son dekatta sürekli olarak artmaktadır. Böbrek kanseri vakalarının çoğu ağırlıklı olarak renal hücreli karsinom (RCC) olarak da bilinen renal parankimde ortaya çıkar. Böbrek kanseri ile ilgili en önemli risk faktörleri yaş ve cinsiyettir. Erkeklerde daha sık görülmektedir. Böbrek kanseri insidansı üzerinde potansiyel önleyici veya zararlı etkisi olan yalnızca birkaç değiştirilebilir risk faktörü belirlenmiştir. Sigara içimi ve obezitenin böbrek kanseri riski ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Diyet faktörleri için, son çalışmalar

meyve ve sebze tüketiminin ve ılımlı alkol alımının böbrek kanserine karşı yararlı etkilerini göstermiştir (49). Çay ve kahve, su dışında dünya çapında en yaygın tüketilen içeceklerdir. Kahve kanserin önlenmesindeki koruyucu rolleri, kansere karşı belirlenmiş önleyici stratejilerin sınırlı olması nedeniyle büyük ilgi görmektedir.

Kahve tüketimi ile RCC riskini ilişkilendiren epidemiyolojik kanıtlar bugüne kadar yetersiz kalmıştır. Kahve alımı ve RCC üzerine bugüne kadar yapılan en geniş kapsamlı prospektif analizde, günde 2 fincan kahve içenlerde içmeyenlere kıyasla %20 daha düşük risk gözlemlenmiştir. Bu ilişki sadece hiç sigara içmeyenler arasında gözlenmiş ve kafeinli ve kafeinsiz kahve içenler arasında farklılık göstermemiştir (50). Nilsson ve ark. yaptıkları kohort çalışmasında toplam kahve tüketimi günde 4 fincan olanlarda, günde 1 fincan içenlere kıyasla böbrek kanseri riskinin %70 oranında azaldığı bulunmuştur (23). Kahve alımının RCC riskini azaltabileceği birkaç potansiyel biyolojik mekanizma vardır. İlk olarak, kahve birçok antioksidan ve antikarsinojenik bileşik içerir. Özellikle kahve türevi diterpenler, kafestol ve kahweolün kanserojen detoksifikasyonunda rol oynayan faz-II enzimlerini indüklediği, kanserojen aktivasyonundan sorumlu faz-I enzimlerinin ekspresyonunu azalttığı ve hücre içi antioksidan savunma mekanizmalarını uyardığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, kahvedeki polifenolik bileşiklerin deneysel olarak serbest radikallerin veya karsinojenik ajanların neden olduğu DNA hasarını önlediği bulunmuştur. İkinci olarak, kahve alımı, RCC için bir risk faktörü olan kronik böbrek hastalığı (KBH) riskinin azalması ve daha yüksek tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ile ilişkilidir (51). Benzer şekilde, büyük bir Mendelian-randomizasyon analizi, kahve alımı için genetik bir aracın, evre 3-5 KBH ve albüminüri risklerinin azalması ve eGFR ile pozitif bir ilişkide olduğunu bulmuştur (52). Üçüncü olarak, kahve alımı, insülin duyarlılığını artırarak şüpheli bir RCC risk faktörü olan tip 2 diyabet gelişme riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (53,54). Dördüncü olarak, kahve alımına bağlı seyreltici etki, idrar hacmini artırarak ve böylece böbrek epitel hücreleriyle temas

eden kanserojen konsantrasyonunu seyrelterek RCC riskini azaltabilir (55).

Bununla birlikte, kahve ve kafein tüketimi ile renal hücreli karsinom arasındaki ilişki tartışmalı olmaya devam etmektedir. Yüz binden fazla katılımcının 19 yıl boyunca takip edildiği Japonya merkezli bir prospektif çalışmada kahve tüketimi ile böbrek kanseri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (56). Yapılan bir meta analizde de kahve tüketimi ile RCC arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir (57). Stensvold ve ark. 43.000 Norveçli erkek ve kadından oluşan bir kohortta kahve tüketimi ile böbrek kanseri riski arasında bir ilişki bulamamıştır (58). Montella ve ark. tarafından İtalya'da yapılan bir vaka kontrol çalışması da aynı sonuca varmıştır (59). Bir başka çalışmada ise kafeinli kahve tüketimi RCC riskinin azalmasıyla ilişkilendirilirken, kafeinsiz kahve tüketimi agresif berrak hücreli RCC riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (60). Kahve kafein, teofilin ve polifenoller gibi çeşitli antioksidan bileşikler içermesine rağmen, şimdiye kadar bu bileşiklerin hem insan hem de hayvanlarda RCC riskini azaltabileceğini kanıtlayan kesin bir veri bulunmamaktadır. Kahve tüketiminin, RCC'nin risklerinden biri olan insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (61). Bununla birlikte, kahve tüketiminin insülin duyarlılığını artırarak insanlarda RCC riskini azaltabileceğini doğrulayan herhangi bir kesin veri de bulunmamaktadır.

Yapılan çalışmalarından elde edilen veriler kahvenin böbrek kanseri için koruyucu bir etkisinin olduğunu düşündürse de bazı çalışmalarda ilişki bulunamamıştır. Sonuç olarak çalışmalar arasındaki tutarsızlıklara rağmen kahvenin böbrek kanserinden koruyucu etkisinin kesin olmamasıyla birlikte RCC için risk faktörü olmadığını söylemek yanlış olmayacaktır.

KAYNAKLAR

- Robert Abouassaly, Ian M. Thompson, Jr., Elizabeth A. Platz, Eric A. Klein, Prostat Cancer, Campbell-Walsh Urology, 10th Edition, 2704-2726.
- Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA. Cancer J. Clin. 2021; 71, 209–249
- Capitanio U, Bensalah K, Bex A et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. Eur Urol 2019; 75(1): 74-84.
- Grosso, G., Godos, J., Galvano, F., & Giovannucci, E. L. Coffee, caffeine, and health outcomes: An umbrella review. Annual Review of Nutrition. 2017; 37(1), 131–156.
- Naveed, M., Hejazi, V., Abbas, M., Kamboh, A. A., Khan, G. J., Shumzaid, M., et al. Chlorogenic acid (CGA): A pharmacological review and call for further research. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2018; 97, 67–74
- Nugrahini, A. D., Ishida, M., Nakagawa, T., Nishi, K., & Sugahara, T. Trigonelline: An alkaloid with anti-degranulation properties. Molecular Immunology. 2020; 118, 201–209.
- Mestdagh, F., Glabashnia, A., & Giuliano, P. The Brew — Extracting for Excellence. In The Craft and Science of Coffee; 2017. pp. 355–380
- Bertuzzi, T., Martinelli, E., Mulazzi, A., & Rastelli, S. Acrylamide determination during an industrial roasting process of coffee and the influence of asparagine and low molecular weight sugars. Food Chemistry; 2020. 303
- Ballon-Landa, E., & Parsons, J. K. Nutrition, physical activity, and lifestyle factors in prostate cancer prevention. Current Opinion in Urology. 2018; 28, 55–61
- Wang, A., Wang, S., Zhu, C., Huang, H., Wu, L., Wan, X., et al. Coffee and cancer risk: A meta-analysis of prospective observational studies. Sci Rep. 2016 Sep 26;6:337
11. Yu X, Bao Z, Zou J, Dong J. Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. BMC Cancer 2011;11:96.
- Zhong S, Chen W, Yu X, Chen Z, Hu Q, Zhao J. Coffee consumption and risk of prostate cancer: an up-to-date meta-analysis. Eur J Clin Nutr 2014;68: 330–7.
- Cao S, Liu L, Yin X, Wang Y, Liu J, Lu Z. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. Carcinogenesis 2014;35: 256–61.
- Liu H, Hu G-H, Wang X-C, Huang T-B, Xu L, Lai P, et al. Coffee consumption and prostate cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. Nutr Cancer 2015;67: 392–400.
- Chen X, Zhao Y, Tao Z, Wang K. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2021;11:38902.
- Park C-H, Myung S-K, Kim T-Y, Seo HG, Jeon Y-J, Kim Y. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. BJU Int 2010;106:762–9.
- Lu Y, Zhai L, Zeng J, Peng Q, Wang J, Deng Y, et al. Coffee consumption and prostate cancer risk: an updated meta-analysis. Cancer Causes Control 2014;25: 591–604.
- Xia JD, Chen J, Xue JX, Yang J, Wang Z-J. An up-to-date meta-analysis of coffee consumption and risk of prostate cancer. Urology Journal 2017;14: 4079–88.
- Imatoh T, Sawada N, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group. Association between Coffee Consumption and Risk of Prostate Cancer in Japanese Men: A Population-Based Cohort Study in Japan. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2022 Feb;31(2):471-478.
- Iwamoto H, Izumi K, Natsagdorj A, Naito R, Makino T, Kadamoto S, et al. Coffee diterpenes kahweol acetate and cafestol synergistically inhibit the proliferation and migration of prostate cancer cells. Prostate 2019;79:468–79.
- Huber WW, Prustomersky S, Delbanco E, Uhl M, Scharf G, Turesky RJ, et al. Enhancement of the chemoprotective enzymes glucuronosyl transferase and glutathione transferase in specific organs of the rat by the coffee components kahweol and cafestol. Arch Toxicol 2002;76:209–17.

22. Godos J, Pluchinotta FR, Marventano S, Buscemi S, Li Volti G, Galvano F, et al. Coffee components and cardiovascular risk: beneficial and detrimental effects. *Int J Food Sci Nutr* 2014;65:925–36.
23. Nilsson LM, Johansson I, Lenner P, Lindahl B, Van Guelpen B. Consumption of filtered and boiled coffee and the risk of incident cancer: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control* 2010;21:1533–44.
24. Li Q, Kakizaki M, Sugawara Y, Tomata Y, Watanabe T, Nishino Y, et al. Coffee consumption and the risk of prostate cancer: the Ohsaki cohort study. *Br J Cancer* 2013;108:2381–9.
25. Wilson KM, B€alter K, M€oller E, Adami H-O, Andren O, Andersson S-O, et al. Coffee and risk of prostate cancer incidence and mortality in the Cancer of the Prostate in Sweden Study. *Cancer Causes Control* 2013;24: 1575–81.
26. Discacciati A, Orsini N, Andersson S-O, Andren O, Johansson J-E, Man- tzoros CS, et al. Coffee consumption and risk of localized, advanced and fatal prostate cancer: a population-based prospective study. *Ann Oncol* 2013;24: 1912–8.
27. Bosire C, Stampfer MJ, Subar AF, Wilson KM, Park Y, Sinha R. Coffee consumption and the risk of overall and fatal prostate cancer in the NIH- AARP Diet and Health Study. *Cancer Causes Control* 2013;24:1527–34.
28. Sen A, Papadimitriou N, Lagiou P, Perez-Cornago A, Travis RC, Key TJ, et al. Coffee and tea consumption and risk of prostate cancer in the european prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2019;144: 240–50.
29. Rowlands M-A, Gunnell D, Harris R, Vatten LJ, Holly JMP, Martin RM. Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124:2416–29.
30. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ, et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:170–83.
31. Choi Y-Y, Choi Y, Kim J, Choi H, Shin J, Roh J. Peripubertal caffeine exposure impairs longitudinal bone growth in immature male rats in a dose- and time- dependent manner. *J Med Food* 2016;19:73–84.
32. Goto A, Song Y, Chen BH, Manson JE, Buring JE, Liu S. Coffee and caffeine consumption in relation to sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in postmenopausal women. *Diabetes* 2011; 60:269–75.
33. Gregg JR, Lopez DS, Reichard C, Zheng J, Wu W, Ye Y, et al. Coffee, Caffeine Metabolism Genotype and Disease Progression in Patients with Localized Prostate Cancer Managed with Active Surveillance. *J Urol*. 2019 Feb;201(2):308–314.
34. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Cancers, nutrition and food: Bladder. In: Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. American Institute for Cancer Research, Washington, 1997; 338–61.
35. Cole P. Coffee-drinking and cancer of the lower urinary tract. *Lancet*. 1971 Jun 26;1(7713):1335–7.
36. Zeegers MP, Tan FE, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Are coffee and tea consumption associated with urinary tract cancer risk? A systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2001 Apr;30(2):353–62.
37. Wu W, Tong Y, Zhao Q, Yu G, Wei X, Lu Q. Coffee consumption and bladder cancer: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*. 2015 Mar 12;5:9051
38. Porta M, Vioque J, Ayude D, Alguacil J, Jarod M, Ruiz L, et al. Coffee drinking: the rationale for treating it as a potential effect modifier of carcinogenic exposures. *Eur J Epidemiol*. 2003;18(4):289–98.
39. Ames BN, Gold LS. The causes and prevention of cancer: gaining perspective. *Environ Health Perspect*. 1997 Jun;105 Suppl 4(Suppl 4):865–73
40. Asaad NA, Zeng ZC, Guan J, Thacker J, Iliakis G. Homologous recombination as a potential target for caffeine radiosensitization in mammalian cells: reduced caffeine radiosensitization in XRCC2 and XRCC3 mutants. *Oncogene*. 2000 Nov 23;19(50):5788–800.
41. Han W, Ming M, He YY. Caffeine promotes ultraviolet B-induced apoptosis in human keratinocytes without complete DNA repair. *J Biol Chem*. 2011 Jul 1;286(26):22825–32.
42. Cortez D. Caffeine inhibits checkpoint responses without inhibiting the ataxia-telangiectasia-mutated (ATM) and ATM- and Rad3-related (ATR) protein kinases. *J Biol Chem*. 2003 Sep 26;278(39):37139–45.
43. Cavin C, Holzhäuser D, Constable A, Huggett AC, Schilter B. The coffee-specific diterpenes cafestol and kahweol protect against aflatoxin B1-induced genotoxicity through a dual mechanism. *Carcinogenesis*. 1998 Aug;19(8):1369–75.
44. Hong X, Xu Q, Lan K, Huang H, Zhang Y, Chen S, et al. The Effect of Daily Fluid Management and Beverages Consumption on the Risk of Bladder Cancer: A Meta-analysis of Observational Study. *Nutr Cancer*. 2018 Nov-Dec;70(8):1217–1227.
45. Deng Y, Wu T, Luo G, Chen L. Exploring the casual association between coffee intake and bladder cancer risk using Mendelian Randomization. *Front Genet*. 2022 Sep 30;13:992599.
46. Huang TB, Guo ZF, Zhang XL, Zhang XP, Liu H, Geng J, et al. Coffee consumption and urologic cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *Int Urol Nephrol*. 2014 Aug;46(8):1481–93.
47. Kim SY, Yoo DM, Min C, Choi HG. Association between Coffee Consumption/Physical Exercise and Gastric, Hepatic, Colon, Breast, Uterine Cervix, Lung, Thyroid, Prostate, and Bladder Cancer. *Nutrients*. 2021 Nov 2;13(11):3927.
48. Turajlic S, Swanton C, Boshoff C. Kidney cancer: The next decade. *J Exp Med*. 2018 Oct 1;215(10):2477–2479.
49. Rashidkhani, B., Lindblad, P. & Wolk, A. Fruits, vegetables and risk of renal cell carcinoma: A prospective study of Swedish women. *Int. J. Cancer* 113(3), 451–455 (2015).
50. Rhee J, Loftfield E, Freedman ND, Liao LM, Sinha R, Purdue MP. Coffee consumption and risk of renal cell carcinoma in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Epidemiol*. 2021 Nov 10;50(5):1473–1481.
51. Herber-Gast GC, van Essen H, Verschuren WM, Stehouwer CD, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Coffee and tea consumption in relation to estimated glomerular filtration rate: results from the population-based longitudinal Doetinchem Cohort Study. *Am J Clin Nutr*. 2016 May;103(5):1370–7.
52. Kennedy OJ, Pirastu N, Poole R, Fallowfield JA, Hayes PC, Grzeszkowiak EJ, et al. Coffee Consumption and Kidney Function: A Mendelian Randomization Study. *Am J Kidney Dis*. 2020 May;75(5):753–761.
53. van Dam RM, Feskens EJ. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2002 Nov 9;360(9344):1477–8.
54. Arnlöv J, Vessby B, Risérus U. Coffee consumption and insulin sensitivity. *JAMA*. 2004 Mar 10;291(10):1199–201.
55. Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Intakes of coffee, tea, milk, soda and juice and renal cell cancer in a pooled analysis of 13 prospective studies. *Int J Cancer*. 2007 Nov 15;121(10):2246–53.
56. Chen Y, Abe SK, Inoue M, Yamaji T, Iwasaki M, Nomura S, et al. JPHC Study Group. Green tea and coffee consumption and risk of kidney cancer in Japanese adults. *Sci Rep*. 2022 Nov 24;12(1):20274

57. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Thamcharoen N, Panjawan P, Cheungpasitporn W. Association between coffee consumption and risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Intern Med J*. 2017 Dec;47(12):1422-1432.
58. Stensvold I, Jacobsen BK. Coffee and cancer: a prospective study of 43,000 Norwegian men and women. *Cancer Causes Control*. 1994 Sep;5(5):401-8.
59. Montella M, Tramacere I, Tavani A, Gallus S, Crispo A, Talamini R, et al. Coffee, decaffeinated coffee, tea intake, and risk of renal cell cancer. *Nutr Cancer*. 2009;61(1):76-80.
60. Antwi SO, Eckel-Passow JE, Diehl ND, Serie DJ, Custer KM, Arnold ML, et al. Coffee consumption and risk of renal cell carcinoma. *Cancer Causes Control*. 2017 Aug;28(8):857-866.
61. Sarriá B, Martínez-López S, Sierra-Cinos JL, García-Diz L, Mateos R, Bravo-Clemente L. Regularly consuming a green/roasted coffee blend reduces the risk of metabolic syndrome. *Eur J Nutr*. 2018 Feb;57(1):269-278.

Prostat Kanseri – Domates İlişkisi: Asparagas Mı? Gerçek Mi?

Süleyman Sağır

Mardin Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

GİRİŞ

Domates tüketmenin veya domates bileşenlerinden olan likopeninin prostat kanserine karşı koruyucu olabileceği hipotezi, 1995 yılında yayınlanan Health Professionals Follow-up Study (HPFS)'nin gözlemleri sonrasında kurulmuştur (1). Domates ve domates fitokimyasallarının uzun süreli alımının prostat kanseri riskini azaltabileceği hipotezi, daha fazla epidemiyolojik çalışma dikkate alındığında ve prostat kanseri taraması ve tespiti arttıkça literatürde ortaya çıkan yorumlarla birlikte bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir (2). Bu nedenle, prostat kanserinin moleküler ve biyolojik alt tiplerinin analizini entegre eden gelecekteki epidemiyolojik çalışmalar, domates ürünlerinin önleyici potansiyeline ilişkin daha fazla kanıt sağlayabilir (3). Buna ek olarak, insan prostat karsinogenezi üzerindeki etkinin anlaşılması için gerekli olan yıllar boyunca insanların domates biyoaktif bileşiklerine maruz kalmasını tahmin etmenin zorluğu da dikkate alınmalıdır. Domates çeşitlerindeki ve tüketilen gıda ürünlerindeki çeşitliliğin birleşimi, konakçının emilim ve metabolizmasındaki çeşitliliği ile birleştiğin-

de epidemiyolojik çalışmalar için bir zorluk oluşturmaktadır (1). Dolayısıyla bu kadar yaygın tüketilen bir gıdanın kanser riski ile nedensellik ilişkisini net bir şekilde ölçmek mümkün olmayabilir. Sonuçta, domates ürünlerinin, likopenin veya diğer saf biyoaktif bileşenlerin prostat karsinogeneziyi etkileme potansiyelini değerlendirmek için insan müdahaleli çalışmalar arzu edilmektedir. Bugüne kadar, yayınlanmış insan müdahale çalışmaları kısa sürelidir, çoğunlukla mevcut kanseri olan erkeklerde yürütülür ve likopen emilimi ve doku dağılımının yanı sıra prostat spesifik antijen (PSA) değişikliklerinin oranları gibi kanserle ilişkili biyobelirteçlerin incelenmesine odaklanmıştır (4-13). İnsanlarda prostat kanserinin önlenmesine yönelik gelecekteki bilgilendirici çalışmalar yapmak için, likopen veya domates biyoaktivitesini etkileyen etki mekanizmalarının çok daha iyi anlaşılması gerekir.

Domatesin önemli bir biyoaktif bileşiği kandaki likopen konsantrasyonları, domates ürünü alımının göstergesidir ancak aynı zamanda bitkisel gıdalar açısından zengin olan belirli bir genel beslenme modelinin bir belirtisi olarak da görülebilir. HPFS

çalışması başlangıçta diyetle domates tüketimi ile prostat kanseri riski arasında ters bir ilişki olduğunu ortaya koymuş olsa da daha sonraki epidemiyolojik çalışmalar, diyetle domates karotenoid maruziyetinin bir biyobelirteç olarak kandaki likopen konsantrasyonlarını kullanmıştır. Kan ve cilt karotenoid konsantrasyonları, insan araştırmalarında meyve ve sebze alımının biyobelirteçleri olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (14,15). Likopenin kendisinin önemli bir biyoaktif bileşik olup olmadığını belirlemek için, birçok prelinik çalışma likopenin etkilerini bütün domates beslemesiyle doğrudan karşılaştırmıştır (16-19). Gerçekten de domates ve domates bazlı ürünler, karotenoidler, polifenoller, C ve E vitaminleri ile potasyum gibi besin maddeleri dahil olmak üzere bir dizi fitokimyasal içerir. Domates karotenoidleri arasında, 11 konjuge çift bağa sahip 40 karbonlu bir karotenoid olan likopen, domatesteki göreceli bolluğu, iyi bilinen antioksidan özellikleri ve ayrıntılı olarak açıklanan diğer biyoaktif fonksiyonları nedeniyle en fazla ilgiyi çekmiştir (20,21). Domates ürünü alımının tüm biyolojik etkisinin tek bir bileşenden kaynaklanması pek olası olmasa da likopen ile domates tozu beslemesini karşılaştıran kemirgen çalışmaları, likopenin erken prostat karsinogenezini modüle etmede aktif olduğunu göstermektedir (22). Prostat kanserinin kemirgen modelleri, gıdaların ve türetilmiş fraksiyonların yanı sıra saf biyoaktif bileşiklerin test edilmesi için değerli bir kaynak görevi görür ve toksikoloji, güvenlik, biyolojik dağılım, antikanser aktivite ve etki mekanizmalarını değerlendirme fırsatı sunar. Burada, farklı dozlarda domates, domates bileşenleri veya likopenin, insanlarda benzer sonuçlarla ilişkilendirilebilecek sonuçlar olan prostat kanserinin histopatolojik ve/veya tümör yükü sonuçları üzerindeki etkisini inceleyen yayınlanmış 21 kemirgen modeli çalışmasından elde edilen kanıtları gözden geçireceğiz. Hiçbir kemirgen prostat kanseri modelindeki, farklı ilerleme hızları ve terapötik müdahalelere duyarlılıklarla ilişkili çeşitli moleküler genetik kusurlar sergileyen insan prostat kanserinin özelliklerini tamamen taklit etmez (23-26). Bununla birlikte, prostat

kanserinin spesifik kemirgen modelleri, öngörülebilir patoloji ve ilerleme hızları sergileyerek, prostat karsinogenezinin veya tümör büyümesinin spesifik patofizyolojik mekanizmaları üzerindeki önleyici veya terapötik müdahalelerin etkilerine dair öngörü sağlar. Prelinik çalışmaların, biyolojik uygunluğu değerlendirerek, etki mekanizmalarıyla ilgili biyobelirteçleri belirleyerek ve tam gıdalar veya saf fitokimyasallar ile antikanser etkinliği arasındaki doza bağlı ilişkilere ilişkin öngörü sağlayarak insan müdahale denemelerinin geliştirilmesine rehberlik edebileceği öngörülmektedir.

Prostat Kanserini Araştırmak İçin Kullanılan Hayvan Modelleri

Ulusal Kanser Enstitüsü'nün İnsan Kanseri Fare Modelleri Konsorsiyumu Prostat Kanseri Yönlendirme Komitesi tarafından uygulanan mevcut genetiği değiştirilmiş fare modellerinin patolojik özelliklerinin kapsamlı bir incelemesi de dahil olmak üzere, prostat kanseri hayvan modellerine ilişkin çok sayıda inceleme mevcuttur (25-30).

Mevcut incelemede tartışılan farklı hayvan modelleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Kısaca, kemirgen modelleri genel olarak spontan karsinogenez, kimyasal ve androjen kaynaklı karsinogenez, genetiği değiştirilmiş karsinogenez, sinjeneik nakledilebilir tümör oluşumu ve ksenograft nakledilebilir tümör oluşumu modelleri olarak sınıflandırılabilir. Spontan, indüklenebilir ve genetiği değiştirilmiş sistemler de dahil olmak üzere karsinogenez modelleri, karsinogenezin tüm başlangıcını, ilerlemesini, ilerleyişini ve metastatik spektrumunu gösterebilir ve araştırmacıların müdahalelerin kanserin belirli aşamaları üzerindeki etkilerini araştırmasına olanak tanır. Bu sistemlere yapılan müdahaleler, bu modellerin moleküler sürücüler bağlamında kanserin geciktirilmesinin veya önlenmesinin değerlendirilmesinde faydalıdır. Tümör oluşum modelleri ya yerleşik tümör parçalarının transplantasyonunu ya da tümör oluşturan in vitro kanser soyları ile aşılama içerir. Sinjeneik sistemler, fare veya sıçanların aynı

Tablo 1. Domates ve likopenle beslenmenin etkilerini incelemek için kullanılan temsili prostat kanseri kemirgen modelleri¹

Model tipi	Model ismi	Model içeriği
İndüklenebilir	Wistar rat F344 rat	NMU ± testostosterone ± cyproterone acetate; DMAB DMAB DMAB ± testostosterone PhIP
Transgenic	TRAMP mouse	Probasin promoteri, SV40 büyük ve küçük T antijeninin ekspresyonunu yönlendirir; Tümör oluşumundan sonra kastrasyon modele eklenebilir kastrasyona dirençli prostat kanseri
Transplantable	Lady mouse Copenhagen rat Copenhagen rat	Probasin promoter drives expression of SV40 large T antigen Dunning, R3327-H line Dunning, Mat-LyLu line
Ksenograft	Nude, SCID, NOD-SCID mice	Multiple human cell lines: PC-3, DU145, PC-346C

¹ Prostat kanserinin kemirgen modellerine ilişkin bir inceleme için mevcut ilgili inceleme makalelerine bakın (27, 28, 41–46).

DMAB, 3,2_-dimethyl-4-amino-biphenyl; NMU, *N*-methyl-*N*-nitrosourea; PhIP, 2-amino-1-methyl-6-phenyl-imidazo[4,5-b] pyridine; SV40, simian virus 40.

genetik türünden türetilmiş ve buraya nakledilmiş kanserlerdir. Ksenograftlar, tamamen farklı genetik geçmişe sahip tümörleri veya hücreleri kabul edecek ve sıklıkla insan kanser hücre dizilerinin kullanımını içerecek, bağışıklık sistemi zayıflamış fareleri kullanır. Bu modeller, bir müdahalenin tümör büyüme oranları üzerindeki etkisinin araştırılmasına olanak tanır. Prostat kanserinin farklı moleküler ve histopatolojik özelliklerine ilişkin anlayışımız geliştikçe, her bir hayvan modeli tarafından modellenen prostat karsinogenezi, nüksetme ve metastazın altında yatan farklı mekanizmalar ve bunların potansiyel sınırlamaları daha iyi anlaşılmaktadır. Yeni modeller kullanıma sunuldukça bunların domates, likopen ve prostat kanserinin önlenmesiyle ilgili spesifik mekanik hipotezlerin test edilmesindeki faydaları araştırılmalıdır.

Karsinogenez Modelleri

Domates ve likopen beslemesinin kimyasal olarak indüklenen prostat kanserogenezi üzerindeki etkileri, çeşitli sıçan modellerinde incelenmiştir (31). Bu kanserojenler, DNA'da spesifik değişikliklere neden olarak prostat adenokarsinomlarının gelişimine yol açar. Androjenlerle birlikte kullanılan

nitro-bileşik *N*-methyl-*N*-nitrosourea (NMU), guanin nükleotid metilasyonuna neden olurken, 3,2_-dimethyl-4-amino-biphenyl (DMAB) nükleotidlerin transversiyonuna ve 2-amino-1-methyl-6-phenyl-imidazo[4,5-b] pyridine (PhIP) DNA bağımlı formasyonuna yol açar (32,33). Bu DNA değişiklikleri, birçok kanserojen için yaygın olan süreçleri yansıtır ve insan hastalığında gözlemlenen histopatolojik ilerlemeye karşılık gelen bir kanser progresyonu gösterir (34).

Likopen veya domatesle beslenmenin prostat karsinogenezi üzerindeki etkisini inceleyen ilk çalışmalarda, kimyasal olarak indüklenen karsinogenezin çeşitli sıçan modellerinden yararlanılmıştır (16,31). Kullanılan kanserojenler, DNA'nın bazı bölgelerinde değişmelere neden olur. Bu DNA değişiklikleri, diğer doku bölgelerine ek olarak ventral veya dorsolateral prostatta adenokarsinomların gelişmesine yol açan bir kademeyi başlatan genomik hasara neden olur (32,33). Şu anda insan prostat karsinogenezini etkileyebilecek çevresel kanserojenlere ilişkin bilginiz yetersizdir, dolayısıyla bu bileşiklerin doğrudan ilişkisi belirsizdir, ancak bu ajanların neden olduğu DNA hasarı birçok kanserojende ortak olan süreçleri yansıtmaktadır. Bu modellerde kanserin histopatolojik ilerlemesi, insan hastalıklarında

gözlemlenen ilerlemeye karşılık gelir (34). Bu modeller kullanılarak, likopenle besleme zamanlamasının, domates ve brokoli ile kombine beslemenin, tek başına likopenle karşılaştırıldığında domates tozunun kemirgen prostat karsinogenezi üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Karsinogen maruziyetine, kemirgen yaşına ve beslenme müdahalesinin süresine göre likopen besleme zamanlamasının önemi, ilk olarak sıçanlarda 3,2_-dimethyl-4-amino-biphenyl (DMAB) kaynaklı prostat karsinogenezi çalışmaları tarafından ortaya konmuştur (31). 20 haftalık DMAB ile beslenmenin tamamlanmasından sonra 40 hafta boyunca likopenle beslenmek, prostat intraepitelyal neoplazi (PIN) ve karsinom insidansını önemli ölçüde azaltırken, yalnızca 20 haftalık DMAB maruziyeti sırasında likopenle beslenmek, karsinom ve PIN insidansını önemli ölçüde azaltmadı. Aynı rapordaki başka bir deney, başka bir kanserojen olan 2-amino-1-methyl-6-phenyl-imidazo[4,5-b] pyridine (PhIP) ile 10 haftalık bir tedaviden sonra 50 hafta boyunca sağlanan daha yüksek dozda likopenin sıçanlarda neoplastik lezyon insidansını azaltmadığını gösterdi (31).

Birçok çalışma, prostat karsinogenezi modellerinde domates tozunu likopenle beslemeyi doğrudan karşılaştırdı. *N*-methyl-*N*-nitrosourea (NMU) ile indüklenen sıçan karsinogenezi modelinde, domates tozundaki diyetle >%90 daha düşük likopen konsantrasyonlarına ve domates ve likopenli gruplar arasında benzer kan likopen konsantrasyonlarına rağmen, domates tozuyla besleme, hayatta kalma süresini uzatmada tek başına likopenden daha etkili olduğu gösterildi (16). Bu bulgu, domates tozundaki fitokimyasal karışımının, NMU'nun neden olduğu sıçan prostat karsinogeneziyi inhibe etmede tek başına likopenden daha etkili olduğu hipotezini gündeme getirdi. Bu hipotez, bütün domatesli gıda ürünlerinin veya fitokimyasal besin kombinasyonlarının etkilerini karşılaştırmak için diğer kemirgen modellerini kullanan birkaç sonraki çalışmaya yol açtı.

Domates tozunun likopenden biraz daha etkili olduğunu gösteren daha önceki bir sıçan kimya-

sal karsinogenezi çalışmasının ardından, domatesin likopenle karşılaştırıldığında antikanser etkisini değerlendirmek için TRAMP fare modeli kullanıldı (16,18). Sıçan çalışmasının aksine, TRAMP × C57Bl/6 farelerinde, 4 ila 20 haftalık yaştaki likopen tanecik takviyesi (28 mg/kg diyet) kanser insidansını önemli ölçüde azalttığı görüldü (16). İlginç bir şekilde, 3 hafta boyunca beslenen transgenik olmayan yavrularda değerlendirilen serum ve prostat likopen konsantrasyonları, domates salçası ve likopen taneciği beslemesi arasında farklılık göstermedi; dolayısıyla diyetlerin farklı biyoaktiviteleri, likopen maruziyeti farklılıklarıyla net bir şekilde açıklanamamaktadır. Dolayısıyla böyle bir bulgu, domatesteki diğer bileşenlerin likopenin faydalarını ortadan kaldırmış olabileceğini düşündürmektedir; bu bulgu, diğer çalışmalar tarafından desteklenmemektedir. Karşılaştırıldığında, daha yüksek likopen içeren %10 domates tozu diyetiyle (132 mg likopen/kg diyet sağlar) beslendiğinde, TRAMP × C57Bl/6 modeli kontrollere kıyasla daha yüksek genel sağkalım ve daha düşük metastaz oranları gösterdi (35). Üçüncü bir çalışma grubu, domates tozu (384 mg likopen/kg diyet) veya likopen takviyesinin (462 mg likopen/kg diyet), 18 haftalıkken TRAMP × C57Bl/6 modelinde prostat kanseri insidansını benzer şekilde azalttığını bildirdi (19). Genel olarak, domates tozuyla besleme, androjene duyarlı 2 TRAMP çalışmasında hayatta kalmayı iyileştirmiş ve prostat kanseri görülme sıklığını azaltmıştır, oysa domates salçası ne androjene duyarlı başka bir çalışmada ne de kastasyona dirençli prostat karsinogenezi çalışmasında kanser görülme sıklığını azaltmamıştır (19,35,36). Yukarıda adı geçen çalışmalarda domates ve likopenin TRAMP karsinogenezi üzerindeki etkisine ilişkin farklı sonuçlar, çalışma süresi ve ölçülen sonuçlardaki farklılıklar, çeşitli domates preparatları arasında mevcut likopen dozundaki farklılıklar ve sağlanan fitokimyasal desenlerdeki farklılıklar nedeniyle olabilir (37).

Müdahale zamanlamasının ve süresinin etkisi TRAMP C57Bl/6 × FVB F1 modeli kullanılarak test edilmiş olup bu çalışmada düşük likopenli domates

tozuyla (13 mg likopen/kg diyet) sütten kesmede (4 haftalık) beslenmeye başlama ile 8 haftalık yaşta beslenmeye başlamayla karşılaştırıldığında, domates beslemesinin daha geç başlatılması, kontrol ile karşılaştırıldığında 12, 16 veya 20 haftada genel kanser insidansında herhangi bir fark yoktu (38).

Son zamanlarda, 12 haftalıkken kastrasyonun ardından beslenmeye başlandığında, kastrasyon dirençli prostat kanserinin liyofilize domates salçası (21 mg likopen/kg diyet) veya likopen (73 mg likopen/kg diyet) tarafından inhibe edilmediği gözlemlendi (36). Bu önemli bulgu, kısmen beslenmenin daha geç başlatılmasına ve daha kısa süreye (sütten kesmek yerine 12 haftalıkken kastrasyondan sonra başlanmasına) veya belki de diğer androjen duyarlı TRAMP çalışmalarına göre daha düşük likopen maruziyetine bağlı olabilir (19,35). Kastrasyona dirençli prostat kanseri ilerlemesinin domates veya likopen alımına yanıt vermemesi kritik bir bulgudur. Sadece tek bir çalışma olmasına rağmen bu rapor, prostat karsinogenezinde androjen sinyalinin domates/likopenin hedefi olduğu hipotezini desteklemektedir (22, 36). Gerçekten de, bu çalışma gelecekte insan çalışmalarında prostat kanserindeki erken adımlara odaklanması gerektiğini ve kastrata dirençli hastalığı ortaya çıkan prostat kanseri hastalarının alternatif tedavi tedarikçileri tarafından sıklıkla pazarlanan domates bileşenleri yerine kanıta dayalı tedavilere odaklanması gerektiğini güçlü bir şekilde ileri sürmektedir.

Diğer ajanlarla birlikte domates veya likopen takviyesinin etkileri, çeşitli sıçan ve fareye implante edilebilir tümör modellerinde test edilmiştir. Çalışmalar doz-cevap ilişkileri, potansiyel etki mekanizmaları ve hormon ve besin metabolizmasının kritik rolü hakkında ek bilgiler aktardı. Yavaş büyüyen, androjene duyarlı R3327-H Dunning sıçan prostat kanseri hücre dizisi ve onun daha hızlı büyüyen metastatik alt dizisi, MAT-LyLu (lenf düğümlerine ve akciğerlere metastaz yapma kapasitesine sahip) likopen veya domatesin diğer diyet bileşenleriyle birlikte kullanıldığı 3 çalışmada araştırılmıştır (39).

Tek başına likopenle beslenmenin (12 mg/kg

diyet), Dunning R3327-H androjene bağımlı modelde tümör oluşumunu engellemede brokoli ile veya brokoli olmadan domatesle beslemeye göre daha az etkili olduğu bulundu (34). Bu çalışmada, %10 domates tozu, %10 brokoli tozu, daha düşük veya daha yüksek domates ve brokoli kombinasyonları (%5 domates + %5 brokoli, %10 domates + %10 brokoli) ve likopen (12 veya 120 mg) ile besleme yapılan fareler farmakolojik androjen inhibisyonu (finasterid) veya cerrahi kastrasyon ile karşılaştırıldı. DeneySEL diyetler, farmakolojik ve cerrahi tedaviler, tümör hücresi implantasyonundan 4 hafta önce başlayarak uygulandı ve tümör büyümesi, tümör enjeksiyonundan 18 hafta sonrasına kadar izlendi (17). Finasteridin yanı sıra daha düşük veya daha yüksek likopen tedavileri, çalışma sonu tümör ağırlığında anlamlı olmayan azalmalara yol açtı. Kastrasyon, tümör ağırlığını kontrolün ağırlığının %38'ine ($P = 0.001$) önemli ölçüde azalttı, bununla beraber %10 domates tozu ile %10 brokoli kombinasyonu tümör ağırlığını kontrolün ağırlığının %48'ine düşürdü ($P = 0.001$). Son olarak %10 domates diyeti tümör ağırlıklarını kontrolün %67'sine düşürdü ($P=0,05$). Bu bulgular, likopen dışı tespit edilemeyen domates fitokimyasallarının, prostat kanseri hücrelerinde proliferasyon ve apoptotik basamaklar arasındaki dengeyi bozarak veya dolaylı olarak tümör mikro ortamı veya hormonal ortam içindeki otokrin ve parakrin sinyalleşmesini etkileyerek tümör büyümesinin inhibisyonuna katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Domates ve likopenin androjen bağımlı ve bağımsız insan prostat kanseri xenograft tümörögenезisi üzerindeki etkileri, Navone ve ark. tarafından birçok iyi karakterize edilmiş androjen duyarlı ve androjen-duyarsız insan prostat kanseri xenograft fare modellerinde test edilmiştir (26). Bu modeller genellikle metastatik alanlardan türetilen hücre hatlarını kullanır ve bu nedenle ileri ve daha agresif bir fenotipi temsil eder.

Likopenin doza bağımlı etkisi (5 veya 50 mg likopen/kg), vitamin E (5 veya 50 mg vitamin E), veya her ikisi (5 mg likopen + 5 mg vitamin E), tümör

büyümesi üzerinde androjen bağımlı PC-346C insan hücre hattı kullanılarak incelenmiştir. Bu hücre hattı, farelerin dorsolateral prostatına ortotopik olarak enjekte edilmiştir (40). Bu çalışmada, sadece likopen ve vitamin E kombinasyonu tümör hacmini önemli ölçüde azaltmış ve bununla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, bu bulgular, likopenin tek başına bu androjen bağımlı insan hücre hattının in vivo büyümesini güçlü bir şekilde inhibe etmediğini öne sürmektedir.

DU145 çalışması, likopenin, metastatik ve genellikle kastrasyon dirençli prostat kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir kemoterapotik ajan olan doksetakselin anti-kanser etkilerini artırabileceğini bildirmiştir (41). NCR farelerine DU145 hücreleri subkutanöz olarak enjekte edilmiş ve tümörler 200 mm³ hacme ulaştığında, fareler kontrol, 15 mg likopen/kg, 5 veya 10 mg doksetaksel/kg veya likopen ve 5 veya 10 mg doksetaksel/kg kombinasyonuna rastgele seçilmiştir (41). Likopen tek başına DU145 tümör büyümesini veya son tümör ağırlığını anlamlı bir şekilde etkilememiştir. Doksetaksel tümör büyümesini ve tümör boyutunu azaltmış ve likopenin doksetaksel ile kombinasyonu, tedavinin 14. gününde doksetakselin tek başına tümör büyümesini engellemede belirgin bir şekilde daha iyi olduğu bildirilmiştir.

Androjen bağımsız hücre hattı PC-3, besin likopeni ve domates püresine karıştırılmış karışık yanıtlar göstermiştir. BALB/c atımkı çıplak farelere PC-3 xenograftlar yerleştirildiğinde, haftada iki kez oral likopen dozlaması (4 veya 16 mg likopen/kg) 8 hafta boyunca tümör hacmini önemli ölçüde azaltmıştır (42). Buna karşılık, PC-3 xenograftları taşıyan NMRI çıplak farelere, graft yerleştirilmesinden 1 hafta önce başlayarak 5 hafta boyunca (2.6 mg likopen/kg) %10 domates püresi içeren kontrol diyetleri veya domates püresi içeren diyetler verildiğinde, çalışma boyunca (5 hafta) tümör hacminde veya büyümede farklılıklar gözlenmemiştir (43). Sınırlı sayıda çalışma nedeniyle, domates veya likopenin androjen bağımsız xenograftların büyümesi üzerindeki etkilerine ilişkin sonuçlar belirsizdir.

Androjene bağımlı ve bağımsız ksenograft tümör oluşumunun başlangıcında 180 gün boyunca 7 günlük oral likopen tedavisinin (1, 5, 10 mg / kg) doza bağlı etkileri Balb/c çıplak farelerde karşılaştırıldı (44). Dikkat çekici bir şekilde, 7 günlük oral likopen tedavisi, 3 ksenograft modelinin tamamında hayatta kalma oranında doza bağlı olarak önemli bir artışa ve nihai tümör hacminde azalmaya yol açtı. Böyle bir sonuç, likopen dozajının, implante edilen hücrelerin hayatta kalmasıyla ilgili erken süreçleri ve ksenograft büyümesi için uygun bir ortam oluşturmadaki ilk adımları etkilediğini göstermektedir.

TARTIŞMA

Yayınlanan literatür genellikle hem domates ürünleri hem de likopen için prostat kanseri üzerinde olumlu yanıtlar vermektedir. Bu tür bulgular, epidemiyolojik çalışmalardan evrilen hipotezi desteklemektedir (1).

Domates ürünlerinin, bütün likopenin, likopen metabolitlerinin veya diğer domates fitokimyasallarının çeşitli fare modellerindeki etkilerinin farklılık göstermesi, ilgili mekanizmaları daha iyi anlamak için bir fırsat olarak görülmelidir. İnsan prostat kanserinin, hem genom analizi hem de klinik gözlemlerle, çok heterojen bir hastalık alt tipi koleksiyonu olduğunu görmekteyiz. Belirli fare modellerini, insan kanseri ve zaman içindeki evrimini temsil eden alt tipleri potansiyel olarak temsil eden araçlar olarak kavramak yararlıdır. Son bulgularımız, domates veya likopenin TRAMP modelinde kastrasyona dirençli prostat kanserinin ortaya çıkmasına minimal etkisi olduğunu öne sürmektedir (36). Sınırlı sayıdaki çalışma, daha güçlü bir etkinin erken karsinogenezde veya daha zayıf bir etkinin tümörögenizde olduğu yönünde kesin bir sonuca varmamızı engelliyor, ancak likopenin, ileri prostat kanseri için farmakolojik yardımcı tedavi ile karşılaştırıldığında, karsinogenezin erken evresinde daha erken tedavi olarak verildiğinde daha büyük bir etkisi olabileceği hipotezini ortaya çıkarıyor. Genel olarak, likopen, kemirgen model-

lerinde kanser oluşumunu etkileyebilecek domates ürünlerinin önemli bir bileşeni olarak ortaya çıkmıştır. Tüm sistemlerde olmasa da bazı modellerde likopen, bütün domates bileşenleri kadar anti-kanser aktivite sağladı. En bilgilendirici olan çalışmalar hem likopeni hem de bütün domatesi aynı deneyde karşılaştıran çalışmalardır (16-19). Konijeti ve ark. likopen beslemesinin TRAMP farelerinde tümör insidansını önemli ölçüde azalttığını, kontrolde %95'ten 60%'e ($P<0,002$) indirdi, oysaki likopenle eşleştirilmiş domates ezmesinin tümör insidansını azaltmadığını gözlemledi (18). Alternatif olarak, Tan ve ark. domates ve likopen beslemenin TRAMP farelerinde kanser insidansını benzer şekilde azalttığını buldu (19). Ancak, Boileau ve ark. domates tozunun NMU-karsinogenez sıçan modelinde 50 haftada sağkalımı artırdığını, likopenin ise artırmadığını buldu (16). Canene-Adams ve ark. Dunning implantasyonlu tümör sıçan modelinde %10 domates tozu diyetinin tümör büyümesini likopenle karşılaştırıldığında daha fazla yavaşlattığını gözlemledi (17). Her çalışma farklı likopen dozları kullandı ve çalışmalar farklı hastalık sonuçlarını modelledi (kanser insidansı, sağkalım ve/veya tümör boyutu), bu yüzden likopenin relatif etkinliği hakkında genel bir sonuç çıkarmak mümkün değildir. Domates veya likopen diyet müdahalesinin prostat karsinogenezindeki zamanlaması ve süresi, birkaç prelinik model çalışmasında sonuçlarla ilişkilendirilmiştir, erken likopen ile beslemeye başlatmanın genellikle daha etkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, erken tanıtm, adenokarsinom gelişmeden önce gen ifadesinde ve histolojide gözle görülür değişikliklere yol açar (22, 35). Bu bulgular, prostat kanseri riski altındaki erkeklerde veya prostat karsinogenezinin çok erken evrelerinde domates ve likopen diyetine ilişkin daha fazla çalışmayı gerektirir. Likopenin ve domatesin de novo karsinogenezde ve diyetle daha erken tanıtıldığında daha etkili olma eğilimi, yakın zamanda yapılan epidemiyolojik bulgularla uyumludur; bu bulgular, likopenin uzun vadeli alımının daha geç zamanda bildirilen likopen alımlarından

erkeklerde kanser riskini daha iyi koruduğunu göstermiştir (45). Benzer bir bulgu, ergenlikte domates alımının daha sonra prostat kanseri riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (46). De novo karsinogenez sistemlerine kıyasla, nakledilebilir tümör oluşumu sistemlerine ait 9 yayının 7'si, farelere domates veya likopen içeren bir diyet verildiğinde tümör oluşumunda önemli bir inhibisyon göstermektedir. Bu 7 çalışmanın üçü, likopenin diğer ajanlarla kombinasyon halinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisini göstermektedir (17,40,41). Kanser kaskadında daha ileri bir noktada, likopenin bir terapötik ajanla birlikte kullanımı, yalnızca terapötik ajanın kullanımından daha yavaş tümör büyümesine neden olmuştur ve son zamanlarda, radyasyon terapisinden kaynaklanan non-kanser dokusu hasarını azalttığı bulunmuştur, bu da likopenin bazı standart tedavilere yardımcı bir madde olarak rol oynadığını göstermektedir (41,47). Bununla beraber likopen, doksetaksel veya E vitamini ile birleştirildiğinde, bu bileşikler tek başlarına kullanıldığından daha etkili olmuştur (40,41). Ancak, diğer modellerde likopen E vitamini ve/veya selenyum ile birleştirildiğinde veya yalnızca E vitamini ile birleştirildiğinde hiçbir fayda olmamıştır (48,49). Bu gözlemler, bu bileşenlerin gelecekteki insan çalışmaları için birleştirildiği yeni gıda ürünlerinin geliştirilmesini teşvik etmiştir (8,10). Genel olarak, domates, likopen ve prostat kanseri önleme hipotezi, deneysel hayvan çalışmaları tarafından genellikle desteklenmektedir, bu da modern genetik olarak dizayn edilmiş fare modellerinde ek testlerin gerekliliğini önermektedir. İnsan prostat kanserinde moleküler genetiğin ve ilişkili biyolojik sonuçların her geçen gün daha iyi anlaşılmasıyla, yeni dizayn edilmiş fare modelleri geliştirilmektedir. Bu modeller, likopenin ve domates bileşenlerinin karsinogenezini nasıl bozduğunu belirlemek için kullanılmalıdır. Bu tür çalışmalar, gelecekteki epidemiyolojik çalışmalar için değişken seçimini ve domates veya likopen ürünlerinin klinik deneyimlerinde tümör tabanlı dahil edilme kriterlerini bilgilendirecektir.

KAYNAKLAR

- Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(23): 1767–76.
- Tan HL, Thomas-Ahner JM, Grainger EM, Wan L, Francis DM, Schwartz SJ, et al. Tomato-based food products for prostate cancer prevention: what have we learned? *Cancer Metastasis Rev* 2010;29(3):553–68.
- Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(5):391–8.
- van Breemen RB, Sharifi R, Viana M, Pajkovic N, Zhu D, Yuan L, et al. Antioxidant effects of lycopene in African American men with prostate cancer or benign prostate hyperplasia: a randomized, controlled trial. *Cancer Prev Res* 2011;4(5):711–18. 25.
- Gustin DM, Rodvold KA, Sosman JA, Diwadkar-Navsariwala V, Stacewicz-Sapuntzakis M, Viana M, et al. Single-dose pharmacokinetic study of lycopene delivered in a well-defined food-based lycopene delivery system (tomato paste-oil mixture) in healthy adult male subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13: 850–60.
- Kim HS, Bowen P, Chen L, Duncan C, Ghosh L, Sharifi R, et al. Effects of tomato sauce consumption on apoptotic cell death in prostate benign hyperplasia and carcinoma. *Nutr Cancer* 2003;47(1): 40–7.
- Diwadkar-Navsariwala V, Novotny JA, Gustin DM, Sosman JA, Rodvold KA, Crowell JA, et al. A physiological pharmacokinetic model describing the disposition of lycopene in healthy men. *J Lipid Res* 2003;44(10):1927–39.
- Bohn T, Blackwood M, Francis D, Tian Q, Schwartz SJ, Clinton SK. Bioavailability of phytochemical constituents from a novel soy fortified lycopene rich tomato juice developed for targeted cancer prevention trials. *Nutr Cancer* 2013;65:919–29.
- Grainger EM, Schwartz SJ, Wang S, Unlu NZ, Boileau TW, Ferketich AK, et al. A combination of tomato and soy products for men with recurring prostate cancer and rising prostate specific antigen. *Nutr Cancer* 2008;60(2):145–54.
- Grainger EM, Moran NE, Francis DM, Schwartz SJ, Wan L, Thomas-Ahner J, et al. A novel tomato-soy juice induces a dose-response increase in urinary and plasma phytochemical biomarkers in men with prostate cancer. *J Nutr* 2019;149(1):26–35.
- Moran NE, Thomas-Ahner J, Fleming JL, McElroy JP, Mehl R, Grainger EM, Riedl KM, et al. SNPs in beta-carotene oxygenase 1 are associated with plasma lycopene responses to a tomato-soy juice intervention in men with prostate cancer. *J Nutr* 2019;149(3): 381–97.
- Unlu NZ, Bohn T, Clinton SK, Schwartz SJ. Carotenoid absorption from salad and salsa by humans is enhanced by the addition of avocado or avocado oil. *J Nutr* 2005;135(3):431–6.
- Unlu NZ, Bohn T, Francis DM, Nagaraja HN, Clinton SK, Schwartz SJ. Lycopene from heat-induced cis-isomer-rich tomato sauce is more bioavailable than from all-trans-rich tomato sauce in human subjects. *Br J Nutr* 2007;98(1):140–6.
- Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Beta-carotene and other carotenoids. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.
- Jilcott Pitts SB, Moran NE, Wu Q, Harnack L, Craft NE, Hanchard N, et al. Pressure-mediated reflection spectroscopy criterion validity as a biomarker of fruit and vegetable intake: a 2-site cross-sectional study of 4 racial or ethnic groups. *J Nutr* 2022;152:107–16.
- Boileau TW, Liao Z, Kim S, Lemeshow S, Erdman JW, Jr, Clinton SK. Prostate carcinogenesis in N-methyl-N-nitrosourea (NMU)-testosterone-treated rats fed tomato powder, lycopene, or energy-restricted diets. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(21): 1578–86.
- Canene-Adams K, Lindshield BL, Wang S, Jeffery EH, Clinton SK, Erdman JW, Jr. Combinations of tomato and broccoli enhance antitumor activity in Dunning r3327-h prostate adenocarcinomas. *Cancer Res* 2007;67(2):836–43.
- Konijeti R, Henning S, Moro A, Sheikh A, Elashoff D, Shapiro A, et al. Chemoprevention of prostate cancer with lycopene in the TRAMP model. *Prostate* 2010;70(14):1547–54.
- Tan HL, Thomas-Ahner JM, Moran NE, Cooperstone JL, Erdman JW, Jr, Young GS, et al. beta-Carotene 9_,10_ oxygenase modulates the anticancer activity of dietary tomato or lycopene on prostate carcinogenesis in the TRAMP model. *Cancer Prev Res* 2017;10(2):161–9.
- Clinton SK. Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health and disease. *Nutr Rev* 1998;56(2):35–51.
- Heber D, Lu QY. Overview of mechanisms of action of lycopene. *Exp Biol Med* 2002;227(10):920–3.
- Wan L, Tan HL, Thomas-Ahner JM, Pearl DK, Erdman JW, Jr, Moran NE, et al. Dietary tomato and lycopene impact androgen signaling- and carcinogenesis-related gene expression during early TRAMP prostate carcinogenesis. *Cancer Prev Res* 2014;7(12):1228–39.
- Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366(10):883– 92.
- Berger MF, Lawrence MS, Demichelis F, Drier Y, Cibulskis K, Sivachenko AY, et al. The genomic complexity of primary human prostate cancer. *Nature* 2011;470(7333):214–20.
- Grabowska MM, DeGraff DJ, Yu X, Jin RJ, Chen Z, Borowsky AD, et al. Mouse models of prostate cancer: picking the best model for the question. *Cancer Metastasis Rev* 2014;33(2-3): 377–97.
- Navone NM, Logothetis CJ, von Eschenbach AC, Troncoso P. Model systems of prostate cancer: uses and limitations. *Cancer Metastasis Rev* 1998;17(4):361–71.

27. Ittmann M, Huang J, Radaelli E, Martin P, Signoretti S, Sullivan R, et al. Animal models of human prostate cancer: the consensus report of the New York meeting of the Mouse Models of Human Cancers Consortium Prostate Pathology Committee. *Cancer Res* 2013;73(9):2718–36.
28. Irshad S, Abate-Shen C. Modeling prostate cancer in mice: something old, something new, something premalignant, something metastatic. *Cancer Metastasis Rev* 2013;32(1-2):109–22.
29. Klein RD. The use of genetically engineered mouse models of prostate cancer for nutrition and cancer chemoprevention research. *Mutat Res* 2005;576(1-2):111–19.
30. Sharma P, Schreiber-Agus N. Mouse models of prostate cancer. *Oncogene* 1999;18(38):5349–55.
31. Imaida K, Tamano S, Kato K, Ikeda Y, Asamoto M, Takahashi S, et al. Lack of chemopreventive effects of lycopene and curcumin on experimental rat prostate carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2001;22(3):467–72.
32. Shirai T, Takahashi S, Cui L, Futakuchi M, Kato K, Tamano S, et al. Experimental prostate carcinogenesis – rodent models. *Mut Res Rev Mutat Res* 2000;462(2-3):219–26.
33. Nascimento-Goncalves E, Faustino-Rocha AI, Seixas F, Ginja M, Colaco B, Ferreira R, et al. Modelling human prostate cancer: rat models. *Life Sci* 2018;203:210–24.
34. Bosland MC. Animal models for the study of prostate carcinogenesis. *J Cell Biochem* 1992;50(S16H):89–98.
35. Pannellini T, Iezzi M, Liberatore M, Sabatini F, Iacobelli S, Rossi C, et al. A dietary tomato supplement prevents prostate cancer in TRAMP mice. *Cancer Prev Res* 2010;3(10):1284–91.
36. Rowles JL, Smith JW, Applegate CC, Miller RJ, Wallig MA, Kaur A, et al. Dietary tomato or lycopene do not reduce castration-resistant prostate cancer progression in a murine model. *J Nutr* 2020;150(7):1808–17.
37. Mossine VV, Chopra P, Mawhinney TP. Interaction of tomato lycopene and ketosamine against rat prostate tumorigenesis. *Cancer Res* 2008;68(11):4384–91.
38. Conlon LE, Wallig MA, Erdman JW, Jr. Low-lycopene containing tomato powder diet does not protect against prostate cancer in TRAMP mice. *Nutr Res* 2015;35(10):882–90.
39. Tennant TR, Kim H, Sokoloff M, Rinker-Schaeffer CW. The Dunning model. *Prostate* 2000;43(4):295–302.
40. Limpens J, Schroder FH, de Ridder CM, Bolder CA, Wildhagen MF, Obermuller-Jevic UC, et al. Combined lycopene and vitamin E treatment suppresses the growth of PC-346C human prostate cancer cells in nude mice. *J Nutr* 2006;136(5):1287–93.
41. Tang Y, Parmakhtiar B, Simoneau AR, Xie J, Fruehauf J, Lilly M, et al. Lycopene enhances docetaxel's effect in castration-resistant prostate cancer associated with insulin-like growth factor I receptor levels. *Neoplasia* 2011;13(2):108–19.
42. Yang CM, Yen YT, Huang CS, Hu ML. Growth inhibitory efficacy of lycopene and beta-carotene against androgen-independent prostate tumor cells xenografted in nude mice. *Mol Nutr Food Res* 2011;55(4):606–12.
43. Kolberg M, Pedersen S, Bastani NE, Carlsen H, Blomhoff R, Paur I. Tomato paste alters NF-kappaB and cancer-related mRNA expression in prostate cancer cells, xenografts, and xenograft microenvironment. *Nutr Cancer* 2015;67(2):305–15.
44. Jiang LN, Liu YB, Li BH. Lycopene exerts anti-inflammatory effect to inhibit prostate cancer progression. *Asian J Androl* 2018;21:80–5.
45. Zu K, Mucci L, Rosner BA, Clinton SK, Loda M, Stampfer MJ, et al. Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer: a prospective study in the prostate-specific antigen era. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(2):djt430.
46. Lan T, Park Y, Colditz GA, Liu J, Wang M, Wu K, et al. Adolescent plant product intake in relation to later prostate cancer risk and mortality in the NIH-AARP diet and health study. *J Nutr* 2021;151(10):3223–31.
47. Rowles JL, Wallig MA, Selting KA, Fan TM, Miller RJ, O'Brien WD, Erdman JW. A 10% tomato diet selectively reduces radiation-induced damage in TRAMP mice. *J Nutr* 2021;151(11):3421–30.
48. Lindshield BL, Ford NA, Canene-Adams K, Diamond AM, Wallig MA, Erdman JW, Jr. Selenium, but not lycopene or vitamin E, decreases growth of transplantable dunning R3327-H rat prostate tumors. *PLoS One* 2010;5(4):e10423.
49. Siler U, Barella L, Spitzer V, Schnorr J, Lein M, Goralczyk R, et al. Lycopene and vitamin E interfere with autocrine/paracrine loops in the Dunning prostate cancer model. *FASEB J* 2004;18(9):1019–21. 50).

Prostat Kanseri-Mikrobiata İlişkisi

Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Giriş

Konakçı ile yakın temas halinde yaşayan mikroorganizma topluluğuna genel olarak mikrobiata adı verilmektedir (1). Mikrobiata içerisinde; bakteri, ark, bakteriyofaj, parazit, mantar ve virüsler yer alsa da en büyük topluluğu bakteriler kaplamaktadır. Başlıca; oral kavite, genitoüriner sistem, intestinal sistem ve cilt yoluyla gelen söz konusu bu mikroorganizmaların yoğunluğunu belirleyen faktörler; genetik ve çevresel faktörler, diyet, yaş, hormonal denge, toksin maruziyeti ve coğrafi farklılıklardır. Dünya üzerinde yaşayan $7,7 \times 10^{30}$ mikroorganizmadan yalnızca 10 tanesi Uluslararası Kansere Araştırma Ajansı (IACR) tarafından insanlarda kanserojen olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte tüm kanserlerin %20'si mikroorganizmalara bağlı oluşmaktadır (2). Günümüzde mikrobiata ile ilişkili gelişen iyi bilinen 4 kanser türü; HPV onkoprotein E6 ve E7 ilişkili servikal kanser, *Helicobacter pylori* VacA toksini ilişkili mide ca, *Fusobacterium nucleatum* FadA toksini ilişkili kolorektal karsinom ve elbette Şiştozoma hematobium'a bağlı gelişen mesane squamöz hücreli kanserlerdir (3,4)

Mikrobiatanın kanser gelişiminde kullandıkları temel yollar şunlardır:

- Konakçı hücrelerde proliferasyon - ölüm dengesini bozmak
- İmmün sistemin yapısını bozarak proinflamatuar cevap oluşturmak
- Konakçı tarafından üretilen koruyucu maddelerin, alınan ilaç ve gıdaların metabolizmasını etkilemek

Prostat karsinogenezinde barsak mikrobiatası

Prostat kanserinin gelişiminde bugün için iyi tanımlanmış faktörler; ileri yaş, etnisite, aile öyküsü, diyet ve en nihayetinde bakteriyel ve viral enfeksiyonlardır. Yukardaki paragrafta belirtilen faktörleri prostat kanseri (PCA) gelişimine uyarladığımızda, barsak ve idrar yolu mikroorganizmalarının PCA gelişiminde kullandıkları yolun; intraprostatik inflamasyon, androjen ve kullanılan bazı ilaçların metabolizmasında değişim olduğu düşünülmektedir (5). Ancak buradaki kritik olay, disbiyozis olarak adlandırılan,

konakçı ile simbiyotik yaşayan mikroorganizma havuzuna dışardan gelen zararlı türlerin karışmasıdır. Prostat kanseri patogeneğinde rol oynayan mikrobiota için majör kaynak, barsak mikrobiotasıdır. Yapılan birkaç retrospektif çalışmada inflamatuvar kolon sendromlu hastalarda daha yüksek oranda PKa saptanması bu görüşü indirek desteklemektedir (6,7). Ancak bu çalışmalarda, mukozal disfonksiyon ve disbiyozise neden olabilecek altta yatan genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin de PKa insidansında artış yapabileceği kabul edilmelidir. Bu konuda yapılan birkaç çalışmada, barsak mikrobiom kompozisyonunda PKa olan ve olmayanlar arasında farklılıklar tespit edilmiştir. Prospektif bir çalışmada; transrektal prostat biyopsisi alınacak hastalardan 2 hafta önce rektal swap alınmış ve 64 PKa ve 41 benign patoloji çıkan hastalar karşılaştırıldığında PKa hastalarında daha yoğun *Bacteriodes* ve streptokok türlerine rastlanmıştır. Yine, karbonhidrat metabolizması ile ilişkili bakterilerin PKa hastalarında bol miktarda bulunduğunu, buna karşın biyotin ve folik asit üretimi içinde bulunan bakterilerin ise daha az bulunduğu tespit edilmiştir (8). Bir diğer vaka-kontrol çalışmasında da; PKa'li hastaların barsaklarında *Bacteriodes massiliensis*'in, buna karşın normal bireylerde *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Eubacterium rectale*'nin artışı gösterilmiştir (9).

Barsak mikrobiotası-PKa gelişimi konusunda yapılmış bir diğer ilginç çalışma ise, barsak mikrobiotasının östrojen metabolizması üzerine etkisidir. Prostat kanserinin hormon bağımlı bir kanser olduğu bilinmektedir. Vücuttaki östrojenlerin LHRH 'ı baskılayıp PKa hücreleri üzerine inhibitör bir rol oynadığı ileri sürülmektedir. Estrabolum adı verilen, barsak florasında yer alan ve östrojeni metabolize eden bakterilerin PKa hastalarında artışı dikkat çekicidir (10). Prospektif bir çalışmada, PKa ve BPH hastalarındaki barsak mikrobiotası karşılaştırılmış ve PKa hastalarında östrojen metabolizmasında yer alan *Bacteriodes massiliensis*'in daha yüksek tespit edildiği bildirilmiştir. Buna karşılık kontrol hastalarında; proapopitotik, antiproliferatif ve antiinflamatuvar özellikli enzimler salgılayan *Eubacterium*

rectale ve *Faecalibacterium prausnitzii* kontentinin yüksek saptanmıştır (11-12).

Benzer fizyopatolojik zeminde, barsak mikroorganizmalarının PKa'inde kullanılan androjen reseptör hedefli tedavileri de etkileyebileceği gösterilmiştir. Kastrasyon dirençli PKa hastalarında bazı barsak mikroorganizmalarının pregnenolondan androjen sentezi yolağını katalize edebildiği gösterilmiştir. Bunu destekleyen çalışmalarda, androjen deprivasyon tedavisi alan hastalarda barsak florasında da kompozisyonel değişiklikler, (*Ruminococcus* ve *bacteriodes* suşlarında kastrasyon dirençli hastalarda artış, kastrasyon sensitive hastalarda azalma) olabileceği gösterilmiştir (13).

Genitoüriner Sistem Mikrobiotasının Rolü

Kronik prostat iltihabı, BPH'li hastaların yaklaşık %80'inde tespit edilmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kronik prostatitin PKa ile ilişkisi olabileceği öne sürülmüş ve her iki hastalıkta da PSA'nın yükselmesi de ilgi çekici olmuşsa da yüksek sesle dillendirilecek bir fizyopatolojik bağ bulunmamıştır. Ancak prostatik inflamasyon ile PKa öncüsü hücre dönüşümünün histopatolojik bağlantıları vardır. Prostatik inflamasyona bağlı oluşan proliferatif inflamatuvar atrofi, luminal hücre proliferasyonunu ve luminal fenotipik ve moleküler ara hücre tiplerinin dönüşümünü indüklediği ve bu ara hücre tipinin daha sonra kanser hücrelerine dönüşebilecek HGPIN (yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi) oluşumu ile sonuçlanabileceği ileri sürülmektedir (14). Bu teoriyi destekler tarzda pek çok çalışmada, PKa dokusunda intraprostatik mikroorganizma içeriğinde artış gösterilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da prostat biyopsi örneklerinde benign ve malign örneklerde mikoplazma DNA'sının varlığı araştırıldı. Prostat biyopsisi malign çıkan hastaların malign korlarında %35, malign olmayan korlarında %12 mikoplazma DNA'sı tespit edilirken, kontrol grubu olarak alınan BPH'li hastaların hiçbirinde mikoplazma DNA'sına rastlanmadı

(15). Prostat biyopsi örnekleri ile yapılan bir diğer çalışmada, 30 hastaya ait örnekler incelenmiş ve %37'sinde *Escherichia spp.*, *Acinetobacter spp.* ve *Pseudomonas spp.* türlerine ait DNA izole edilmişse de bunların intraprostatik inflamasyonla ilişkisi net olarak gösterilememiştir (16). Bir diğer çalışmada ise hücre kültürlerinde bazı virüs (HPV-18 ve KSVH) ve bakterilerin (*Helicobacter*) genomik adaları prostat tümör hücrelerine entegre edildiğinde ilerlemeyi indükleyecek gen ifade bozuklukları tespit edilmiştir (17). Bununla birlikte genitoüriner ve prostatik enfeksiyon ve PKa arasındaki ilişkinin net olarak gösterilemediğini ifade etmek gerekir. Bunun nedenleri; bakteriyel kültürleme çalışmalarında izole edilmiş bir bakteri bulunmamıştır. Tespit edilen mikroorganizma genomları fagosite edilerek vücudun diğer bir bölgesinden oraya taşınmış olabilir ve son olarak örneklemde kontaminasyon riski de ciddi bir sorundur (2).

Mikrobiatanın İlaç Metabolizması Üzerine Etkileri

Vücuttaki mikroorganizmaların sadece antikanser ilaçları değil, neredeyse tüm ilaçların metabolizmasına etki edebileceği zaten bilinen bir gerçektir. Örneğin gemcitabinin barsaklarda mycoplasma hyorhins tarafından metabolize edilip etkisini azaltabileceği gösterilmiştir (18). Son dekatta fazlasıyla hayatımıza giren immün kontrol noktası inhibitörlerinin hedef antijenleri olan PD-1, PDL-1 ve CTLA-4 'ün mikrobiota tarafından modüle edilebileceği ve bu nedenle cevap alınan ve alınmayan hastalarda mikrobiatanın önemli bir rol oynayabileceği ile ilgili sürülmüştür (19). Nitekim yapılan bir çalışmada fekal *Akkermansia muciniphila* içeriğinin PD-1 inhibitörleri ile tedavinin başarısı ile ters korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (20). Örneklerini çoğaltabileceğimiz pek çok çalışmada antikanser ilaçların etkisinin microbioma bağlı değişebileceği teyit edilmiştir. Bu noktadan hareketle, antikanser tedavi protokolüne mikrobiota modülasyonu amaçlı nütrisyonel destek, probiyotik replasmanı ve fekal

microbiota transportu eklenmesi gündeme gelmiştir. Fekal mikrobiota transportu bunlar içerisinde en ilgi çekici konu olmaktadır. Nitekim malign melanom hastalarında PD-1 inhibitörü olan nivolumabın alınan cevabın kolonoskopi ile fekal transport sayesinde iyileştirilebileceği bir çalışmada gösterilmiştir (21). Prostat kanserinde fekal mikrobiota transportu ile ilgili pemprolizumab ve enzalutamid ile yürütülen birkaç çalışma da bulunmaktadır.

Sonuç

İnsan vücudunda yaşayan pek çok mikroorganizmanın yararlı ve zararlı etkileri olduğu bilinmektedir. Mikroorganizmalara bağlı gelişebildiği net olarak gösterilen serviks, mide, kolorektal ve mesane kanser türlerinin olması, kanser-mikrobiota konusunda araştırmaları canlı tutmaktadır. Prostat kanseri ile ilgili mikrobiatanın rolü üzerindeki çalışmalarda, ana öge intraprostatik inflamasyona dayanmakla birlikte, inflamasyon - atipik hücre gelişimi – kanser ilişkisindeki kritik noktalar tam olarak ortaya konmuş değildir. Bir diğer ilgi çekici konu olan mikrobiota ile antikanser ilaçların metabolizmasının etkilenmesi konusunda yakın bir gelecekte iyi dizayn edilmiş prospektif çalışmalarla çok yol kat edileceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Catherine de Martel, Jacques Ferlay, Silvia Franceschi et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *The Lancet Oncology*, 13, 607-615, 2012
2. Pernigoni N, Guo C, Gallagher L et al. The potential role of the microbiota in prostate cancer pathogenesis and treatment. *Alimonti A. Nat Rev Urol*. 2023 Dec;20(12):706-718
3. Mara Roxana Rubinstein , Xiaowei Wang , Wendy Liu et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe* 2013 Aug 14;14(2):195-206
4. Maria do Carmo Friche Passos, Joaquim Prado Moraes-Filho. *Intestinal Microbiota In Digestive Diseases*. *Arq Gastroenterol* 2017 Jul-Sept;54(3):255-262.
5. Pernigoni N, Guo C, Gallagher J et al. The Potential role of Microbiota in Prostate Cancer Pathogenesis and Treatment. *Nature Reviews Urology*, 2023, 20: 706-718.

6. Ge, Y., Shi, Q., Yao, W., Cheng, Y. & Ma, G. The association between inflammatory bowel disease and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 23, 53–58 (2020).
7. Burns, J. A. et al. Inflammatory bowel disease and the risk of prostate cancer. *Eur. Urol.* 75, 846–852 (2019).
8. Liss, M. A. et al. Metabolic biosynthesis pathways identified from fecal microbiome associated with prostate cancer. *Eur. Urol.* 74, 575–582 (2018).
9. Golombos, D. M. et al. The role of gut microbiome in the pathogenesis of prostate cancer: a prospective, pilot study. *Urology* 111, 122–128 (2018).
10. A.S. Komorowski, R.C. Pezo, Untapped “-omics”: the microbial metagenome, estrobolome, and their influence on the development of breast cancer and response to treatment, *Breast Cancer Res. Treat.* 179 (January 2) (2020) 287–300.
11. Golombos DM, Ayangbesan A, O’Malley P, Lewicki P, Barlow L, Barbieri CE, Chan C, DuLong C, Abu-Ali G, Huttenhower C, Scherr DS. The Role of Gut Microbiome in the Pathogenesis of Prostate Cancer: A Prospective, Pilot Study. *Urology*. 2018 Jan;111:122-128.
12. Nilsen M, Madelen Saunders C, Leena Angell I et al. Butyrate Levels in the Transition from an Infant- to an Adult-Like Gut Microbiota Correlate with Bacterial Networks Associated with *Eubacterium Rectale* and *Ruminococcus Gnavus*. *Genes (Basel)*. 2020 Oct 22;11(11):1245.
13. Liss, M. A. et al. Metabolic biosynthesis pathways identified from fecal microbiome associated with prostate cancer. *Eur. Urol.* 74, 575–582 (2018).
14. De Marzo, A. M., Marchi, V. L., Epstein, J. I. & Nelson, W. G. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am. J. Pathol.* 155, 1985–1992 (1999).
15. Erturhan SM, Bayrak O, Pehlivan S, Ozgul H, Seckiner I, Sever T, Karakök M Can mycoplasma contribute to formation of prostate cancer? *Int Urol Nephrol.* 2013 Feb;45(1):33-8.
16. Sfanos, K. S. et al. A molecular analysis of prokaryotic and viral DNA sequences in prostate tissue from patients with prostate cancer indicates the presence of multiple and diverse microorganisms. *Prostate* 68, 306–320 (2008).
17. Banerjee, S. et al. Microbiome signatures in prostate cancer. *Carcinogenesis* 40, 749–764 (2019).
18. Vande Voorde J, Sabuncuoğlu S, Noppen S, Hofer A, Ranjbarian F, Fieuws S, Balzarini J, Liekens S Nucleoside-catabolizing enzymes in mycoplasma-infected tumor cell cultures compromise the cytostatic activity of the anticancer drug gemcitabine. *J Biol Chem.* 2014 May 9;289(19):13054-65.
19. W.Y. Cheng, C.Y. Wu, J. Yu, The role of gut microbiota in cancer treatment: friend or foe? *Gut* 69 (2020) 1867–1876.
20. Y. Zheng, T. Wang, X. Tu, Y. Huang, H. Zhang, D. Tan, W. Jiang, S. Cai, P. Zhao, R. Song, P. Li, N. Qin, W. Fang, Gut microbiome affects the response to anti-PD-1 immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma, *J. Immunother. Cancer* 7 (2019) 193-97.
21. E.N. Baruch, I. Youngster, G. Ben-Betzalel, R et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients, *Science*. 371 (2021) 602–609.

Prostat Kanserinde Nöroendokrin Diferansiyasyon: Tanım ve Hasta Yönetimi

Tülay Kuş

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Özet

Prostat kanserinde nöroendokrin diferansiyasyon, tedavi sürecinin ilerlemesi ile daha yaygın olarak karşılaşılan, androjen reseptör duyarlılığının azalmasına ve tedavi direncine neden olan bir klinik antitedir. İyi diferansiye prostat adenokanser hücreleri, bazen kastrasyon duyarlı dönemde, ancak sıklıkla kastrasyon dirençli aşamada, bazen kısa, bazen de uzun bir zaman diliminde, ancak nihai olarak, androjen reseptörü ve prostat spesifik antijen içermeyen nöroendokrin hücrelere diferansiye olurlar. Bu dönüşüm sadece androjen deprivasyon tedavi direncine neden olmayıp, aynı zamanda tedavide sıralaması gitgide öne çekilen ve etkinliği kanıtlanan teranostik yöntemlere de direnç gelişmesi anlamına gelir. Dahası, tedavi sıralamasından birinci sıra tedavide yeni nesil anti androjen tedaviler ile kombine olarak ya da ikinci sıra tedavide önerilen taksan tedavilerine de bu antitenin daha az yanıt verdiği gösterilmiştir. Toksisitesi belirgin bir tedavi olan platin kombinasyon tedavisi, bu grupta sağkalım avantajı getirmiştir. Bu bağlamda, özellikle kastrasyon dirençli aşamada, mutlaka sorgulanması gereken en

temel kavram, nöroendokrin diferansiyasyon gelişiminin varlığıdır. Bunu predikte edebilen, klinik, serolojik ve görüntüleme yöntemleri olmakla birlikte, en doğru yaklaşım doku tanısı ve son yıllarda etkinliği çok daha fazla gösterilmiş olan likit biyopsi yöntemidir. Bu makalede nöroendokrin diferansiyasyon kavramı ve hasta yönetimi aktarılacaktır.

Nöroendokrin Diferansiyasyon Patofizyoloji ve Klinik Yansıması

Prostat epiteli kök hücresi, fonksiyonel olarak farklı üç hücre hattına ayrılır; bazal, lüminal sekretuar ve nöroendokrin. Bazal hücreler, CK5 ve CK14 gibi yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinleri (CK) eksprese eder ve lüminal sekretuar hücreleri destekler ve zemini oluştururlar. Lüminal hücreler, genellikle androjenler tarafından regüle edilir ve prostatik sekresyonunu ile prostat spesifik antijeni (PSA) üretir. Androjen reseptörüne eksprese ederler. Nöroendokrin hücreler, serotonin, bombesin, kalsitonin ve somatostatin dahil olmak üzere nöropeptitler üretir ve %1 oranında bulunurlar (1,2).

Prostat kanserinin, %95-99' dan fazla luminal hücre hattından kaynaklandığı, %1-5'ten az oranda ise nöroendokrin hücrelerden köken aldığı gösterilirken, bazal hücrelerden kaynaklandığı rapor edilmiştir. Dolayısı ile prostat kanseri, %95'in üzerinde bir oranla lüminal hücrelerden köken alır (1). Luminal hattan gelişen prostat kanserinin androjen duyarlılığı ve androjen blokajı temelli konvansiyonel ve hedefleyici tedavilere tedavi cevabı belirgin iken, nöroendokrin hücrelerden gelişenlerin yanıtı yoktur. Prostat kanserinin büyük oranda lüminal hücre hattından kaynaklanıyor olması göstermektedir ki, lüminal sekretuar hücreler, mikro çevreye, oksidatif stres ve DNA hasarı yapan etkenlere karşı daha hassastır. DNA hasarı yapan etkenler eksternal kaynaklı olabileceği gibi, homolog rekombinasyon defekti aracılığı ile ya da DNA onarımında rol alan pek çok gende oluşabilecek herediter ya da tümöre ait somatik mutasyonlar aracılığı ile olabilir (3). DNA onarım genlerindeki defekt nedeni ile gelişen prostat kanseri hücrelerinin de androjen duyarlılığı zayıftır. DNA onarım genlerinde herediter ya da somatik mutasyonlar aracılığı var olan defekt sonucu gelişen prostat kanseri, erken dönemde kastrasyon dirençli hastalık gelişmesine neden olurlar (4). Nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan prostat kanserine nöroendokrin karsinom denilir (3). Androjen blokajı yapan tedavilere yanıtın olduğu kastrasyon duyarlı hasta grubunda nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan prostat kanseri, çok düşük bir oranda görülür ve hem morfolojik hem de immünohistokimyasal biyobelirteçler aracılığı ile prostat kanserinin henüz patolojik tanı aşamasında patoloğ tarafından kolayca tespit edilebilir. Bu antite, tanı aşamasında tespit edildiğinde, androjen deprivasyon tedavisi (ADT) direnci nedeni ile platin temelli kemoterapiler ile tedavi edilirler (3).

Luminal sekretuar hücrelerden kaynaklanmış olan hücreler zaman içerisinde nöroendokrin hücrelere diferansiye olurlar (2,5). Bu diferansiye hücreler, nöroendokrin kanser gibi mutlak androjen direnci göstermezler ve yine ADT ve konvansiyonel kemoterapi tedavileri ile tedavi edilirler. Ancak

bu tedavilere duyarlılığı nöroendokrin diferansiye olmayan hasta grubuna kıyasla daha zayıftır, prognozları kötüdür ve ADT ile progresyon sonrasında platin temelli tedaviler öncelikli tedavi seçeneğidir (6). Bu nedenle, temel direnç mekanizması androjen yolağı direnci olsa da kastrasyon dirençli aşamada, hem tümörün DNA gen onarım defekti varlığı sorgulanması hem de nöroendokrin diferansiyasyon gelişimi açısından değerlendirilmesi ile en optimal tedavi seçiminin yapılmasının yolu açılacaktır.

Patolojik özellikler

Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren hücreler ile nöroendokrin hücreler biyokimyasal benzer özellikler gösterirler. Nöroendokrin biyobelirteçlerin ekspresyonu varlığı, androjen reseptör ve prostat spesifik antijen (PSA) ekspresyonunda kayıp bu özelliklerden en belirgin olanlarıdır. Ancak immünohistokimyasal incelemelerde bazı farklılıklar vardır (7). Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren hücreler, prostat adenokanseri özelliklerine sahip hücrelerde dağınık nöroendokrin immünohistokimyasal ekspresyon odaklarına sahiptir (8). Nöroendokrin diferansiyasyon kastrasyon duyarlı aşamada %0,5-2 oranında gibi oldukça düşük bir oranda olabileceği gibi, ADT'ye direnç gelişmesi sonrasında kastrasyon dirençli prtoast kanserinde %17-30 oranında olmak üzere oldukça yüksek bir oranda gözlenir (5,9). "Prostat Kanseri Kurumu" çalışma komitesi ve "Dünya Sağlık Örgütü" nün (WHO) güncel sınıflamasına göre, prostat nöroendokrin tümörleri, küçük hücreli nöroendokrin karsinomu, büyük hücreli nöroendokrin karsinomu, iyi diferansiye nöroendokrin tümörü (karsinoid) dışında, nöroendokrin diferansiyasyon gösteren prostat adenokanseri olarak ayrı bir grup olarak belirlenmiştir (10,11). Bu alt grup hem adenokarsinom biyobelirteçlerini boyadığı gibi, kısmen nöroendokrin biyobelirteçleri boyamaktadır. Bu alt türü belirleyebilmek adına, kastrasyon duyarlı aşamada, patolojik olarak adenokarsinomun yapısal özelliklerini taşıyan bir tümörde, rutin olarak nöroendokrin diferansiyasyonu göstermek adına sitaptofisin ve kromogranin gibi immünohistokimyasal

boyamaların yapılması, hem biyopsi materyalinin bütünü yansıttığındaki zorluklar, hem de prognozu bu aşamada iyi ya da kötü yönde nasıl etkilediğine dair farklı sonuçların olması nedeni ile güncel klavuzda önerilmemektedir (12).

Hasta Yönetimi ve Tedavi Yaklaşımları

Kastrasyon dirençli tümör gelişmesindeki en önemli mekanizma aslında androjen yolağında gelişen direnç mekanizmalarıdır (5). Bir diğer yolak yukarıda ifade edildiği üzere, zaten en başta var olan DNA onarım genlerindeki defektlerdir. Ancak bir diğer önemli yolak, nöroendokrin diferansiyasyonun gelişimidir. Bu, kazanılmış mutasyonlar ile meydana geldiğinden, diferansiyasyon gelişip gelişmediğini anlayabilmek adına yeni alınacak biyopsi ile patolojik değerlendirme gerekecektir. Ancak alınacak bu yeni doku biyopsisi, diferansiyasyon gelişimini bütün olarak yansıtmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle diferansiyasyonu predikte edebilecek görüntüleme yöntemleri ve moleküler testler bu aşamada daha yol gösterici olabilmektedir. Moleküler olarak, diferansiyasyon gelişmesindeki en önemli mutasyonlar tümör süpresör protein p53 (TP53) geni, Retinablastom Protein 1 (RB1) geni ve fosfotaz ve tensin homolog (PTEN) genlerindeki mutasyonlardır ve %90'a ulaşır oranlarda görülebilmektedirler (9). Bu genler kazanılmış mutasyonlar olduğu için, özellikle progresyon gösteren ve yeni alınacak dokudan patolojik ve genomik çalışılma gereklidir. Alınacak doku biyopsi materyalinin nöroendokrin diferansiyasyon gelişmesi olası bölgelerden alınması daha uygun olacaktır, bu noktada doku seçiminde görüntüleme yöntemleri klavuzluk yapabilmektedir. Spesifite ve sensitivitesi oldukça yüksek bir görüntüleme modalitesi olan prostat-spesifik membran antijen pozitron emisyon tomografi (PSMA-PET BT) yöntemi, prostat kanser hücrelerinin prostat spesifik membran antijeni (PSMA) ekspresyonu etmesi prensibine dayanmaktadır ve nöroendokrin diferansiyasyon için prediktif olabilir. PSMA bir çinko metaloenzimdir ve Folat Hidrolaz 1 (FOLH1) geni tarafından kodlanır. PSMA'nın fizyolojik rolü, sinir

sisteminde nöronal glutamat sentezlemek ve ince bağırsakta folat emilimini teşvik etmektir, bu bağlamda normal prostat dokusunda bulunmaktadır ve fonksiyonu tam anlaşılmamış olsa da karsinogenezi kolaylaştırdığı düşünülmektedir ve prostat kanseri varlığında özellikle de patolojik derecesinin artması ile korele bir şekilde ekspresyonu belirgin artmaktadır (13). Nöroendokrin farklılaşma FOLH1 geninin baskılanmasına yol açmakta, bu nedenle hücre yüzeyindeki PSMA ekspresyonunu azaltmaktadır. Nöroendokrin diferansiyasyonu belirgin hale gelen prostat kanserinde, konvansiyonel tomografi görüntülerinde yeni lezyon olmasına karşın, PSMA ekspresyonunun azalması bu notada klinisyeni diferansiyasyon açısından yönlendirici olabilmektedir. Ayrıca, diğer kanser türlerinde kullanılan bir nükleer tıp yöntemi olan 18F-Florodeoksiglukoz (FDG) PET-BT yönteminde, FDG SUV değerlerinin artmasına karşın PSMA tutulumlarının azalması ya da olmaması da diferansiyasyon açısından yol göstericidir ve bu konuda literatürde pek çok veri biriktirilmiştir (14). Ancak bu noktada 2 temel sorun vardır. Birincisi, bilinmektedir ki prostat kanseri tümör heterojenitesi olan bir kanser türüdür, PSMA ve FDG PET klavuzluğuna rağmen alınan biyopsi, bütünü tam olarak resmetmeyebilir. Diğer temel problem ise prostat kanseri sıklıkla kemik metastazı ile prezente olan bir kanser türüdür ve kemik biyopsisinde immünohistokimyasal veya moleküler testlerin yanlış negatif sonuç verme riski vardır. Bu bağlamda likit biyopsi yöntemleri kastrasyon dirençli aşamada tümör heterojenitesi varlığında genomik profili en doğru şekilde yansıtan hem nöroendokrin diferansiyasyonu, hem de DNA onarım defekti genlerinin gösterebilmesi adına son yıllarda daha çok rağbet görmeye başlamıştır (15-17).

Nöroendokrin diferansiyasyon gelişen kastrasyon dirençli prostat kanserinde, abirateron ve enzalutamid gibi yeni nesil androjen deprivasyon tedavilerinin etkinliğinin azaldığı gösterilmiştir (6). Aynı şekilde prostat kanserinde en temel tedavi olan dosetaksel tedavisine de yanıt, progresyonsuz sağkalım (PSK), genel sağkalım (GS) diferansiyasyon

olmayan hasta grubuna göre daha kötüdür (6). Bu tedaviler nöroendokrin karsinom gelişen prostat kanserinde olduğu gibi tamamen ayrı bir biyolojik tür olmadığı için, bu tedavi modaliteleri uygulanabilir ancak etkinliğin daha zayıf olacağı bilinmelidir. Ancak kemoterapi seçiminde tek başına taksan tedavisi yerine platin kombinasyon tedavisi daha etkindir ve tolere edebilecek hasta grubu için değerlendirilmelidir. Kabazitaksel platin kombinasyon çalışması bir Faz II çalışmada dosetaksel monoterapi ile karşılaştırılmıştır. Bu hasta grubunda nöroendokrin diferansiyasyon varlığı, likit biyopsi ile değerlendirilmiş, TP53, RB1 ve PTEN genlerine bakılmış, ve bu genlerden 2 tanesinde mutasyon izlenmesi halinde tümör, nöroendokrin diferansiye olarak tanımlanmıştır. Buna göre, platin eklenen hasta grubunda daha iyi PSK (sırası ile 4.5; 3.5–5.7 aya karşın 7.3; 5.5–8.2 y hazard oranı: 0.69; 0.50–0.95, $p=0.018$) izlenmesine karşın GS benzer bulunmuş. Ancak likit biyopsi ile bakılan genler aracılığı ile nöroendokrin diferansiyasyonu gözlenen hasta grubunda, platin ile kombinasyon tedavisi kolunda daha iyi sağkalım gözlemlenmiştir (hazard oranı: 0.39; 0.21–0.73, $p=0.0024$). Platin tedavisi kombinasyonu zaten toksik bir tedavi olan kabazitaksel ile birlikte oldukça tolere edilmesi zor bir tedavi modalitesidir ve özellikle fayda görebilecek hasta grubu olan nöroendokrin diferansiyasyon gelişmiş hasta grubunda uygulanması daha doğru olacaktır.

Bu noktada önemli bir tedavi modalitesi olduğunu kanıtlayan ve son yıllarda yeni çalışmaları ile 3.sıra tedavide standart yerini almasının ardından, yeni nesil antiandrojen tedavi sonrasında ve taksan tedavisi öncesinde ikinci sırada yer bulan Lutesyum tedavilerinin nöroendokrin diferansiyasyon varlığında yeri araştırılmıştır ancak kaynak sayısı oldukça sınırlıdır. Teorik olarak PSMA ekspresyonu azalan bir tümörde teranostik tedavinin etkinliğinin azalması beklenmektedir ancak veriler sınırlıdır (14).

Sonuç olarak, prostat kanserinde nöroendokrin diferansiyasyon özellikle kastrasyon dirençli aşamaya geçilmesi ardından mutlaka sorgulanmalıdır ve tedavi seçimi buna göre modifiye edilmelidir. Ta-

nısal anlamda likit biyopsi tümör heterojenitesi ve yeniden biyopsi yapılması zorluğu gönünde bulundurulduğunda kıymetli bir tanısal yöntemdir. Ancak PSMA/FDG PET oranlarındaki denge nöroendokrin diferansiyasyonu predikte edebilir ve klinik pratikte non-invaziv bir modelite olarak kullanılabilir. Nöroendokrin diferansiyasyon gelişen tümörlerin konvansiyonel tedavilere etkinliği daha düşük ve sağkalımı daha kısadır.

KAYNAKLAR

1. Kasper S. Exploring the origins of the normal prostate and prostate cancer stem cell. *Stem Cell Rev.* 2008 Sep;4(3):193-201. doi: 10.1007/s12015-008-9033-1.
2. Yuan TC, Veeramani S, ve Lin MF. Neuroendocrine-like prostate cancer cells: neuroendocrine transdifferentiation of prostate adenocarcinoma cells. *Endocr Relat Cancer.* 2007 Sep;14(3):531-47. doi: 10.1677/ERC-07-0061.
3. Kemble J, Kwon ED, Karnes RJ. Addressing the need for more therapeutic options in neuroendocrine prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2023 Feb;23(2):177-185. doi: 10.1080/14737140.2023.2173174.
4. Abida W, Armenia J, Gopalan A ve ark. Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. *JCO Precis Oncol.* 2017 Jul;2017:PO.17.00029. doi: 10.1200/PO.17.00029.
5. Ku SY, Gleave ME, ve Beltran H. Towards precision oncology in advanced prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2019 Nov;16(11):645-654. doi: 10.1038/s41585-019-0237-8.
6. Xu N, Zhao J 2, Zhao F ve ark. Neuroendocrine differentiation predicts the therapeutic efficacy of abiraterone and docetaxel as first-line therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023 Aug;149(10):7247-7258. doi: 10.1007/s00432-023-04639-9.
7. Vashchenko N ve Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: implications for new treatment modalities. *European Urology* 2005, 47 147–155.
8. Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Prostate* 1999; 39:135-148.
9. Patel GK, Chugh N, Tripathi M. Neuroendocrine Differentiation of Prostate Cancer-An Intriguing Example of Tumor Evolution at Play. *Cancers (Basel).* 2019 Sep 20;11(10):1405. doi: 10.3390/cancers11101405.
10. Epstein JI, Amin MB, Beltran H, et al. Proposed morphologic classification of prostate cancer with neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol* 2014;38:756–767.
11. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AI ve ark. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 2016 Jul;70(1):106-119. doi: 10.1016/j.

- eururo.2016.02.028.
12. Fine SW. Neuroendocrine tumors of the prostate. *Modern Pathology*, 2018, 31, S122–S132
 13. Bakht MK, Derecichei I, Li Y ve ark. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer leads to PSMA suppression. *Endocr Relat Cancer*. 2018 Nov 23;26(2):131-146. doi: 10.1530/ERC-18-0226.
 14. Giunta EF, Brighi N, Gurioli G ve ark. 177Lu-PSMA therapy in metastatic prostate cancer: An updated review of prognostic and predictive biomarkers. *Cancer Treat Rev*. 2024 Apr;125:102699. doi: 10.1016/j.ctrv.2024.102699.
 15. Tukachinsky H, Madison RW, Chung JH, ve ark. Genomic Analysis of Circulating Tumor DNA in 3,334 Patients with Advanced Prostate Cancer Identifies Targetable BRCA Alterations and AR Resistance Mechanisms. *Clin Cancer Res*. 2021 Jun 1;27(11):3094-3105. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4805.
 16. Matsubara N, Bono J, Olmos D ve ark. Olaparib Efficacy in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer and BRCA1, BRCA2, or ATM Alterations Identified by Testing Circulating Tumor. *DNA Clin Cancer Res*. 2023 Jan 4;29(1):92-99. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3577.
 17. Bang S, Won D, Shin S ve ark. Circulating Tumor DNA Analysis on Metastatic Prostate Cancer with Disease Progression. *Cancers (Basel)*. 2023 Aug 7;15(15):3998. doi: 10.3390/cancers15153998.
 18. Corn PG, Heath E, Zurita A, ve ark. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Oct;20(10):1432-1443. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30408-5.

Ürotelyal Kanserlerde Likit Biyopsi

Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Mesane kanserleri tüm ürolojik kanserler içerisinde prostat kanserinden sonra 2. en sık görülen kanserdir. Kötü prognoz sıralamasında da renal hücreli kanserden sonra 2. sırada yer almaktadır. Buna sebep olarak; ilk başvuruda olguların yaklaşık %75-80'inin kasa invaze olmayan evrede başvurmasına rağmen yüksek riskli grubun %75'inin 10 yıl içerisinde rekürrens, progresyon ve en nihayetinde hasta ölümüne neden olmasıdır (1). Bu olumsuz gidişatın altında yatan nedenlerden birisi de elbette tanı güçlüğü ve gerek tanıda ve gerekse takiplerde sistoskopiye alternatif yöntemlerin geliştirilememesidir. Urovysion, BTA, nmp-22 gibi pekçok ticari kitler geliştirilse de tanı değerleri sistoskopinin yerine geçmekten uzaktır. Belki de valide edilmiş tek yöntem olarak üriner sitoloji sayılabilir ancak onun da high grade tümörlerde sensitivitesi %84 iken low grade tümörlerde %16'a kadar düşmektedir (2,3). Likit biyopsi veya Dolaşımdaki Tümör Hücreleri (DTH)'nin tespiti bu noktada hayli akla yatkın teorik avantaj sunabilir gözükmektedir. Tanım olarak; tümör hücresinin kendisinin veya tümör hücre DNA'sının serum başta olmak üzere idrar, tükürük ve semen gibi vücut sı-

vılarında tespitine dayanan bir yöntemdir. Erken tanının yanı sıra metastatik hastalık ve prognoz öngörüsünde, biyobelirteç tasarımı ve tümör DNA analizi ile etkili ilaç seçiminde kullanılabilmektedir.

Tespit Yöntemleri

Dolaşımdaki tümör hücrelerinin tespiti ile ilgili detaylı bilgi Bültenimizin Mayıs 2024 sayısında paylaşılmıştı. Prostat kanserinde DTH tespitinde geleneksel yol serum iken mesane kanserlerinde idrardan da inceleme yapılabilmektedir. İdrar örneklemesi, pratik uygulama imkanı sunarken, normal ürotelyal hücrelerin fazlalığı incelemede yanılsamaya neden olabilmektedir. Ayrıca idrarın alınması ve saklanması sırasında da testi bozabilecek değişimler oluşabilmektedir. Buna karşın kan örneğinden yapılan incelemelerde daha detaylı hücre analizi yapılabilirken tanı materyallerinin yüksek oranda seyreltilmesi ve diğer kan hücrelerinden izolasyonundaki zorluklar dezavantajlarıdır (4). Bununla birlikte yapılan çalışmaların büyük kısmında idrarın kullanıldığı ifade edilebilir. Ancak burada önemli bir diğer nokta da genel çerçevede likit biyopsi adı verilen inceleme-

de; DTH, ctDNA (tümör hücre DNA'sı) ctRNA (tümör hücre RNA'sı), extraselüler veziküller ve diğer tümör hücre partikülleri gibi farklı hedeflerin olabilmesidir ve bunların herbiri için idrar veya kan örnekleme-sinin avantaj- dezavantajı olmasıdır. DTH'nin kandan izolasyonu çoğu kanser türü için erken relapsların saptanmasında ve canlı tümör hücrelerine yönelik ilaç seçiminde avantaj sunmakla birlikte erken evre kanserlerde saptanamaması dezavantajıdır. ctDNA, tümör hücre biyolojisinin anlaşılması açısından ideal olmakla birlikte tüm mutasyonların saptanamaması handikabı vardır. ctRNA ise, yüksek negatif prediktif değeri bulunmakla birlikte yarı ömrünün kısalığı ve izolasyon zorluğu olması dezavantajına sahiptir (4). Dolayısıyla DTH'nin kendisini izole etmek için genellikle kan örneği kullanılırken, ctDNA ve ctRNA tespitinde idrar tercih edilmektedir.

Kandan DTH tespiti yapılırken, mesane kanserlerinde eğer intakt bir nukleus varsa sitokeratin pozitifliği ve CD-45 negatifliği önemli bir rol oynar. DTH tespitinde FDA onaylı tek yöntem olan CellSearch yönteminde epitelyal hücre tespiti için, hücrelerin doku düzeyinde adezyonunu sağlayan EpCAM kiti kullanılmaktadır (5). Bir çalışmada, EpCAM'ın lenfatik doku ile temasta daha yüksek oranda sekrete edildiği, bu nedenle CellSearch yönteminde DTH tespitinin metastatik lenfatik yayılımın ve nihayetinde patolojik lenf nodu tutulumunun işareti olabileceği bildirilmiştir (6).

Klinik Kullanımı

Dolaşımdaki Tümör Hücreleri (DTH)

Yüksek riskli KİOMK (Kasa İmvaze Olmayan Mesane Kanseri)'lerinde DTH'lerinin prognostik değerinin araştırıldığı bir çalışmada, 102 pirimer yüksek riskli KİOMK olan hastadan TURM (Transüretral tümör rezeksiyonu) öncesi CellSearch yöntemi ile DTH bakılmış ve 20'sinde pozitif bulunmuştur. Tamamı T1GIII ürötelyal kanser olan ve uzun dönem adjuvan intravezikal BCG uygulanan bu hastaların median 24.3 aylık takiplerinde DTH (+) hastalarda; rekürrens oranı, ilk rekürrense kadar geçen süre, progresyon

ve uzak organ metastazı gelişimi istatistiksel anlamli oranda daha yüksek bulunmuştur ($p<0.0001$) (7). Aslında bu sonuç, mesane duvarında lenfatik dokunun ilk önce lamina propriada başladığı şeklindeki teorik bilgi ile de örtüşmektedir. 2017'de 30 çalışmaya ait 2161 hastanın sonuçlarının derlendiği bir metaanalizde; DTH pozitifliğinin tümör evresi (OR = 4.60, 95% CI: 2.34–9.03), grade'i (I, II vs III) (OR = 2.91, 95% CI: 1.92–4.40), metastatik hastalık gelişimi (OR = 5.12, 95% CI: 3.47–7.55) ve lenf nodu tutulumu (OR = 2.47, 95% CI: 1.75–3.49) ile pozitif korelasyon gösterdiği, aynı zamanda genel sağkalım (HR = 3.98, 95% CI: 2.20–7.21), progresyonsuz sağkalım (HR = 2.22, 95% CI: 1.80– 2.73) ve kansere özgü sağkalım (HR = 5.18, 95% CI: 2.21–12.13) ile de istatistiksel anlamli ilişki tespit edildiği gösterilmiştir (8). Ancak aynı çalışmada sensitivitenin %35, spesifitesinin %97 olarak bulunması düşündürücüdür.

Dolaşımdaki tümör hücrelerinin biyobelirteç olarak değerlendirildiği bir diğer çalışmada; öncesinde neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda uygulanmayanlara göre daha az DTH tespit edildiğini ve yüksek oranda DTH pozitifliği olan hastaların neoadjuvan kemoterapiden daha iyi fayda gördüğünü göstermişlerdir (9). Tedavi cevabının optimizasyonunda DTH'nin kullanılabilirliğinin araştırıldığı bir diğer çalışmada ise; KİOMK'lerinde BCG cevapsız hastalarda DTH'lerinden PDL-1 pozitifliğinin tespit edilip immün kontrol noktası inhibitörleri için uygun hasta seçilebileceği gösterilmiştir (10). Bir diğer prospektif çalışmada DTH'nin HER-2 (human epidermal growth receptor gene-2) ekspresyonu üzerinden prognoz ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Non metastatik ürötelyal kanserli radikal sistektomi uygulanan 100 hastada DTH ve HER-2 ekspresyonu değerlendirilmiş ve; hastaların %23'ünde DTH (+) olarak saptanmıştır. Ancak bu pozitifliğin klinikopatolojik verilerle korelasyonu bulunamamıştır. Bununla birlikte DTH pozitifliği ile kansere özgü sağkalım ve genel mortalite oranları arasında istatistiksel anlamli ilişki tespit edilmiştir. HER-2 pozitifliği DTH (+) olan hastaların %14'ünde tespit edilmiş ve bu hastaların %23'ünde ana tümör kitlesinde HER-2 pozitifliğinin olmaması da ilginç bulunmuştur (11).

Dolaşımdaki tümör hücre DNA (ctDNA)

Mesane kanserleri diğer solit organ kanserleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek mutasyonel yüke sahiptir. Bu da ctDNA tespitini cazip kılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, üriner ctDNA tespitinin kontrol grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında %42 sensitivite ve %91 spesifite ile kanseri işaret edebileceği gösterilmiştir (12). Mesane kanserinde gerçekleşen mutasyonlar içerisinde en sık gözlenen Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) olup %50-80 arasında tespit edilmektedir. Üriner enfeksiyon ve hematüri varlığından etkilenmemesi de önemli bir avantajdır (13). Bir diğeri Fibroblast Growth Factor Receptor Gen (FGFR3)'indeki mutasyondur. Erken evre low grade tümörlerde yaklaşık %80 pozitif tespit edilmekle birlikte ileri evre tümörlerde sensitivitesinin düşmesi handikapıdır (14). Springer ve ark. UroSEEK adını verdikleri metodla geniş skalada 9 mutasyon ölçümü (FGFR3, TP53, CDKN2A, ERBB2, HRAS, KRAS, PIK3CA, MET, VHL, MLL, and TERT) yaptıklarını ve tanısal değerinin %83 olduğunu, üriner sitoloji ile kombine edildiğinde %93'e yükseldiğini bildirmişlerdir (15).

DNA hipermetilasyonu bir diğer markır olarak kullanılabilecek değişim olup ürotelyal kanserlerde en erken ortaya çıkan bulgudur. Bu nedenle de erken evre kanserlerde ctDNA ile tespit edilebilmektedir. Mutasyon tespiti ile karşılaştırıldığında, DNA hipermetilasyonunun sensitivitesi yüksek olmakla birlikte spesifitesi düşük bir yöntemdir. Kessel ve ark. kombine metilasyon analizi ile (OTX1, ONECUT2, and TWIST1) mutasyon analizini (FGFR3, TERT, and HRAS) karşılaştırıldığında erken evre kanserlerde sistoskopi ihtiyacını %77 oranında azaltabileceğini tespit etmişlerdir (16).

Radikal sistektomi öncesi, kemoterapi esnasında ve izlemde ctDNA'sının prognostik değerinin ölçüldüğü bir çalışmaya 68 KİMK dahil edilmiş ve neoadjuvan kemoterapiden önce ilk tanıda ctDNA'nın pozitifliği ile prognoz arasında yüksek oranda anlamlı ilişki bulunmuştur (HR 29.1; p=0.001). Radikal sistektomi sonrası metastatik nüks olan hastalarda ctDNA'nın sensitivitesi %100, spesifitesi %98 olarak bulunmuştur (17).

Dolaşımdaki kodlanmamış RNA (ncRNA)

Kodlanmamış RNA'lar, hücre canlılığının devamında kritik role sahip pekçok gen ekspresyonunu kontrol eden regülatör moleküllerdir. Oldukça geniş bir aileye sahip ncRNA'lar içerisinde; transfer RNAs (tRNA), ribosomal RNAs (rRNAs), small nucleolar RNAs (snoRNAs), long non-coding RNAs (lncRNAs), microRNA (miRNAs), and circular RNA (circRNA) bulunmaktadır. miRNA pekçok çalışmaya konu olmakla birlikte circRNA ve lncRNA, tümör gelişimi ve progresyonu için daha kritik öneme sahiptir ve bir biyobelirleyici olarak likit biyopsi ile tespit edilebilmektedir. circRNA'nın mesane kanser tanısı ve prognozunun tahmininde, yanısıra kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin progresyon riskinin öngörülmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir (18). Bunu sağlayan da circRNA'nın intraselüler protein translasyonunda görev alması ve nükleer aktiviteyi yansıtmasıdır. lncRNA ise diğer hücrelerle bir nevi haberleşmeyi sağlayan ve bizzat genomik DNA'dan alınan sinyalleri yöneten bir yolda yer almaktadır ve tümörigenez, invazyon-neovaskülarizasyon ve metastaz gelişiminden ilk haberdar olan moleküllerdir. Güncel bir çalışmada 22 subtipi tanımlandığı bildirilen lncRNA'nın kasa invaze mesane kanserlerinde lenf nodu tutulumunun yaygınlığı ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (19). Buna karşın miRNA'lar lncRNA'nın neredeyse 10 katı daha küçük moleküllerdir ve bu sayede daha stabil kalabilmektedirler. Bir çalışmada 12 miRNA'dan oluşan panel kullanıldığında sistoskopi oranlarının %30 azaltılabileceği, geleneksel tanı yöntemleri ile kıyaslandığında daha yüksek tekrarlanabilirliği olan ölçümün tümörün saldırganlık ve evre bilgisi hakkında da öngörücü olabileceği yorumu yapılmıştır (20).

Sonuç

Dolaşımdaki tümör hücrelerinin kendisinin veya partiküllerinin tespiti hemen her tür kanserde giderek artan oranda çalışmada araştırılmaktadır. Prostat kanserleri ile karşılaştırıldığında; mesane

ürötelyal kanserlerinin daha yüksek mutasyonel yük taşıması ve daha immünojenik tümörler olması nedeniyle bu konuda daha iyi karşılık bulduğu ifade edilebilir. Ayrıca kandan tespitin yanısıra idrardan da tespit edilebilmesi büyük avantajdır. Özellikle ctDNA ve ncRNA'ların erken evre kanserlerde daha yüksek oranda tespit edilebilmesi erken kanser tanısı açısından umut vericidir. Yakın bir gelecekte uygulanan testlerin duyarlılığının ve özgüllüğünün artırıldığı yeni tekniklerin gelişimi ile klinik pratikte daha çok yer alacağı ifade edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Chamie K, Litwin MS, Bassett JC, Daskivich TJ, Lai J, Hanley JM, Konety BR, Saigal CS Recurrence of high-risk bladder cancer: a population-based analysis.; Urologic Diseases in America Project. *Cancer*. 2013 Sep 1;119(17):3219-27.
2. Derek B Allison, Christopher J VandenBussche · A Review of Urine Ancillary Tests in the Era of the Paris System. *Acta Cytol* 2020;64(1-2):182-192.
3. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol*. 2015 Feb;33(2):66.e25-31.
4. Wu S, Li R, Jiang Y, Yu J, Zheng J, Li Z, Li M, Xin K, Wang Y, Xu Z, Li S, Chen X Liquid biopsy in urothelial carcinoma: Detection techniques and clinical applications. *Biomed Pharmacother*. 2023 Sep;165:115027
5. Gires O, Pan M, Schinke H, Canis M, Baeuerle PA. Expression and function of epithelial cell adhesion molecule EpCAM: where are we after 40 years? *Cancer Metastasis Rev*. 2020 Sep;39(3):969-987.
6. van der Fels CAM, Rosati S, de Jong I. EpCAM Expression in Lymph Node Metastases of Urothelial Cell Carcinoma of the Bladder: A Pilot Study. *J.Int J Mol Sci*. 2017 Aug 18;18(8):1802.
7. Gazzaniga P, de Berardinis E, Raimondi C et al. Circulating tumor cells detection has independent prognostic impact in high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Int J Cancer*. 2014 Oct 15;135(8):1978-82.
8. Zhang Z, Fan W, Deng Q, Tang S, Wang P, Xu P, Wang J, Yu M. The prognostic and diagnostic value of circulating tumor cells in bladder cancer and upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis of 30 published studies. *Onco-target*. 2017 16;8(35):59527-59538.
9. Winters, B.; James, A.; Lee, J.; Kho, J.; Morrissey, C.; Wright, J. Chemotherapeutic effects on circulating tumor cells in bladder cancer. *Int. J. Urol*. **2015**, 22, 612–613.
10. Nicolazzo, C.; de Berardinis, E.; Gazzaniga, P. Liquid biopsy for predicting Bacillus Calmette-Guérin unresponsiveness in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur. Urol. Oncol*. **2021**, 4, 124–125.
11. Rink M, Chun FK, Dahlem R et al. Prognostic role and HER2 expression of circulating tumor cells in peripheral blood of patients prior to radical cystectomy: a prospective study. *Eur Urol*. 2012 Apr;61(4):810-7.
12. Brisuda A, Pazourkova E, Soukup V et al. Urinary Cell-Free DNA Quantification as Non-Invasive Biomarker in Patients with Bladder Cancer. *Urol Int*. 2016;96(1):25-31
13. Allory Y, Beukers W, Sagrera A et al. Telomerase reverse transcriptase promoter mutations in bladder cancer: high frequency across stages, detection in urine, and lack of association with outcome. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):360-6.
14. Pandith AA, Shah ZA, Siddiqi MA. Oncogenic role of fibroblast growth factor receptor 3 in tumorigenesis of urinary bladder cancer. *Urol Oncol*. 2013 May;31(4):398-406.
15. Springer SU, Chen CH, Rodriguez Pena MDC et al. Non invasive detection of urothelial cancer through the analysis of driver gene mutations and aneuploidy. *Elife*. 2018 Mar 20;7:e32143.
16. van Kessel KE, Beukers W, Lurkin I et al. Validation of a DNA Methylation- Mutation Urine Assay to Select Patients with Hematuria for Cystoscopy. *J Urol*. 2017 Mar;197(3 Pt 1):590-595.
17. Chen K, Chauhan PS, Babbra RK et al. Tracking Minimal Residual Disease with Urine Tumor DNA in Muscle-invasive Bladder Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *Wolters Kluwer Health* **2021**, 2021, e16514.
18. Yang, X.; Ye, T.; Liu, H.; Lv, P.; Duan, C.; Wu, X.; Jiang, K.; Lu, H.; Xia, D.; Peng, E.; et al. Expression profiles, biological functions and clinical significance of circRNAs in bladder cancer. *Mol. Cancer* **2021**, 20, 1–25.)
19. Zhang, Y.; Chen, X.; Lin, J.; Jin, X. Biological functions and clinical significance of long noncoding RNAs in bladder cancer. *Cell Death Discov*. 2021, 7, 1–18.
20. Bratu, O.; Marcu, D.; Anghel, R.; Spinu, D.; Iorga, L.; Balescu, I.; Bacalbasa, N.; Diaconu, C.; Savu, C.; Savu, C.; et al. Tumoral markers in bladder cancer. *Exp. Ther. Med*. **2021**, 22, 773.

Renal Hücreli Karsinomlarda Güncel Neoadjuvan-Adjuvan Tedavi

Ali Nebioğlu¹, Barış Saylam¹

¹Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Renal hücreli karsinomlar (RHK), progresyon ve metastaz potansiyelleri nedeniyle üroonkoloji alanında önemli tedavi zorluklarına neden olmaktadır. Bu makale RHK' ların adjuvan ve neoadjuvan tedavilerinin temelini oluşturan, tirozin kinaz inhibitörlerine (TKI) ve bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerine (ICI) odaklanmakta, yüksek riskli RHK hastaları için tedavi stratejilerini optimize etmede güncel perspektifi gözden geçirmekte, sonuçlarını ve gelecekteki yönlerini tartışmaktadır.

Giriş

Günümüzde RHK görülme sıklığı, mortalite hızına oranla üç kattan fazla artış göstermiştir. Bu durum, daha iyi sağkalım ve daha düşük vaka ölüm oranlarına işaret etmektedir. Söz konusu gelişmeler, büyük olasılıkla erken teşhisteki ve cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ile tedavi yöntemlerindeki gelişmelerden kaynaklanmaktadır (1,2). Son yıllarda yapılan araştırmalarda, RHK' ların lokalize ve metastatik aşamalarındaki tedavi stratejileri ciddi ölçüde değişikliklere uğramış, hedefe yönelik tedaviler gelişmiş

ve bu gelişmeler tedavi sonuçlarında pozitif yönde ilerlemelere neden olmuştur (3,4).

RHK' ların tedavi yönetim sürecinde, genellikle hastalığın yaygınlığı, hastanın yaşı ve komorbid hastalıkları göz önünde bulundurularak bireysel tedavi planlamaları yapılmaktadır. Erken evre (I-III) RHK tanısı almış hastalar için birincil tedavi yaklaşımı halen cerrahi tedavilerdir. Ancak RHK tanılı hastaların çoğu, hastalığın seyri boyunca klinik olarak asemptomatik seyretmekte ve bu nedenle ileri evrelerde teşhis edilmektedir. Bu nedenle, yeni terapötik seçeneklerin geliştirilmesi ve cerrahinin multimodal tedavinin bir parçası olması düşüncesi klinisyenler arasında giderek yaygınlaşmaktadır. Bu tedavi alternatifleri arasında antianjiyojenik tedaviler, vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleri (VEGFi), mammalian target of rapamycin inhibitörleri (mTORi), immün kontrol noktası inhibitörleri ve diğer yenilikçi yaklaşımlar yer almaktadır.

Metastatik hastalıkta hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler ile ilgili yapılan çalışmaların klinik sonuçları, bu tedavilerin tek başına veya multimodal tedavinin bir parçası olarak kullanılmasıyla

ortalama sağkalım, hastalıksız sağkalım ve yaşam kalitesi üzerinde pozitif etkilerinin olduğunu göstermiştir. Metastatik vakalarda elde edilen başarılı sonuçlar, bu tedavi yaklaşımlarının hastalığın daha erken evrelerinde de uygulanabilirliği konusunda yeni tartışmaları da beraberinde getirmiştir.

RHK' nin perioperatif yönetiminde sistemik tedavilerin kullanımı, karmaşık ve dinamik bir süreçtir. Bu yaklaşımın temel prensibi, metastatik evrede etkinliği kanıtlanmış sistemik ajanların, hastalığın lokalize ve erken evrelerinde de etkili olabileceği hipotezine dayanmaktadır. Lokal ileri evre hastalıkta, normalde metastatik süreç için kullanılan bazı tedavilerin, neoadjuvan yaklaşım olarak fayda sağladığı gösterilmiştir. Bu tedaviler, standart kriterlere göre cerrahi adayı olarak değerlendirilmeyen hastalarda tümör rezeksiyonunu mümkün kılabilmektedir. Ayrıca, bu tedavilerin çoğu adjuvan tedavi olarak, nefrektomi sonrası dönemde nüks riskini azaltmak, hastalıksız sağkalımı uzatmak ve nihayetinde genel sağkalımı iyileştirmek amacıyla da değerlendirilmiştir.

Neoadjuvan tedaviler iki özel hasta grubunda ele alınmaktadır: 1-Cerrahi rezeksiyonun doğası gereği iyileştirici olduğu metastatik hastalık kanıtı (M0) olmayanlar. 2-Uzak metastaz varlığında sitoredüktif nefrektomiye olanak sağlamak amacıyla ameliyat öncesi tedavi alan metastatik hastalığı (M1) olanlar.

Neoadjuvan ve adjuvan tedavi yaklaşımlarının hedefleri benzer ve asıl amaçları hastalıksız sağkalımı ve genel sağkalımı artırmaktır (5,6). Ancak, neoadjuvan tedavi ayrıca tümör boyutunu küçültmek, tümör trombüs yükünü azaltmak, nefron koruyucu cerrahiye olanak sağlamak ve cerrahi sonuçları iyileştirmek gibi spesifik hedeflere de sahiptir.

Neoadjuvan Tedavi

Tümör boyutunu küçültmek, tümör trombüs yükünü hafifletmek, nefron koruyucu cerrahiye olanak sağlamak ve cerrahi sonuçları iyileştirmek için seçilmiş hasta gruplarında operasyon öncesi neoadjuvan tedaviler uygulanabilmektedir. Bu alanda; Axitinib, Pazopanib, Sorafenib ve Cabozantinib dahil

olmak üzere çeşitli TKI'leri kullanılmaktadır. Bu neoadjuvan ilaçlar ve etkinlikleri ile ilgili yapılan güncel prospektif çalışmalar **Tablo 1'** de özetlenmektedir (7-13).

Axitinib

Axitinib, yakın zamanda ileri evre RHK' de kombinasyon tedavisinde kullanılmak üzere onay almış oral TKI' dir (14,15). Metastatik olmayan berrak hücreli RHK' de tümör çapında medyan %28,3' lük bir azalma sağlayarak umut verici sonuçlar göstermiştir. Yapılan çalışmalar, lokal ileri non-metastatik RHK' li hastalarda Axitinib' in klinik olarak iyi etkinlik gösterdiği ve neoadjuvan tedavide kullanıldığında genellikle iyi tolere edildiğini göstermiştir (16). Özellikle, cT2 RHK' u olanlarda Axitinib, tümörün boyutunu azaltarak parsiyel nefrektomiye (PN) mümkün kılabilmektedir (10).

Pazopanib

Pazopanib de oral bir VEGFi TKI' dir. Etkinliği ve tolere edilebilirliği metastatik RHK tedavisinde onay almasını sağlamıştır (17). Faz II çalışmasında Pazopanib, tümör boyutunu azaltmada %33 başarı oranı elde etmiş ve neoadjuvan tedaviler arasındaki potansiyelini açığa çıkarmıştır. Yapılan çalışmalar, neoadjuvan Pazopanib' in lokalize RHK' nin boyutunu azalttığını, daha fazla böbrek parankiminin korunmasına katkı sağladığını ve hatta kullanılmadığı takdirde radikal nefrektomiye ihtiyaç duyacak bazı hastalar için PN' yi mümkün kıldığını göstermiştir (18).

Sorafenib ve Cabozantinib

Sorafenib, oral yolla alınan, çok hedefli bir vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü, trombosit türevli büyüme faktörü reseptörü, fibroblast büyüme faktörü reseptörü-1 ve Ras/Raf/MEK yolak inhibitörüdür (19). Sorafenib' in neoadjuvan tedavide kullanıldığı bir çalışmada %29 oranında tümör boyutunda azalma izlenmiştir. Cabozantinib' in ise neoadjuvan tedavi olarak uygulandığı bir çalışmada

Tablo 1. Neoadjuvan/Preoperatif Hedefe Yönelik Tedaviler Üzerine Seçilmiş Prospektif Çalışmalar

Yazarlar (yıl)	İlaç	N	Dahil Edilme Kriterleri	Tümör Boyutundaki Değişim (%)	Birincil Tümörde RECIST Yanıtı (n)	RN (n)	PN (n)
Cowey ve ark. (2010)	Sorafenib	400	≥ cT2, herhangi bir N, M	-%9.6	PR: 2 SD: 28 PD: 0	30	0
Hatiboglu ve ark. (2017)	Sorafenib	9	cT1-3, N0, M0	-%29	PR: 4 SD: 5 PD: 0	5	4
Karam ve ark. (2014)	Axitinib	24	cT2-3b, N0, M0	-%28.3	PR: 11 SD: 13 PD: 0	19	5
Leblace ve ark. (2019)	Axitinib	5-10	cT2a N0-x M0	-%17.1	PR: 4 SD: 13 PD: 0	1	16
Rini ve ark. (2015)	Pazopanib	25	≤pT3b N0-x, M0	-%26	PR: 10 SD: 15 PD: 0	7	18
Powles ve ark. (2016)	Pazopanib	104	M1	-%14.4	PR: 71 SD: 16 PD: 65	0	0
Bilen ve ark. (2022)	Cabozantinib	16	≥cT3 Nx veya Herhangi bir T N1	-%24	PR: 5 SD: 11 PD: 0	13	2

Kısaltmalar: N: Hasta sayısı, PR: Kısmi yanıt, SD: Stabil hastalık, PD: İlerleyici hastalık, RN: Radikal nefrektomi, PN: Parsiyel nefrektomi, RECIST: RECIST kriterleri

%29,4 oranında tümör boyutunda azalma izlenmiş olup etkinliklerinin benzer olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Güvenlik ve etkinlik

Neoadjuvan tedaviler genellikle yönetilebilir advers olaylarla iyi tolere edilmiştir. Ayrıca inferior vena kava trombüs boyutunu azaltmada ve cerrahi müdahaleyi kolaylaştırmadaki etkinliği yapılan çalışmalarla netlik kazanmıştır.

Adjuvan Tedavi

Adjuvan tedavi çalışmaları genellikle daha geleneksel bir yapıya sahiptir ve cerrahi müdahale sonrasında uygulanan tedavileri kapsamaktadır.

Adjuvan tedavi stratejileri, özellikle yeni kontrol noktası inhibitörü immünoterapilerine odaklanarak gelişmektedir. Lokalize ve lokoregional hastalıkları

olan hastalarda %93 ve %71' lik 5 yıllık genel sağ kalım oranları ile cerrahi stratejiler tedavinin birinci basamağını oluşturmaktadır. Bununla birlikte, Pembrolizumab' ın seçilmiş yüksek riskli hastalarda onaylanması, tedavi stratejilerinde bir değişime yol açmış ve bu bağlamda alternatif seçeneklerin araştırılmasına yol açmıştır (20).

Adjuvan tedavi ameliyat sonrası rezidü hastalığı ortadan kaldırmak ve nüksü önlemek için kullanılmaktadır. Cerrahi rezeksiyon geçiren lokalize veya lokoregional hastalığı olan hastalar için, hangi hastaların adjuvan tedaviden yararlanacağı sorusu anahtardır. Çoğu çalışma, hastaların riskini Tümör-Lenf nodu-Metastaz (TNM) evrelemesine göre değerlendirmiştir. Bununla birlikte, klinik ve pratik olarak, çoğu klinisyen, en yüksek nüks riski taşıyanları ve dolayısıyla adjuvan tedaviden yararlanma olasılığı en yüksek olan hasta grubunu belirleyebilmek için hala TNM evrelemesini kullanırlar. Beş yılda tah-

mini nüks riski $\geq$ %30 olan hastaların adjuvan tedaviden yararlanma olasılıkları yüksektir.

Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Sunitinib, S-TRAC çalışmasındaki gelişmiş hastalıklı sağkalım oranlarına dayanarak adjuvan kullanım için onaylanan tek TKI' dır. Bununla birlikte, herhangi bir alt grupta ortalama sağkalım süresi üzerine herhangi bir yarar göstermemiş ve önemli toksisite ile ilişkilendirilmiştir. Sorafenib, pazopanib ve axitinib gibi diğer TKI' lar, adjuvan ortamda net faydalar göstermemiştir. Sonuç olarak, klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan bir tedavi seçeneği değildir (21).

Bağıışıklık Kontrol Noktası İnhibitörleri

Pembrolizumab umut verici bir adjuvan tedavi olarak ortaya çıktı ve Keynote-564 çalışmasında 24 aylık hastalıklı sağkalım oranlarını iyileştirdiği gösterildi. Bununla birlikte, atezolizumab ve nivolumab/ipilimumab ile yapılan çalışmalar hastalıklı sağkalım oranlarına fayda sağlamamıştır. Şu anda, sadece Pembrolizumab, nefrektomi sonrası yüksek nüks riski taşıyan RHK hastaları için adjuvan tedavi olarak FDA tarafından onaylanmıştır. Bu terapötik ajanlarla ilgili yapılmış olan prospektif çalışmalar **Tablo 2'** de özetlenmektedir (22,23).

Tablo 2. Adjuvan/Perioperatif Tedaviler Üzerine Seçilmiş Prospektif Çalışmalar

Klinik Araştırma	Dahil Etme Kriterleri	Tedavi	Birincil Sonlanım Noktası
Keynote-564	-Intermediate-yüksek riskli RHK -pT2, G4 veya sarcomatoid, N0, M0 -pT3, herhangi bir G, N0, M0 -Yüksek riskli RHK -herhangi bir T, herhangi bir G, N1, M0	Pembrolizumab	DFS %73.6 vs %68.1 placebo (p=0.002)
IMmotion010	-pT2 N0, M0 -pT3a G3-4, N0, M0 -pT3b/c veya pT4, herhangi bir G, N0, M0 -pTx, N1, M0 -M1 (tüm oligometastazlar rezeke edilmiş ve nefrektomi sonrası bir yıl içinde hastalık kanıtı yok)	Atezolizumab	DFS 57.2 ay vs 49.5 ay placebo (p=0.50)
PROSPER	-cT2, Nx, M0 -Herhangi bir T, N1, M0 -M1 (planlanmış rezeksiyon ile)	Nivolumab	Gruplar arası rekürrensiz sağkalım açısından önemli bir fark yok (Nivolumab ve sadece cerrahi tedavi) (p=0.43)
RAMPART	- $\geq$ 3 Leibovich skoru -Yüksek riskli tüm hastalar -Randomize seçilmiş intermediate risk hastalar (kohortun %25'i)	Durvalumab Durvalumab + Tremelimumab	Çalışma devam ediyor.
LITESPARK-022	-Intermediate-yüksek riskli hastalar -pT2, G4 veya sarcomatoid, N0, M0 -pT3, herhangi bir G, N0, M0 -Yüksek risk RHK -pT4, herhangi bir G, N0, M0 -herhangi bir T, herhangi bir G, N1, M0 -M1 (nefektomi sonrası bir yıl içinde hastalık kanıtı yok)	Belzutifan + Pembrolizumab	Çalışma devam ediyor.
Checkmate 914	-pT2a, G3-4, N0, M0 - $\geq$ pT2b, herhangi bir G, N0, M0 -herhangi bir T, herhangi bir G, N1, M0	Nivolumab + Ipilimumab	DFS 109.3 ay
KEYNOTE-426	-RHK (clear cell komponent ile veya sarkomatoid komponent olmaksızın) -Lokal ileri veya metastatik hastalık	Pembrolizumab + Axitinib vs Sunitinib	Çalışma devam ediyor.
DFS: Hastalıklı sağkalım			

Zorluklar ve gelecekteki öneriler

RHK, geleneksel kemoterapi ve radyasyona karşı direnci ile karakterize edilen yaygın bir böbrek kanseri türüdür. Cerrahi rezeksiyon lokalize RHK için birincil tedavi olmaya devam etmektedir, ancak hastaların önemli bir kısmı nüks yaşamaktadır. Adjuvan ve neoadjuvan tedaviler, mikrometastatik hastalığı hedefleyerek ve cerrahi etkinliği artırarak sonuçları iyileştirmeyi amaçlamaktadır.

RHK'ların tedavi stratejileri arasında yer alan neoadjuvan tedavi seçeneklerinin cerrahi ile birlikte faydaları ve etkinliği günümüzde de tartışılmaya devam etmektedir. Bu ajanlar metastatik hastalıkta açıkça ortalama sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri üzerine faydalar göstermiştir ve teoride lokalize hastalıkta da fayda göstermesi beklenmektedir. Ancak güncel randomize prospektif çalışmalar ve üroonkoloji kılavuzları incelendiğinde neoadjuvan tedavilerin etkinliği henüz tam olarak gösterilememiştir (22,23).

Klinik tedavi stratejileri neoadjuvan dönemde kontrol noktası inhibitörü immünoterapileri + TKI'ya, ardından cerrahi rezeksiyona ve ardından adjuvan süreçte kontrol noktası inhibitörü immünoterapileri tedavisine evrilmektedir. Klinik sonuçlar, cerrahi sonuçlarla birlikte daha fazla ilgiyle değerlendirilmekte ve perioperatif alandaki birkaç büyük randomize klinik çalışmadan elde edilen verilerin sonuçları beklenmektedir. Kuşkusuz, tedavi paradigmarımız değişecektir ancak hasta seçimi, zamanlama, ajan seçimi ve diğer klinik faktörler henüz netleştirilememiştir. Bekleyen çalışmaların sonuçlanmasıyla birlikte, perioperatif tedavi stratejimizin daha net olacağını ve daha agresif tedavi seçenekleri için hasta seçiminin optimize edileceğini umuyoruz.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin [Internet]. 2023 Jan [cited 2024 Sep 9];73(1):17–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36633525/>
2. Global Cancer Observatory. International Agency... - Google Akademik [Internet]. [cited 2024 Sep 9]. Available

from: [https://scholar.google.com/scholar?q=+Global+Cancer+Observatory+International+Agency+for+Research+on+Cancer+World+Health+Organization+Available+at+https://gco.iarc.fr/+\(Accessed+March+1,+2024+\)](https://scholar.google.com/scholar?q=+Global+Cancer+Observatory+International+Agency+for+Research+on+Cancer+World+Health+Organization+Available+at+https://gco.iarc.fr/+(Accessed+March+1,+2024+)).

3. The changing natural history of renal cell carcinoma - PubMed [Internet]. [cited 2024 Sep 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11586189/>
4. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. J Natl Cancer Inst [Internet]. 2006 Sep 20 [cited 2024 Sep 9];98(18):1331–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16985252/>
5. Borregales LD, Adibi M, Thomas AZ, Wood CG, Karam JA. The role of neoadjuvant therapy in the management of locally advanced renal cell carcinoma. Ther Adv Urol [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 Sep 9];8(2):130–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27034725/>
6. Westerman ME, Shapiro DD, Wood CG, Karam JA. Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. Urol Clin North Am [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Sep 9];47(3):329–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32600535/>
7. Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, Wallen EM, Nielsen ME, Grigson G, et al. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. J Clin Oncol [Internet]. 2010 Mar 20 [cited 2024 Sep 9];28(9):1502–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20159822/>
8. Hatiboglu G, Hohenfellner M, Arslan A, Hadaschik B, Teber D, Radtke JP, et al. Effective downsizing but enhanced intratumoral heterogeneity following neoadjuvant sorafenib in patients with non-metastatic renal cell carcinoma. Langenbecks Arch Surg [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 Sep 9];402(4):637–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28012035/>
9. Karam JA, Devine CE, Urbauer DL, Lozano M, Maity T, Ahrar K, et al. Phase 2 trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. Eur Urol [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2024 Sep 9];66(5):874–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24560330/>
10. Lebacle C, Bensalah K, Bernhard JC, Albiges L, Laguerre B, Gross-Goupil M, et al. Evaluation of axitinib to downstage cT2a renal tumours and allow partial nephrectomy: a phase II study. BJU Int [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Sep 9];123(5):804–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30288884/>
11. Rini BI, Plimack ER, Takagi T, Elson P, Wood LS, Dreicer R, et al. A Phase II Study of Pazopanib in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma to Optimize Preservation of Renal Parenchyma. J Urol [Internet]. 2015 [cited 2024 Sep 9];194(2):297–303. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25813447/>
12. Powles T, Sarwar N, Stockdale A, Sarker SJ, Boleti E, Protheroe A, et al. Safety and Efficacy of Pazopanib Therapy Prior to Planned Nephrectomy in Metastatic Clear Cell

- Renal Cancer. JAMA Oncol [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2024 Sep 9];2(10):1303–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27254750/>
13. Bilen MA, Liu Y, Nazha B, Brown JT, Osunkoya AO, Williams S, et al. Phase 2 study of neoadjuvant cabozantinib in patients with locally advanced non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2022 Feb 20;40(6_suppl):340–340.
 14. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Sielbels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med [Internet]. 2007 Jan 11 [cited 2024 Sep 9];356(2):125–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17215530/>
 15. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med [Internet]. 2007 Jan 11 [cited 2024 Sep 9];356(2):115–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17215529/>
 16. Karam JA, Devine CE, Urbauer DL, Lozano M, Maity T, Ahrar K, et al. Phase 2 trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. Eur Urol [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2024 Sep 9];66(5):874–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24560330/>
 17. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med [Internet]. 2013 Aug 22 [cited 2024 Sep 9];369(8):722–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23964934/>
 18. Rini BI, Plimack ER, Takagi T, Elson P, Wood LS, Dreicer R, et al. A Phase II Study of Pazopanib in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma to Optimize Preservation of Renal Parenchyma. J Urol [Internet]. 2015 [cited 2024 Sep 9];194(2):297–303. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25813447/>
 19. Rini BI. Sorafenib. Expert Opin Pharmacother [Internet]. 2006 Mar [cited 2024 Sep 9];7(4):453–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16503817/>
 20. Survival Rates for Kidney Cancer | American Cancer Society [Internet]. [cited 2024 Sep 9]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/kidney-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
 21. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. N Engl J Med [Internet]. 2016 Dec 8 [cited 2024 Sep 9];375(23):2246–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718781/>
 22. Siddiqi R, Riaz I Bin, Islam M, Sipra QUAR, Ryu AJ, Raina A, et al. Adjuvant therapy in high-risk renal cell cancer: A systematic review and cumulative meta-analysis. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.708 [Internet]. 2020 Feb 19 [cited 2024 Sep 9];38(6_suppl):708–708. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.708
 23. Botrel TEA, Clark O, Bretas FFH, Sadi M V., Ferreira U, Paladini L, et al. Efficacy of adjuvant vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) tyrosine kinase inhibitors (VEGFRi) in renal cell carcinoma (RCC): A systematic review and meta-analysis. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.680 [Internet]. 2020 Feb 19 [cited 2024 Sep 9];38(6_suppl):680–680. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.680

Parsiyel Nefrektomi'de Lazer Kullanımı

Ahmet Koşargelir¹, Ubeyd Sungur¹, Alper Bitkin¹

¹ SBU Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Giriş

Renal hücreli karsinom (RCC), tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturan en sık görülen karsinomlardan biridir [1]. Genel olarak, son yirmi yılda hem Dünya çapında hem de Avrupa'da insidansta yıllık yaklaşık %2'lik bir artış olmuştur [2]. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi gibi tanı araçlarındaki değişiklikler nedeniyle organa sınırlı tümörlere kayma daha fazla gözlenmiştir [3]. Son kılavuzlar, 7 cm'den küçük tüm tümörlerde nefron koruyucu cerrahinin mümkün olduğunca yapılması gerektiğine işaret etmektedir [4]. Nefron koruyucu cerrahide en yaygın güncel teknik, tümör eksizyonu sırasında parankimal kanamayı en aza indirmek için renal hiler damarların klemplenmesini içerir [5]. Parsiyel nefrektomi (PN), deneyimli bir cerrah için bile zor olduğundan, çok kritik bir zaman dilimindeki cerrahi adımlar sıcak iskemik zamanı yükseltir [6]. Böbrek hasarı sıcak iskemi ile orantılıdır [7]. Bu nedenle, sıcak iskemi zamanını azaltmak veya ortadan kaldırmak için; selektif renal arter klemplemesi, selektif renal parankimal klempleme, lazer destekli parsiyel nefrektomi, radyo frekans destekli parsiyel nefrektomi, hidrojet

destekli parsiyel nefrektomi ve sıralı önceden yerleştirilmiş sütür renorafisi dahil olmak üzere farklı cerrahi teknikler ortaya çıkmıştır [8]. Son yıllarda teknolojinin gelişmesiyle parsiyel nefrektomide lazer kullanımı da ön plana çıkmaktadır. Günümüze kadar parsiyel nefrektomide CO₂ lazer, diode lazer, holmium:YAG lazer, thulium lazer ve potassium-titanyl-phosphate (KTP) lazer olmak üzere 6 farklı lazer teknolojisi kullanılmıştır.

CO₂ Lazer

Parsiyel nefrektomide lazer teknolojisi ilk olarak 1982 yılında Barzilai ve arkadaşları ile 1985 yılında Rosemberg S.K. tarafından CO₂ lazer kullanılarak yapılmış ve benzer sonuçlar yayınlamıştır. Her iki çalışma karbondioksit (CO₂) lazer ile açık cerrahi ve renal arter klemplenerek yapılmıştı. Bu yöntemin kanama miktarını ve hemostaz zamanını kısalttığı, kalan böbrek dokusunda fonksiyonu koruyabildiği saptanmıştır [9,10]. CO₂ lazer doku penetrasyonun da etkisinin az olması (<1 mm) nedeniyle renal parankim eksizyonundan çok, küçük damarların ablasyonunda kullanılabilir [11].

Neodymium-doped yttrium aluminum garnet (Nd:YAG) lazer

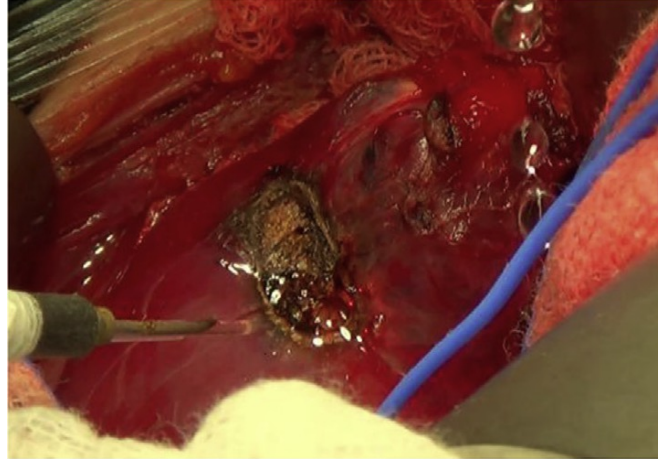
1986 yılında Malloy ve arkadaşları 3'ü izole üst kaliks yerleşimli TCC'li hastaya öncelikle Neodymium-doped yttrium aluminum garnet (Nd:YAG) lazer kullanılarak önce tedavi, ardından PN ve 3 RCC tanılı hastaya yine Nd:YAG lazer ile PN uyguladı. Ortalama 14.1 aylık takipte rekürrens saptanmadı [12]. Nd:YAG ilk defa laparoskopik olarak 1998 yılında Janetscheck ve arkadaşları tarafından klemplenmemiş böbrekte 7 PN vakasında argon ışını koagülatörü ile kısmen kullanıldı. Ancak bipolar koagülasyona göre etkisiz bulundu.[13] Günümüzde Nd: YAG lazerin 10 cm'e varan penetrasyon derinlikleri olması nedeniyle artık böbrek cerrahisi için uygun görülmemektedir. [14]

Holmium:YAG lazer (Ho:YAG)

Taş cerrahisinde kullanımıyla bilinen Ho:YAG (Holmium:YAG) lazer de PN cerrahisinde kapsamlı şekilde araştırıldı. 2002 yılında Lotan ve arkadaşları Ho:YAG lazeri kompleks kist, 8 yaşındaki bir erkek çocukta dubleks bir sistemde non-fonksiyone bir alt pol ve bir RCC vakasında pedikül klemplemeden klinik kullanımını tanımladılar (15). Daha sonra 2004 yılında yine aynı grup, Ho: YAG lazer kullanarak 60 atım/saniyede 0.2 joule ayarı ile beş domuzda alt polde 5 sağ ve 5 sol olmak üzere 10 adet transperitoneal LPN gerçekleştirdi. Kan kaybı tüm vakalarda 50 mL'den azdı. Vakaların ikisinde ekstrevasiyon kaydedildi. Ho:YAG lazerde rezeksiyon esnasında batın içinde duman birikimi ve optiğe kan bulaşı nedeniyle görüntünün bozulması dezavantajları olarak bildirildi. [16]

Thulium Lazer

Parsiyel nefrektomide kullanılan lazerlerden diğeri thulium lazerdir. 2008 yılında Gruschwitz ve arkadaşları yaşlılığı ya da fiziksel kısıtlılığı olan 5 hastada Thulium lazer ile renal pedikül klemplenmeden açık parsiyel nefrektomi gerçekleştirdi. 1,5mm'lik



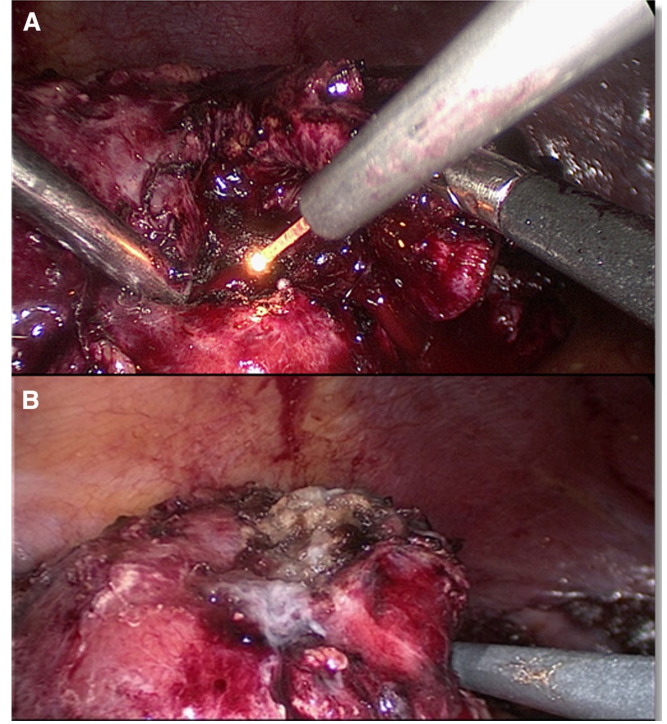
Resim 1. Thulium lazer ile tümör eksizyonu. (Yunanto et al. Urology Case Reports 19-2018)

bir damar çapına kadar verimli ve güvenli vasküler koagülasyonunun mümkün olduğunu kanamanın olmadığını belirttiler.[17] 2013 yılında Sciarra ve arkadaşları, dalga boyu 2,013 nm ve 0,5 mm derinliğinde Thulium lazer kullanarak 70 yaşının üstünde ortalama tümör boyutu 4 cm çapında 7'si açık 3'ü Laparoskopik parsiyel nefrektomi (LPN) yaptığı prospektif çalışmayı yayınladı. İlk üç vaka (2 açık, 1 laparoskopik) dışında renal arter klemplenmedi. Tüm vakalarda 40 mL'den az kan kaybı bildirildi. Su irrigasyonunun tümörün hassas bir şekilde diseksiyonuna izin verdiği düşünüldü. [18] Yine aynı yıl Thomas ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada Thulium lazer ile renal pedikül klempsiz, ortalama tümör çapı 2,8 cm, ortalama PADUA skoru 6,8 cm, ortalama 341 mL kanama ile 15 hastalık LPN serisi yayınladı. Bu çalışmada Thulium lazerin 1,5 ila 2,0 mm arasındaki küçük damarları kapatma yeteneğine sahip olduğu ancak daha büyük kesilen damarlar ve toplayıcı sistem açıklıklarında sütür tamiri yapıldığı vurgulandı. [19]

Diode lazer

Diode lazer de parsiyel nefrektomide kullanılan lazerlerden biridir.2011 yılında Khoder ve arkadaşları diode lazer ile 75-45 W güç ayarında 13 hastada (5 açık, 8 Laparoksopik) 10'u klempsiz, (1 açık, 2 laparoskopik klempsi) eksizyonda lazer, Sonosurg ve

monopolar makas kullanılıp PN uygulanarak karşılaştırıldı. Lazer yardımcı LPN'de ortalama 170 ml kanama saptanırken, LPN'de 245 ml ve açık PN'de 425 ml olarak saptandı.[20] 2013 yılında Loertzer ve arkadaşları ortalama çapı 32 mm olan, egzofitik, R.E.N.A.L nefrometri skoru <9 olan 11 hastaya diode lazer ile klempsiz LPN uyguladı. Tümörler en az 2 mm lik güvenli sınırla eksize edildi. Ortalama 75 mL kan kaybı izlenen çalışmada diode lazer 2013 nm dalga boyu ile nispeten sığ bir penetrasyon derinliği (0.5 mm) sağlanarak rezeksiyon 30 W, koagülasyon 15 W gücünde uygulandı. [21] 2014 yılında Knezevic ve arkadaşları ortalama çapı 3 cm olan 17 hasta-da (2'si klempsiz) LPN uyguladı. Ortalama 70 mL kan kaybı ve ortalama 16 dakika (9-20) sıcak iskemi zamanı bildirildi. Bu çalışmada lazerlerin dokuyu aynı anda keserken koagülasyon yeteneği, kan kaybını en aza indirmesi ve iyileşmeyi zorlaştırabilen dikiş atma veya klipsleme gibi ek müdahalelere olan ihtiyacı azaltması vurgulandı. [22] 2015 yılında Zhou ve arkadaşları ortalama çapı 2,5 cm olan egzofitik tümörlere segmental renal arter klempini uygulayarak 980 nm dalga boyu 150 W güç ayarında diyet lazer ile 5 LPN vakası yayınladı. Ortalama 60 mL kan kaybı ile tüm vakalarda negatif cerrahi sınır ve başarılı hemostaz bildirildi. [23] 2018 yılında Drerup ve arkadaşları ortalama 19 mm çaplı egzofitik tümör bulunan 29 hastalık retrospektif LPN serisini yayınladı. 1318 nm dalga boyunda 45-65 W güç ayarında diode lazer kullanılarak yetersiz koagülasyon nedeniyle 12 dakika hiler klempili yapılan bir vaka dışında 28 vakada klempsiz LPN uygulandı. Çalışmanın dikkat çekici yanını 7 hastada lazer koagülasyonu sonrası tümör tabanında oluşan karbonlaşma nedeniyle cerrahi sınır belirsizliği (Rx) oluşturdu. Yazarlar bunu aşırı duman oluşmasının tümör kapsülünün tanımlanmasındaki zorluğa neden olmasına bağladı. [24] 2022 yılında Andrade ve arkadaşları 12 domuz kullanarak geleneksel LPN ile diode lazer yardımcı klempsiz LPN'yi diode lazerin güç ve dalga boyu aralığını da gruplandırarak karşılaştırdığı randomize kontrollü çalışmayı yayınladı. Bu çalışmada 980 nm dalga boyu, 15 W güç ayarlı diyet lazer daha az ka-



Resim 2. A, Tümörün lazerle enükleasyonu. B, 1318 nm diyet lazerle enükleasyon ve koagülasyondan sonra tümör yatağı (Drerup et al. BMC Urology (2018) 18:99)

nama, daha kısa ameliyat süresi ve daha iyi postop böbrek fonksiyonu iyileşmesine sahip olduğu gösterilerek klempsiz parsiyel nefrektominin klinik öncesi optimizasyonu, enerji dağılımını kontrol etme ve çevre dokulara termal hasarı en aza indirme potansiyeli vurgulandı. [25]

Potassium-titanyl-phosphate (KTP) Lazer (GreenLight)

Üroloji'de BPH cerrahisinde kullanılan Potassium-titanyl-phosphate (KTP) Lazer (GreenLight) de parsiyel nefrektomide kullanılan lazerlerden biridir. 2016 yılında Rioja ve arkadaşları 30 domuzu 1/1 randomize ederek 120 W güç ayarlı KTP lazer yardımcı klempsiz LPN ile klempili geleneksel laparoskopik parsiyel nefrektomi (G-LPN)'yi karşılaştırdı. Yapay olarak önceden sağ nefrektomi uygulanmış 30 sol soliter böbrekli domuza (10 üst pol, 10 interpolar, 10 alt pol) toplayıcı sisteme yakın olarak tümör modeli yerleştirildi. Tüm vakalarda rezeksiyon toplayıcı sisteme ulaştı ve G-LPN grubunun tamamında, KTP

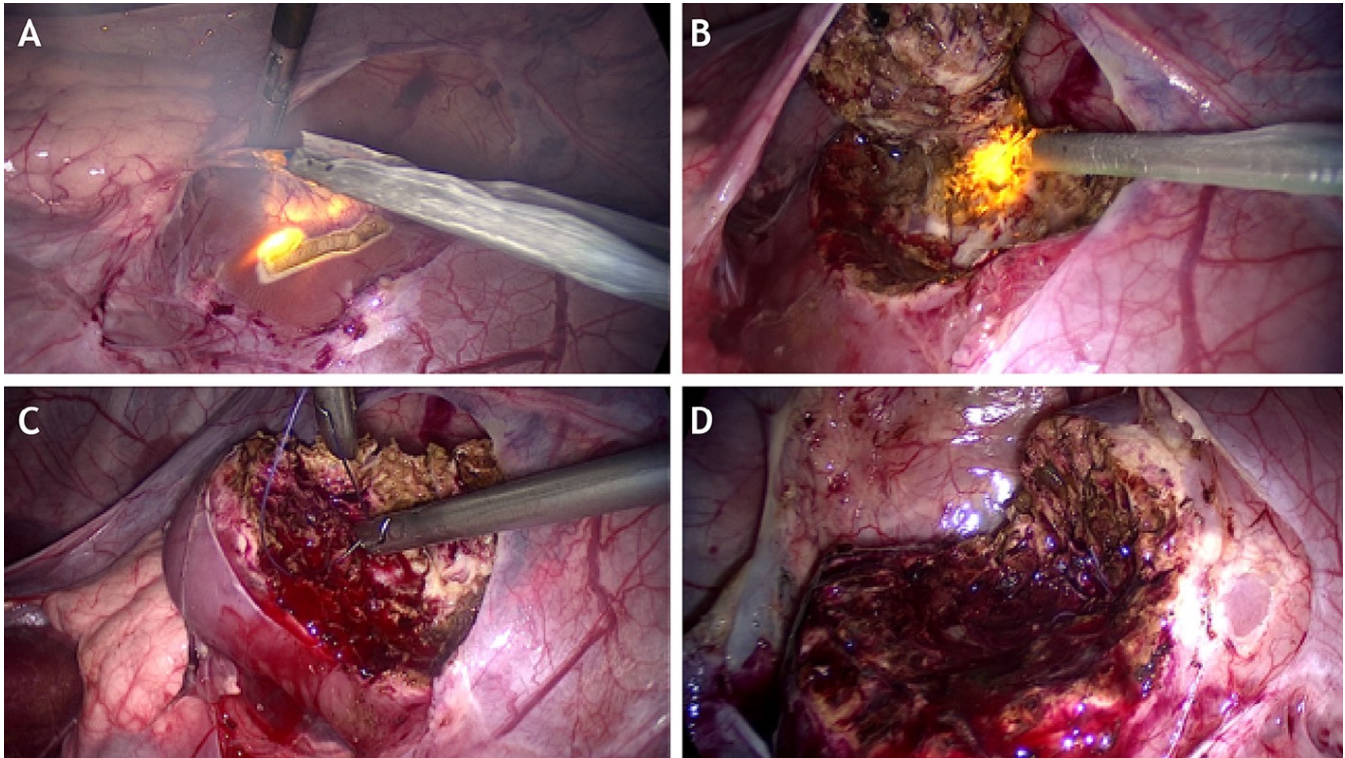
lazer grubunun %50'sinden azında toplayıcı sisteme suture ile onarım yapıldı. Postop 6 haftaya kadar yapılan takiplerde hematokrit düşüşü KTP Lazer grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. KTP lazer grubunda G-LPN'ye göre postop 1. günde serum kreatinin yükselişi anlamlı olarak daha yüksek izlendi. Çalışmadaki dikkat çekici bir diğer bulgu da KTP-LPN grubunda cerrahi sonrası peritoneal yapışıklıklar G-LPN'ye göre anlamlı derecede daha fazla olmasıydı.[26] 2022 yılında Zhang ve arkadaşları ortalama çapı 3 cm, R.E.N.A.L. nefrometri skoru ortalama 4,9 olan 15 hastada 80-100 W güç ayarında KTP lazer yardımlı klempsiz LPN serisini yayınladı. Postop hiçbir hastada cerrahi sınır pozitifliği veya postoperatif lokal nüks saptanmadığı, preoperatif ve postoperatif serum kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. [27]

Bunların dışında PN'de lazerleri birbirleriyle karşılaştırıldığı çalışma da yapıldı. 2021 yılında Zywicka ve arkadaşları 12 domuzda böbrek üst polde 1.5 cm lik alana klempsiz lazer yardımlı Açık PN yaparak

1940 nm dalga boyu 23,5 W güç ayarında Thulium lazer ile 1470 nm dalga boyu 50 W güç ayarında diode lazeri karşılaştırdı. Çalışmada tüm vakalarda kan kaybı 50 mL'den azdı. Hemogloblin absorpsiyonuna karşılık gelen dalga boylarında çalışan lazerlerin, ekstrasvaze kan işlevlerini bozduğundan böbrek cerrahisi için en uygun seçim olmadığı, PN sırasında en iyi hemostatik etkinin, lazer dalga boyunun su tarafından emilen aralığa (1300-2100 nm) karşılık geldiği zaman elde edildiği görüldü. Çalışmada postop 7. ve 14. Günde termal hasar boyutları da karşılaştırıldı. Diode lazer Thulium lazere göre daha geniş ve derin termal hasar üretti. [28]

Sonuç

Lazer teknolojisinin parsiyel nefrektomide kullanımı, özellikle böbrek tümörlerinin tedavisi için ürolojik cerrahide önemli bir ilerleme olarak ortaya çıkmıştır. Bu teknik, tümör dokularının eksizyonu sırasında böbrek fonksiyonunu korumada kritik öneme sahip olan hassas rezeksiyon ve etkili hemostaz



Resim 3. Potasyum-titanil-fosfat lazer laparoskopik parsiyel nefrektomi (KTP-LPN): (A) KTP-LPN'nin başlatılması, (B) toplayıcı sistemin açılması (mavi ok), (B) (C) toplayıcı sistemin dikilmesi ve (D) nihai sonuç. (Rioja Jet al. Urology. 2017, 99)

sağlama yeteneği ile karakterizedir. CO2 lazer hassas rezeksiyon için yeterince efektif olmaması nedeniyle geçmişteki birkaç çalışma sonrasında kullanılmamasına neden olmuştur. [9] Nd:YAG lazer dokulara derin olarak penetre olmakta ve renal hasar riskini arttırması sebebiyle böbrek cerrahisinde uygun görülmemektedir. [12] Ho:YAG lazer Üroloji'de sık kullanılmasına rağmen PN'de hassas rezeksiyon ve hemostaza rağmen fazla duman oluşturmaları ve rezeksiyon esnasında kameraya fazla miktarda kan sıçratması gibi dezavantajları bulunmaktadır.[14] Diode Lazer, Thulium ve KTP lazerin PN'de hassas rezeksiyon ve etkili hemostaz gerçekleştirdiği çalışmalarda ortaya konmuştur. Ancak yine de doku karbonizasyonu ve laparoskopik vakalarda duman oluşumu ve optiğe kan sıçraması gibi dezavantajları bulunmaktadır.

Avantajlarına rağmen, nefrektomide lazer teknolojisinin benimsenmesi zorluklar içermektedir. Lazer tekniklerinde deneyim kazanma ile ilişkili öğrenme eğrisi uzun olabilir ve cerrahın deneyimine, kullanılan belirli lazer sistemine bağlı olarak sonuçlarda değişkenlik olabilir.

Özetle, parsiyel nefrektomide lazer kullanımı, ürolojik cerrahide önemli bir ilerlemeyi temsil eder ve iskemi süresinin azaltılması, hemostazın artırılması ve ameliyat sonrası sonuçların iyileştirilmesi gibi bir çok fayda sunar. Lazer destekli teknikleri destekleyen kanıtlar topluluğu büyümeye devam ettikçe, bu yöntemlerin böbrek tümörlerinin yönetiminde giderek yaygınlaşması muhtemeldir. Lazer destekli tekniklerin etkili olduğu gösterilmiş olsa da, geleneksel yöntemlere kıyasla uzun vadeli onkolojik sonuçları belirlemek için daha fazla karşılaştırmalı çalışmaya hala ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg*. 2004;93:88–96
2. Bukavina, L., et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update. *EurUrol*, 2022. 82: 529.
3. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, et al. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. *J Urol*. 2012;187:48–53.
4. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *EurUrol*. 2012;61:972–93.
5. *Urology*. 2017 Jan;99:128-129. doi: 10.1016/j.urology.2016.03.047. Epub 2016 Nov 2.
6. Muramaki M, Miyake H, Sakai I, Fujisawa M. Prognostic factors influencing postoperative development of chronic kidney disease in patients with small renal tumors who under went partial nephrectomy. *CurrUrol*. 2012;6:129–35.
7. Porpiglia F, Fiori C, Bertolo R, et al: The effects of warm ischaemia time on renal function after laparoscopic partial nephrectomy in patients with normal contralateral kidney. *World J Urol* 2011, 30:257–63
8. Hou W, Ji Z. Achieving zero ischemia in minimally invasive partial nephrectomy surgery. *Int J Surg*. 2015;18:48–54.
9. Barzilay B, Lijovetzky G, Shapiro A, et al. The clinical use of CO2 laser beam in the surgery of kidney parenchyma. *Lasers Surg Med* 1982; 2: 81–87
10. Rosemberg SK. Clinical experience with carbon dioxide laser in renal surgery. *Urology* 1985;
11. Kyriazis I, Ozsoy M, Kallidonis P, et al. Current evidence on lasers in laparoscopy: partial nephrectomy. *World J Urol* 2015; 33: 589-594.
12. Malloy TR, Schultz RE, et al. Renal preservation utilizing neodymium:YAG laser. *Urology* 1986; 27: 99–103.
13. Janetschek G. Et al. Laparoscopic nephron sparing surgery for small renal cell carcinoma, *J. Urology* 1998 Apr;159(4):1152-5.
14. Teichmann HO, Herrmann TR, Bach T: Technical aspects of lasers in urology. *World J Urol* 2007, 25(3):221–5.
15. Lotan Y, Gettman MT, Ogan K, et al. Clinical use of the holmium: YAG laser in laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol* 2002; 16: 289–292.
16. Lotan Y, Gettman MT, Lindberget G, et al: Laparoscopic partial nephrectomy using holmium laser in a porcine model. *JSLs*. 2004 Jan-Mar;8(1):51-5.
17. Gruschwitz T., et al. Laser-supported partial nephrectomy for renal cell carcinoma, *Urology* 2008 Feb;71(2):334-6.
18. Sciarra A, Von Heland M, Minisola F, et al. Thulium laser supported nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. *J Urol* 2013; 190: 698–701.
19. Thomas AZ, Smyth L, Hennessey D, et al. Zero ischemia laparoscopic partial thulium laser nephrectomy. *J Endourol* 2013; 27: 1366–1370.
20. Khoder WY, Sroka R, Hennig G et al. The 1,318-nm diode laser supported partial nephrectomy in laparoscopic and open surgery: preliminary results of a prospective feasibility study. *Lasers Med Sci* 2011; 26: 689–697.
21. Loertzer H, Strauss A, Ringert RH, et al. Laser- supported partial laparoscopic nephrectomy for renal cell carcinoma with out ischaemia time. *BMC Urol* 2013; 13: 31.
22. Knezevic N, Kulis T, et al. Laparoscopic partial nephrectomy with diode laser: a promising technique, *Photomed Laser Surg*. 2014 Feb;32(2):101-5.

23. Zhou XF, Ding ZS, et al. Laparoscopic Partial Nephrectomy by Diode Laser with Highly Selective Clamping of Segmental Renal Arterial, Chin Med J (Engl). 2015 Aug 20;128(16):2262-4.
24. Drerup M, Magdy A, et al. Non-ischemic laparoscopic partial nephrectomy using 1318-nm diode laser for small exophytic renal tumors, BMC Urol 2018 Nov 9;18(1):99.
25. Andrade WS, Tang FHF, et al. Preclinical optimization of a diode laser-based clamp-free partial nephrectomy in a large animal model, Sci Rep. 2023 Jun 7;13(1):9237.
26. Rioja J, Morcillo E, et al. Laparoscopic Partial Nephrectomy With Potassium-titanyl-phosphate Laser Versus Conventional Laparoscopic Partial Nephrectomy: An Animal Randomized Controlled Trial, Urology. 2017 Jan;99:123-130.
27. Zhang XM, Xu JD, "Zero ischemia" laparoscopic partial nephrectomy by high-power GreenLight laser enucleation for renal carcinoma: A single-center experience, World J Clin Cases. 2022 Jun 16;10(17): 5646-5654.
28. Żywicka B, Bujok J, Usefulness of Thulium-Doped Fiber Laser and Diode Laser in Zero Ischemia Kidney Surgery-Comparative Study in Pig Model, Materials (Basel). 2021 Apr 16;14(8):2000.

Evre 1 Non Seminomlarda Risk Bazlı Tedavi Seçimi

Rasim Güzel¹, Orhan Koca¹

¹ Medistate Kavacık Hastanesi, İstanbul

Testis kanseri tüm kanserlerin %1-2'sini oluşturmakla beraber 15-40 yaş arası sağlıklı erkeklerde en sık görülen kanserdir (1, 2). İnsidansı yüz binde 4-8 olarak rapor edilmiştir (1). Birçok kanser gibi son elli yılda insidansında artış gözlenmiştir. Testis kanseri etyolojisinde, daha çok üreme çağındaki erkeklerde görülmesi sebebiyle, intrauterin yüksek östrojen seviyesinin katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (3). Testis kanserlerinin %90-95'ini germ hücreli tümörler (GHT) oluşturmaktadır. Germ hücreli tümörler, seminom ve seminom dışı germ hücreli tümörler (SDGHT) olmak üzere iki ana alt grup altında sınıflandırılmaktadır.

Seminom dışı germ hücreli tümörler embriyonel karsinom, yolk salk tümör, koryokarsinom, teratom ve mikst tümörler olarak sıralanabilir. Mikst tiplerde en sık embriyonel karsinom (%50) ve seminom (%30-40) izlenir. Seminom ve SDGHT'lerin birlikte görüldüğü mikst germ hücreli tümörler SDGHT olarak tedavi edilirler.

Testis kanserinde gizli metastazlarını öngörmede bazı parametreler kullanılmaktadır. Bu parametrelerin sayısına göre risk oranları bildirilmektedir

(Tablo 1). Seminomlarda risk faktörü bulunmaması durumunda %6-12 olan gizli metastaz oranı; bir risk faktöründe %16'ya, iki risk faktörü varlığında ise %32'ye çıkmaktadır (4). Ancak bu risk oranlarının retrospektif çalışma meta analizleri ile ortaya konulduğu bilinmelidir (4). SDGHT'de evre bir hastalıkta %30 oranında gizli metastaz olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. SDGHT'de lenfovasküler invazyon (LVİ) gizli metastazları öngörmedeki en önemli parametredir (5). LVİ varlığında gizli metastaz riski %50 civarındadır.

Tablo 1: Testis kanserinde gizli metastatik hastalık için prognostik faktörler

Patolojik (Evre I için)

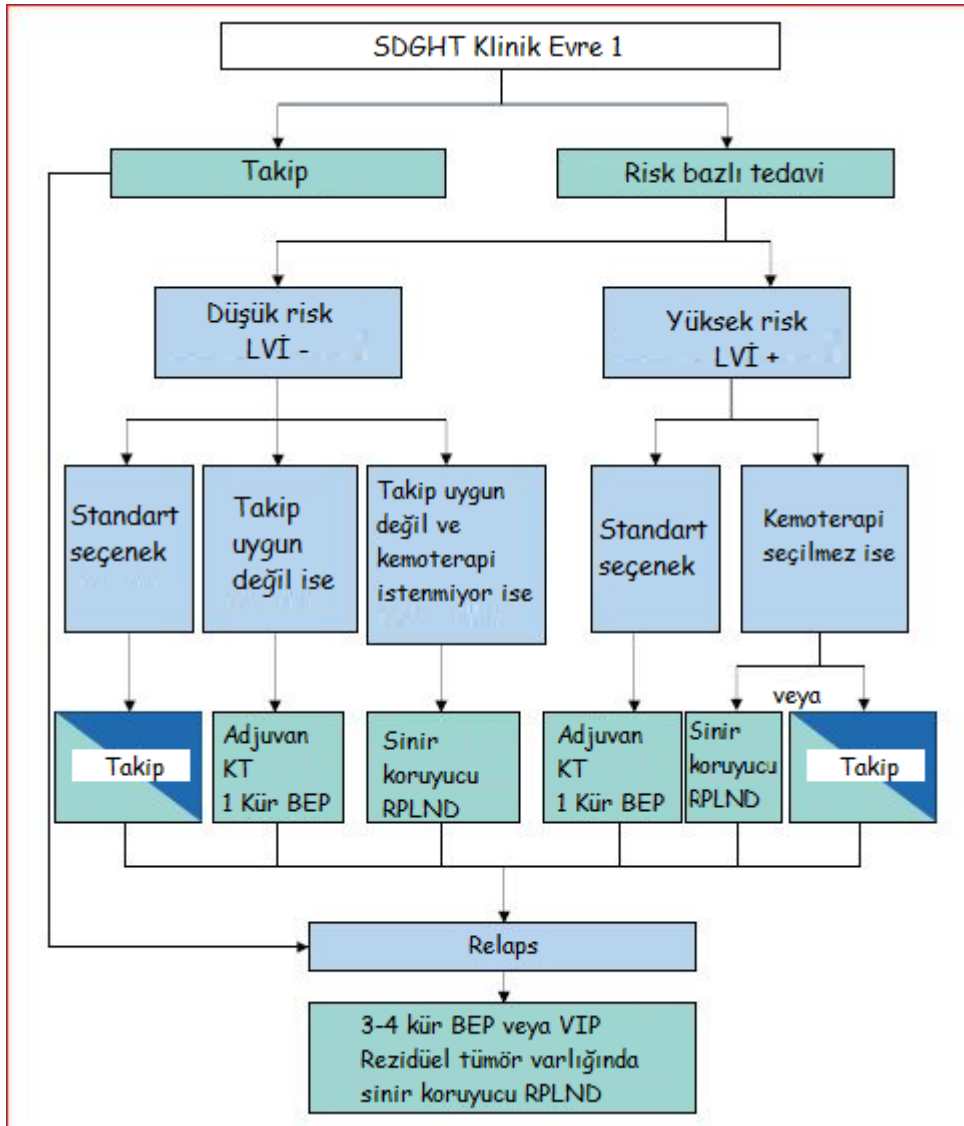
- * Histopatolojik tip
 - Seminom için
 - Tümör boyutu (> 4 cm)
 - Rete testise yayılım
 - Seminom-dışı için
 - Tümör içinde veya peri-tümöral vasküler/lenfatik yayılım

Tedavi

Testis kanseri düşünülen hastalarda testis ve kord elemanları inguinal kanalda internal halka seviyesinden bağlanarak ivedilikle çıkartılmalıdır. Bu durum tedavi, histolojik tanı ve evrelemede oldukça önemlidir. Lenfatik yolağı değiştireceğinden dolayı skrotal orşiektomi veya biyopsi yapılmamalıdır. Organ koruyucu cerrahiler bilateral veya soliter testiste tümör olması durumunda 2 cm'den küçük kitlelerde, testise sınırlı ve rete testis tutulumu yok ise düşünülebilir. Kalan testis dokusundan alınan biyopsilerde in situ tümör açısından 20 Gy RT uygulanmasının tedavinin bir parçası olduğu unutulmamalıdır. Risk faktörü (atrofik testis, inmemiş testis

öyküsü, hipospermatogenez) veya karşı testiste tümör şüphesi olanlarda biyopsi düşünülmelidir.

SDGHT'lerin üçte biri evre 1 hastalıktır. Evre 1 hastalıkta %30 oranında gizli metastaz olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. SDGHT'de LVİ gizli metastazları öngörmedeki en önemli parametredir (5). LVİ varlığında gizli metastaz riski %50 civarındadır. Bununla birlikte, görüntülemeye metastaz olmasa bile, evre SDGHT'de tekrarlama oranı, risk faktörlerinden bağımsız olarak %20 ila %30 arasında değişmektedir (6). Relapsların büyük çoğunluğunun (>%90) ilk iki yıl içerisinde olacağı bilinmelidir. Risk faktörünün yokluğunda bile %20'lere varan nüks oranları akılda tutulmalıdır. Bu değerlerin bi-



Resim 1. Seminom dışı germ hücreli tümörlerde, Evre 1 hastalıkta tedavi algoritması (EAU Kılavuzu 2024)

linmesi riske göre tedavi planlamasında hasta ve hekim açısından önem arz etmektedir.

LVI olmayan hastalara, tedavisiz yakın takip önerilir. Buna uygun olmayan hastalara primer KT (1 kür BEP) veya sinir koruyucu RPLND önerilir (7). LVI varlığında ise 1 kür BEP ilk sırada önerilmektedir (7). Alternatif olarak sinir koruyucu RPLND önerilebilir. Primer KT sonrası uzun dönem takiplerde nüks oranı yaklaşık %2 olarak bildirilmiştir. Primer RPLND yapılmış ve Evre 2 olduğu raporlandırılmış hastalara KT tedavisinin gerekliliği akılda tutulmalıdır. RPLND sonrası retroperitonda tümörü olmayan hastalarda uzak organ metastazının olabileceği bilinmeli ve bu açıdan hasta takip edilmelidir (5).

Evre I olarak raporlanan ve serum tümör markerları yüksek olan hastalarda retroperitonda gizli metastaz oranı %90'ları bulmaktadır. Bu nedenle serum tümör markerları yüksek olan evre 1 SDGHT'lere primer KT önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ilıc D, Misso ML. Screening for testicular cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16;(2):CD007853.
2. Shanmugalingam T, Soultati A, Chowdhury S, Rudman S, Van Hemelrijck M. Global incidence and outcome of testicular cancer. Clin Epidemiol. 2013 Oct 17;5:417-27.
3. Horwich A, Shipley J, Huddart R. Testicular germ-cell cancer. Lancet. 2006 Mar 4;367(9512):754-65.
4. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, von der Maase H. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J Clin Oncol. 2002 Nov 15;20(22):4448-52.
5. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Kroke S, Sparwasser C, Schulze H, Heidenreich A, de Riese W, Loy V, Biederhoff E, Wittekind C, Fimmers R, Hartmann M; German Testicular Cancer Study Group. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. J Clin Oncol. 2003 Apr 15;21(8):1505-12.
6. Winter C, Hiester A. Treatment of clinical stage I non-seminoma. Asian J Urol. 2021 Apr;8(2):161-169.
7. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP; European Association of Urology. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. Eur Urol. 2011 Aug;60(2):304-19.

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINLARI

1. Üriner Sistem Tas Hastalığının Tedavisi
2. Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi
3. Mesane Kanseri Güncelleme
4. Böbrek Kanseri Güncelleme
5. Testis Kanseri Güncelleme
6. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı
7. Uretra Darlıklarına Yaklaşım
8. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı
9. Güncel Üroloji
10. Robotik Üroloji Güncelleme
11. Pratik Ürodinami
12. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı 2.Baskı
13. Tıp Hukuku
14. Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi
15. Çocuk Ürolojisi Güncelleme
16. Ürolojide Lazer Kullanımı
17. Üroonkoloji El Kitabı
18. Güncel Üroloji 2.Baskı
19. Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri
20. Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası
21. Üroonkoloji Operatif Atlas
22. Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri
23. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı
24. Ürolojik Aciller
25. Güncel Üroloji Genişletilmiş ve Güncellenmiş 3. Baskı
26. Kadın Mesane Çıkış Obstruksiyonu: Teshis ve Tedavi
27. Avrupa Üroloji Dernegi (EAU) Kılavuzları 2022 baskısı
28. Prematür Ejakülasyon Kontrol ve Takip Algoritmi
29. Sorularla AAM ve Fesoterodin Tedavisi Hakkında Bilinmesi Gerekenler
30. Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri
31. Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler
32. Mesane Kanseri İntravezikal Tedaviler
33. Lokal İleri Evre Prostat Kanseri
34. Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi
35. Prostat Kanseri Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biyopsi Kılavuzu
36. Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Fitoterapi
37. Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek Infertilitesindeki Yeri
38. Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?
39. Sorularla AAM Tedavisinde Oksibutinin Transdermal Flaster
40. Multiparametrik MRG/TRUS Füzyon Biyopsi Cihazları
41. Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi
42. Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseröz Lezyonlar
43. Tribulus Terrestris (TT)'in Eretil disfonksiyon Tedavisinde Kullanımı
44. Üroloji Pratiginde Florokinolonların Kullanım Endikasyonları, Yan Etkileri ve Riskleri (TÜD-2019)
45. Sorularla Eretil Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde Intrakavernozal Prostaglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi
46. Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu
47. Nitrofurantoin: Eski Aktör Yeni Rol
48. Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler
49. Üroloji Pratiginde Fosfomisin Güncel Durumu (TÜD-2020)
50. Videolar Esliginde Uretra Darlığı Cerrahi Tedavileri
51. Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Tamamlayıcı Tıp Ürünlerinin Rolü
52. Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünü, Bugünü ve Yarını
53. BNO 1045'in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı
54. Rosgenyl Man'in Erkek Infertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi
55. Asistan Eğitimi ve Burs İmkanları Kılavuzu
56. Güncel Literatür Esliginde (2021-2022) Eretil Disfonksiyon Tedavisinde Tadalafil
57. Benign Prostat Hiperplazisi Nedenli Alt Üriner Sistem Semptomları Tedavisinde Tadalafil
58. Sorularla Tadalafil
59. Fercyte Liquid'in Erkek Infertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi
60. Cinsiyet Gelişim Bozuklukları
61. Renal Transplantasyon Cerrahisi
62. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı 2. Baskı
63. Nöroüroloji
64. Güncel Üroloji Genişletilmiş ve Güncellenmiş 4. Baskı

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ BÜLTENLERİ

KB Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni

Ürolojik Onkoloji Bülteni

Pediyatrik Üroloji Bülteni