



TC.

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM  
ARAŞTIRMA HASTANESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

Başkan ve Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Yüksel YILMAZ

**MESANE ÜROTELYAL KANSERİ NEDENİYLE  
HASTANEMİZDE RADİKAL  
SİSTOPROSTATEKTOMİ YAPILAN  
HASTALARDA RASTLANTISAL PROSTAT  
ADENOKARSİNOM SIKLIĞINI TESPİT ETMEK,  
LOKAL-SİSTEMİK NÜKS AÇISINDAN PSA  
TAKİBİNİN GEREKLİLİĞİNİ ARAŞTIRMAK**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ahmet Selçuk DİNDAR

Tez danışmanı

Prof. Dr. Yüksel YILMAZ

İzmir-2017



TC.

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM  
ARAŞTIRMA HASTANESİ ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

Başkan ve Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Yüksel YILMAZ

**MESANE ÜROTELYAL KANSERİ NEDENİYLE  
HASTANEMİZDE RADİKAL  
SİSTOPROSTATEKTOMİ YAPILAN  
HASTALARDA RASTLANTISAL PROSTAT  
ADENOKARSİNOM SIKLIĞINI TESPİT ETMEK,  
LOKAL-SİSTEMİK NÜKS AÇISINDAN PSA  
TAKİBİNİN GEREKLİLİĞİNİ ARAŞTIRMAK**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ahmet Selçuk DİNDAR

Tez danışmanı

Prof. Dr. Yüksel YILMAZ

İzmir-2017

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bizlerden bilgi birikimini esirgemeyen, eğitimimde büyük katkıları olan, hayata bakış açısı ile bizlere örnek olan yol gösteren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Yüksel Yılmaz'a; yetişmemde büyük katkıları olan uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yaralandığım değerli hocalarım olan Sayın Doç. Dr. Yiğit Akın'a, Sayın Yard. Doç. Dr. Osman Köse' ye, Sayın Op. Dr. Kutun Özer, Sayın Yard. Doç. Dr. Sacid Nuri Görgel'e,

Tez yazım aşamasında benden hiçbir yardımı esirgemeyen Sayın Yard. Doç. Dr. Serkan Özcan'a, beraber çalışma fırsatı bulduğumuz bu zorlu dönemde bizlere yol açan değerli uzmanlarımız, Doç. Dr. Uğur Balcı, Doç. Dr. Kaan Bal, Op Dr Fikret Şengül'e

5 yıllık asistanlık süresi içerisinde bana sürekli destek olan ve yanımda olan özellikle Dr. Alper Cihat Erdal, Dr. Enis Mert Yorulmaz, Dr. Vural Olğunelma olmak üzere çalışma fırsatı yakaladığım bilgilerinden faydalandığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Daha uzun çalışma fırsatını kaçırdığım kliniğimiz yeni asistan doktorlarına, tüm ameliyathane ve servis hemşirelerine, bizlere her türlü konforu imkânı sağlayan gizli kahraman personel ekibimize,

Gerek Tıp Fakültesi, gerek uzmanlık eğitimi boyunca 12 yıldır hemen sağ yanımda duran aslında kalbimde olan sevgili eşim Uzman Dr. Bahar Dindar'a ve onun bana en büyük hediyesi biricik oğlum Demir Uluç Dindar'a

Bugünlere gelmemde önemli role sahip, tüm eğitimim ve hayatım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen annem Seval Dindar, babam İrfan Dindar ve kardeşlerime ayrıca teşekkürlerimi sunarım

Dr. Ahmet Selçuk Dindar

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi AEH Üroloji

# İÇİNDEKİLER

|                                       | Sayfa no  |
|---------------------------------------|-----------|
| Kabul ve Onay                         | I         |
| Teşekkür                              | II        |
| İçindekiler                           | III       |
| Kısaltmalar Dizini                    | IV        |
| <br>                                  |           |
| <b>1. GİRİŞ</b>                       | <b>1</b>  |
| <b>2. GENEL BİLGİ</b>                 | <b>2</b>  |
| 2.1 Prostat Embriyolojisi             | 2         |
| 2.2 Prostat Anatomisi                 | 3         |
| 2.3 Prostat Zonları                   | 5         |
| 2.4 Prostat Histolojisi               | 6         |
| 2.5 Prostat Fizyolojisi               | 7         |
| 2.6 Prostat Kanseri                   | 8         |
| 2.6.1 Prostat Kanseri Epidemiyolojisi | 8         |
| 2.6.2 Prostat Kanseri Etyolojisi      | 9         |
| 2.6.3 Prostat Kanseri Histopatolojisi | 11        |
| 2.6.4 Prostat Kanseri Evrelemesi      | 13        |
| 2.6.5 Prostat Kanseri Tanı Yöntemleri | 15        |
| 2.6.6 Prostat Kanseri Tedavi          | 18        |
| 2.7 Mesane Anatomisi                  | 20        |
| 2.8 Mesane Histolojisi                | 21        |
| 2.9 Mesane Kanseri                    | 22        |
| <br>                                  |           |
| <b>3. MATERYAL-METOD</b>              | <b>35</b> |
| <b>4. BULGULAR</b>                    | <b>37</b> |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                    | <b>42</b> |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>           | <b>46</b> |
| <br>                                  |           |
| ÖZET                                  | 47        |
| ABSTRACT                              | 49        |
| KAYNAKLAR                             | 50        |
| ÖZGEÇMİŞ                              | 62        |

## KISALTMALAR

PSA : Prostat spesifik antijen

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

PRM: Parmakla Rektal Muayene

BT: Bilgisayarlı Tomografi

PET: Pozitif Emisyon Tomografi

İVP: İntravenöz Pyelografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği

BPH: Benign Prostat Hipertrofisi

CİS : Karsinoma İn situ

TRUS : Transrektal Ultrasonografi

TNM : Tümör Nodül Metastaz

BCG : Bacille Calmette Guerin

TUR : Transüretral Rezeksiyon

PAF: Prostatik asit fosfataz

PCa: Prostat adenokanser

A2M: Alfa-2 makroglobuline

hK3: İnsan kallikrein 3

HİFU: Yüksek yoğunluklu ultrason

Ng/ml: Nanogram/Mililitre

# 1. GİRİŞ-AMAÇ

Prostat kanseri (PCa) erkeklerde kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır (1). Prostat kanseri hastaların yaklaşık yarısında asemptomatiktir. Tarama testlerine rağmen hastaların bir kısmı hiç bir tanı almadan hayatlarını sürdürebilirler ve tamamen başka bir nedenden dolayı öldüklerinde post mortem biyopsi ve otopsi çalışmalarında tanı alabilirler. Otopsi çalışmalarına göre 50 yaş civarında bir erkekte prostat kanseri bulunma riski %30-50 iken, bu oran 80 yaşında %80'lere ulaşmaktadır (2).

Mesane tümörü nedeni ile yapılan radikal sistoprostatektomi (RSP) operasyonu, erkekte prostat ve veziküle seminalis ile kadınlarda uterus ve adneksler gibi komşu organlarla birlikte mesanenin çıkarılması olarak tanımlanmıştır. Bu durum klinik olarak çıkarılan bütün dokuların ve prostat dokusunun patolojik olarak incelenmesine olanak sağlar. Mesane tümörü nedeni ile yapılan RSP operasyonunda patoloji materyallerinde insidental olarak prostat adenokanseri saptanma oranı literatürde %10 ile %70 arasında değişen oranlardadır.(3-4) Yapılan çalışmalarda bu farklı oranların sebeplerinden biri olarak prostat spesmenlerinin incelenmesinde farklı genişlikte kesit aralıklarının kullanılması suçlanmıştır(5). Prostat dokusunun 2-3 mm aralıklarla örneklendiği 40 olguya ait sistoprostatektomi materyallerinin %45'inde prostat kanseri tespit edilmiştir (6). RSP yapılan 248 vakalık başka bir seride 5 mm aralıklı kesitlerle incelenen doku örneklerinde rastlantısal PCa oranını %4 bulmuşlardır(7). Yine 97 olguya ait sistoprostatektomi serisinde, prostat dokusunun tamamı 2 mm aralıklarla örneklenmiş ve bu olgularda rastlantısal prostat adenokarsinomu oranı %60 saptanmıştır(8). Veriler göstermektedir ki kesit aralıkları büyüdükçe prostat kanseri tanısı atlanmaktadır. Fakat atlanan bu insidental kanserlerin hastanın sağ kalımına ve hayat kalitesine etkisi tam olarak bilinmemektedir.

Rastlantısal olarak saptanan prostat patolojilerinin çoğu küçük, lokalize, iyi diferansiye klinik önemsiz tümörlerdir. Tüm prostat kanserlerinin ancak %20 sinin klinik önemli kanser olduğu bildirilmektedir(9). Bu sebeple bazı yazarlar üriner idrar kaçırma ve empotans riskini azaltmak amacıyla RSP esnasında prostat apeksinin veya en azından prostat apeks kapsülünün korunmasını önermektedir(10). Diğer yandan rastlantısal prostat kanser sıklığının yüksek olması, erkeklerde kanserden ölümlerde ikinci sırada yer alması ve en sık prostat apeksinin tutulması nedeniyle RSP esnasında prostat dokusunun tamamen çıkarılmasını öneren yazarlar daha fazladır(11,12). Her ne kadar her iki kanserin birlikte

bulunmasının, her birinin tek başına bulunmasına göre prognozu değiştirmediği belirtilse de (13), erken tanının prognoza olan katkısı herkes tarafından bilinmektedir(14).

Bizim hastanemiz patoloji laboratuvarı prostat adenokanser ön tanısı ile radikal prostatektomi(RP) operasyonu yapılan hastalarda gönderilen patolojileri 3 mm kesit aralığı ile değerlendirilirken RSP yapılan hastalarda prostat dokusunu 6 mm kesit aralığı ile değerlendirmektedir.

Bu çalışmanın birincil amacı mesane ürotelyal kanseri nedeni ile RSP operasyonu yapılan hastalarda rastlantısal prostat adenokarsinom sıklığını araştırmak, eş zamanlı prostat adenoCa saptanan ve/veya saptanmayan hastalarda yani kanser tanısı atlanması muhtemel grupta lokal-sistemik nüks açısından 3 aylık PSA takibinin gerekliliğini araştırmaktır. İkincil amaç ise hastaların sağ kalım ve prognozu konusunda görüş bildirmektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. PROSTAT EMBRİYOLOJİSİ**

Prostat bezi, erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezi olup, mezonefrik kanal girişinin distal ve proksimalindeki üretral epitel tomurcuklarından gelişir (15,16). Prostatik üretradaki endodermal çıkıntılar, etraftaki mezenkim içine doğru büyür. Prostatın glandüler bez epiteli bu endodermal hücrelerden gelişirken, stroma ve düz kaslar, epitel hücreleri ile ilişkili mezenkim tarafından oluşturulur (17). On birinci - on ikinci haftalar arasında, prostatik üretrayı çevreleyen mezenkim, androjenler tarafından uyarılarak epitelin proliferasyonunu ve tomurcuklanmayı uyarır. İlk olarak primer kanallar tomurcuklanır, daha sonra üretral epitelten dallar gelişir (18).

Epitel tomurcuklarından prostatik loblar gelişir (16). İlk grup tomurcuklar verumontanumun distalinde bulunur ve periferel zonu oluşturur. İkinci grup, üretradan iki sıra halinde, verumontanumdaki ejakulatuvar kanalların üretraya açılış orifislerinin her iki yanında yer alır ve üzerine doğru uzanır. Bu grup erkekte santral zonu, kadında paraüretral bezleri oluşturur. Üçüncü grup tomurcuklar, vezikoüretral kanalın en proksimalinde yer alır, submukozal olarak çoğalıp transizyonel zonun kanallarını ve bezlerini oluşturur (18). Başlangıçta bu loblar birbirlerinden oldukça ayrıktır, fakat daha sonra birleşirler (19).

Prostatik kanallar, Wolf kanal mezenkiminin etkisi ile gelişip, postpartum 5.- 6. hafta arasında çoğalarak sekresyon oluşturmaya başlar. Bunu takiben alveol oluşur. Prostatik kanalların başlangıçta lümenleri olmayıp, 30. haftadan sonra kanalize olup lümenli yapılar haline gelirler (18).

Prostata spesifik antijen (PSA) ise 28. haftada ortaya çıkar, olgun prostat bezine nazaran gelişmekte olan prostatın tüm kısımları ile daha zayıf reaksiyon verir. En yüksek aktivite periferik zonun lateral kesimlerinde (20).

Doğum sonrasında maternal hormonlar tarafından uyarılan alveolar epitel ve verumontanum metaplazisi tersine döner. Bu nedenle prostat bezi puberteye kadar değişmeden kalır. Puberteyi takip eden 6-7 sene içinde ise büyüyerek erişkindeki boyutlarına ulaşır.

Erişkinde prostat bezi, fibromuskuler stroma içinde 30-50 adet tubuloalveoler bezin bulunduğu bir organdır. Bezler, ekskretuar kanalları ile verumontanumun her iki yanından prostatik üretraya açılır (21-22)

## **2.2. PROSTAT ANATOMİSİ**

Prostat, mesanenin inferior kısmında yerleşmiş olan ve erkek üretrasının proksimal kısmını çevreleyen fibromusküler ve glandüler bir organdır. Şekli klasik olarak ters çevrilmiş ve sıkıştırılmış koni olarak tarif edilebilir (21). Erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Erişkinlerde kranio-kaudal çapı yaklaşık 4 cm, ön-arka çapı yaklaşık 2,5 cm ve sağ-sol çapı yaklaşık 3 cm dir. Erişkinde normal ağırlığı 20 gram kadardır (19).

Prostatın bazis prostat denilen tabanı, apeks prostat denilen tepesi ile fasies anterior, fasies posterior ve fasies inferolateralis denilen üç yüzü bulunur. Prostat tabanı, mesanenin boyun kısmına oturur. Bu yüzün büyük bölümü, mesane duvarına yapışiktır. Üretra bu yüzü orta kısmın biraz ön tarafından delerek prostata girer. Apeks prostat, prostatın aşağıda bulunan tepe kısmı olup, diafragma ürogenitale' nin üst yüzeyine oturur ve çizgili üretral sfinkter ile devam eder. Fasies posterior; transvers yönde düz, vertikal yönde ise biraz konvektir. Rektum ile arasına gevsek bir bağ dokusu (septum rektovesicale) bulunur. Bu yüzden rektal tuşede rektum duvarı prostatın üzerinde hareket ettirilebilir. Fasies anterior; vertikal yöndeki uzunluğu 2,5 cm' dir. Simfisiz pubis ile bu yüz arasında yaklaşık 2 cm



mesafe bulunur. Bu aralıkta Santorini ven pleksusu ile bir miktar yağ dokusu bulunur. Bu yüz ligamentum puboprostatikum aracılığı ile her iki tarafta pubisin arka yüzüne tutunur. Prostatın lateral komşuluklarını, inferiorda bilateral levator ani kasları ve süperiorda obturator internus kasları oluşturur. Prostat, bu yapılardan anterior kısmının devamı olan ince fibröz bir kapsül periprostatik yağ dokusu ile ayrılır. Prostatın fibromusküler stroması prostat içindeki kas elemanları ile bunlarda mesanenin detrüsör lifleri ile devamlılık gösterir. Fibromusküler stroma periferde yoğunlaşarak prostat kapsülünü oluşturur (23).

Denonvillier fasyası embriyolojik dönemde pelvik tabana doğru ilerleyen rektovezikal peritoneal boşluğun daha sonra oblitere olması sonucunda meydana gelir ve prostat ile rektum arasında önemli bir cerrahi ve anatomik bariyer işlevi görür (21). Posterior üretra prostat içinden geçer ve yaklaşık 2,5cm uzunluktadır. Üretranın bu bölümü prostat içinde apeks ve bazis arasındaki mesafenin hemen ortasında öne doğru 35 derecelik bir açı yapar. Seminal veziküller, prostatın süperoposterior komşuluğunda, mesane ve rektum arasında yer almış bir çift yapı olarak bulunur. Epididimlerin devamı olan vaz deferensler, bilateral seminal veziküllerin medial kısımlarına birleşerek ejakulatuar kanalları oluştururlar. Ejakulatuar kanallar prostata posteriordan girerler ve oblik bir seyirle öne ve aşağı doğru ilerleyerek eksternal sfinkterin hemen proksimalinde verumontanumun içinden prostatik üretraya açılırlar (23).

### **2.2.1. Prostatın Arteryal Kanlanması**

Prostatın temel kan akımı inferior vezikal arterden sağlanır. Bu arter hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalıdır. Periferik ve santral olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal üretraya doğru ilerler ve üretral duvarla periüretral bezleri besler. Periferik dal ise prostatın geri kalan büyük bölümünün arteriyel gereksinimini sağlar. Arteria pudentalis interna ve arteria rektalis media da prostatın arteriyel beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir (24).

### **2.2.2. Prostatın Venöz Drenajı**

Parankim içindeki venüller birleşerek prostatik venöz pleksusa (dorsal ven kompleksi) dökülürler. Bu pleksus yapısında kapakçıklar yoktur ve puboprostatik ligamanlar arasında yerleşimlidir. Penisin dorsal veni symphysis pubis arka ve alt bölümünde bu pleksusla birleşir. Prostatik venöz pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksusa ve bu yolla

internal pudental vene dökülür. Büyük bir kısmı ise inferior vezikal venlere ve bu yolla internal iliak venlere dökülür (25)

### **2.2.3. Prostatın Lenfatik Drenajı**

Prostattan ayrılan lenf damarları obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf gangliyonlarına drene olur. Bu bölgelerin drenajı ise ana iliak lenf nodları ve daha sonra preaortik lenf nodlarına olur.

### **2.2.4. Prostatın İnnervasyonu**

Prostatın pelvik pleksustan olan sempatik ve parasempatik innervasyonu kavernoöz sinirler aracılığıyla. Sinirler kapsüler arter dallarını takip ederek glandüler ve stromal elemanları innerve ederler. Parasempatik sinirler asinüslerde sonlanırlar ve sekresyonu başlatırlar. Sempatik lifler ise kapsülün ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonuna neden olurlar. Alfa 1 adrenerjik blokaj prostat stroma ve preprostatik sfinkter tonusunu azaltır, benign prostat hipertrofi erkeklerde idrar akım oranlarını düzeltir. Prostattan kalkan afferent nöronlar, pelvik pleksus aracılığıyla pelvik ve torakolomber spinal merkezlere ulaşırlar. Pelvik pleksuslar içine lokal anestezi instilasyonu ile prostatik blokaj sağlanabilir(25).

## **2.3. PROSTATİK ZONLAR**

Lowsey tarafından yapılan ilk anatomik sınıflamada prostat bezi anterior lob, posterior lob, median lob ve iki lateral lob olmak üzere beş loba ayrılmıştır. Sonraki yıllarda bezin embriyolojik gelişimi ve yapısının anlaşılması ile daha fonksiyonel bir sınıflama yapılarak prostat bezi zonlara ayrılmıştır (23).

McNeal 1968'de glandüler elemanları santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olarak üç bölüme, glandüler olmayan yapıları ise fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere iki bölüme ayırmıştır (Şekil 1).

Anterior fibromusküler stroma, prostat dokusunun yaklaşık %30'unu kaplar. Glandüler yapı içermeyip fibröz ve musküler elemanlardan oluşur. Mesane boynundan çizgili üretral sfinktere kadar uzanır. Benign prostat hiperplazisi durumunda ise, glandüler doku büyür ve anterior fibromusküler stromanın yerini almaya başlar (16,23).

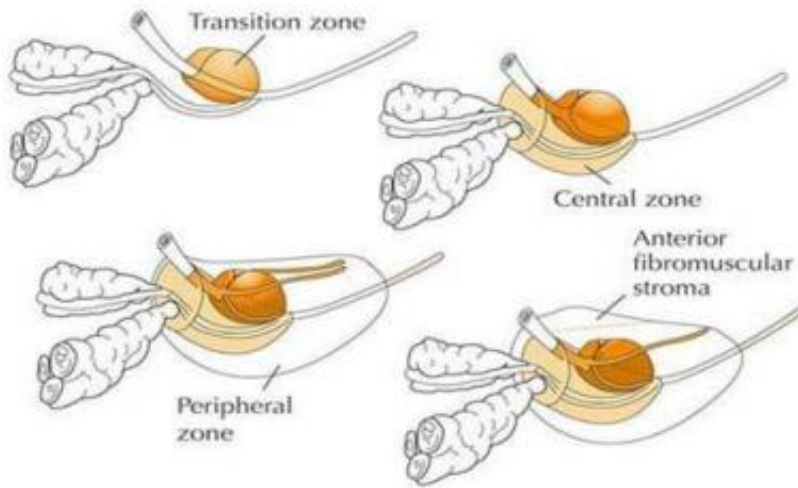
Preprostatik sfinkter, glandüler eleman içermeyen, prostatik üretrayı saran düz kas yapısındaki sfinkterdir. Fonksiyonel olarak retrograd ejakulasyonu engeller (23).

Santral zon, verumontanum arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşmiştir. Bu zon prostatın glandüler dokusunun yaklaşık %25'ini oluşturur. Bu zondaki glandların, prostatın diğer glandüler zonlarından farklı olarak Wolf kanallarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Prostat adenokarsinomlarının yaklaşık %1-5'i bu zondan köken alır (16,23).

Transizyonel zon, üretranın proksimal ve distal parçalarının birleşim yerinde, üretranın çevresinde yer alan glandüler elemanlardan oluşur. Glandüler dokunun %5- 10' unu oluşturur. Benign prostat hiperplazisi (BPH) bu zondan kaynaklanır. Prostat adenokarsinomlarının ise yaklaşık %20' sinin bu zondan kaynaklandığı düşünülmektedir (16,23).

Periferik zon, prostat bezinin en büyük bölümüdür. Glandüler dokunun yaklaşık %70'ini oluşturur ve prostat kanserlerinin %70'i bu zondan kaynaklanır. Ayrıca kronik prostatit tarafından en sık etkilenen zondur (16).

Şekil-1



#### 2.4. PROSTAT HİSTOLOJİSİ

Erişkinde normal prostat, fibromusküler bir stroma içinde 30–50 adet tübüloalveoler glandın bulunduğu bir organdır. Glandlar 16 ile 32 arasında değişen sayıdaki ekskretuar kanalla verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılmaktadır. Epitelyal ve stromal hücrelerden oluşur.

## A-Epitelyal Hücreler

1-Sekratuvar Hücreler: Prostatik asit fosfataz (PAF) ve PSA'nın sentezlendiği hücrelerdir. Yalnızca prostat asinuslarında değil prostatik kanallar ve prostatik üretrada da bulunurlar. Bu hücreler androjen reseptörü içermektedir.

2-Bazal Hücreler: Bazal membranda bulunan hücrelerdir. Lokal regülâtör maddelerin salgılanmasından sorumlu oldukları düşünülmektedir (26).

3-Değişici Epitelyum: Ekstretuvar kanallarda ve üretrada bulunur.

4-Nöroendokrin Hücreler: Kromogranin A ve B, sekretogranin II, somatostatin, kalsitonin ve bombesin sekrete ederler (27).

## B-Stroma

Stroma, fibröz ve müsküler dokudan yapılmıştır. Tüm prostat dokusunun %30-70'ini oluşturur. En belirgin olduğu yer anterior kısmıdır.

## **2.5. PROSTAT FİZYOLOJİSİ**

Prostat içeriğinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka bazı proteazlar içeren ince, alkalin bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında vaz deferensteki kasılmalarla birlikte prostat kapsülünde de kasılmalar olur ve bu sıvı semen sıvısına katılır. Prostat salgısının alkalin yapısı fertilizasyonda önemli görev taşır. Prostat salgısındaki elemanların yapısı net olarak bilinmemekle beraber işlevleri konusunda çeşitli fikirler mevcuttur. Örneğin sitrat osmotik dengenin sağlanmasında rol oynar. Çinkonun bakteriyostatik işlevi olduğu düşünülmektedir. PAF'ın semendeki görevi net olarak bilinmemekle beraber metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgıladıkları için klinik önemi vardır. PSA prostatik epitelyumdan salgılanan ejakülatın seminal plazmasında bulunan bir proteaz olup molekül ağırlığı 33 kilodaltondur. PSA'nın biyolojik işlevi ejakülat pıhtısını eritmek ise de bu mekanizmanın fertilizasyondaki etkisi tam bilinmemektedir. Ancak günümüzde prostat kanseri tanı, tedavi ve takibinde kullanılan çok önemli bir belirteçdir. Prostat bezi androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelere difüzyon yolu ile girdikten sonra prostatik enzimler aracılığı ile diğer steroidlere metabolize olur. Testosteronun önemli bir kısmı 5-alfa-redüktaz enzimi

aracılığı ile en önemli prostatik androjen olan dihidrotestesterona (DHT) geri dönüşümsüz olarak çevrilir. DHT, prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar (28)

## **2.6. PROSTAT KANSERİ**

### **2.6.1 PROSTAT KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ**

Prostat karsinomu erkeklerde en sık izlenen kanser olup yavaş seyirli bir tümör olmasına rağmen her yıl çok sayıda erkek bu nedenle ölmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 30 bin insan bu hastalık nedeniyle ölmektedir. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır ve kanser ölümlerinin %10'undan sorumludur (29,30).

Dünyanın her yerinde her yıl artan sayıda hasta prostat karsinomu tanısı almaktadır. Daha önceki yıllarda prostat kanserine bağlı ölümler dikey bir yükseliş gösterirken son yıllarda özellikle 1994 yılından itibaren prostat kanserine bağlı ölümlerde kademeli olarak düşüş başlamıştır. Ölümlerdeki bu düşüşün en önemli sebebi erken tanı olarak kabul edilmektedir (29-31). Prostat kanseri yaklaşık hastaların yarısında asemptomatik olup tanı ancak serum prostat spesifik antijen (PSA) gibi tarama testleri veya dijital rektal muayene ile konulabilmektedir. Dünyanın her yerinde artık erkeklerde rutin olarak uygulanmaya başlanan serum PSA seviye kontrolü ve dijital rektal muayene organa sınırlı tümörlerin yakalanmasına olanak vererek prostata bağlı ölümlerde belirgin düşüşe neden olmuştur (29,31). Tarama testlerine rağmen hastaların bir kısmı yaşamı boyunca hiçbir tanı almadan hayatlarını sürdürebilirler ve tamamen başka bir nedenden dolayı öldükten sonra postmortem biyopsiden veya otopsiden tanı alabilirler. Yapılan bir çalışmada postmortem biyopsilerde insidental karsinom saptanma oranının %15 ile %70 arasında olduğu bildirilmiştir (32). Bu oranlar arasında saptanan büyük farklılıklar direkt olarak hastanın yaşı ve/veya postmortem biyopsinin örnekleme ile ilişkilidir.

## 2.6.2. PROSTAT KANSERİ ETYOLOJİSİ

Prostat karsinomunun etiyolojisi konusunda çok sayıda çalışma yapılmakla birlikte halen kesin nedeni bilinmemektedir. Hem genetik hem de çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.

### YAŞ

Prostat kanseri tanısı alan erkeklerin büyük bir kısmı 50 yaşın üstünde olup, hastaların yaklaşık %80'i altmış beş yaşın üstündedir. Yaş en önemli risk faktörü olup, artan yaş ile birlikte prostat adenokarsinomu gelişme riski de paralel şekilde artış göstermektedir.

Prostat kanserinin gelişme ihtimali 39 yaşında %0.005 iken, 40-59 yaş arasında risk %2,2 ve 60-79 yaş arasında risk %13,7 olarak bildirilmiştir(30).

Literatürdeki bir otopsi serisinde 50-60 yaş arası erkeklerin %20'sinde ve 70-80 yaş arası erkeklerin %50'sinde histolojik olarak prostat karsinomu bildirilmiştir (34). Elli yaşındaki bir adamın hayatı boyunca histolojik olarak saptanabilen prostat karsinomu geliştirme riski %42, klinik hastalık geliştirme riski %9,5 ve prostat karsinomu yüzünden ölüm riski %2,9'dur (33).

### AİLESEL YATKINLIK-GENETİK

Prostat kanseri ile ilişkili olabileceği düşünülen en az 9 adet gen tanımlanmış olup, prostat karsinomunda genetik ilişkinin %5-10 civarında olduğu tahmin edilmektedir (30,35). Yapılan çalışmalarda görülmüş ki, eğer bir erkeğin kardeşi veya babasında prostat karsinomu varsa, onun hastalığı geliştirme riski ortalamanın 2-3 katıdır (35-36). Pozitif aile hikâyesi olan erkekler aile hikâyesi olmayan erkeklere oranla ortalama olarak 6-7 yıl daha erken yaşta tanı almaktadır (30). Erken yaşta tanı alan herediter prostat karsinomu, sporadik olarak gelişen prostat karsinomundan, klinik olarak farklılık göstermemektedir. Prostat karsinomunun ailesel olarak izlenmesi gen geçişi ile olabileceği gibi ailenin erkek bireylerinin ortak olarak maruz kaldıkları çevresel faktörlere de bağlı olabilir. BRCA- 2 mutasyonu olan erkeklerde prostat kanseri riskinin arttığı ve kanserin daha erken yaşta ortaya çıkarak daha kötü seyrettiği bildirilmiştir (30, 35, 37).

## IRK

Prostat kanseri beyaz ırk ile karşılaştırıldığında Afrikalı Amerikalı erkeklerde 2-3 kat daha fazla izlenmektedir. Afrikan- Amerikalı erkeklerde prostat kanseri yaklaşık olarak 100.000 erkekte 275,3 olarak saptanırken, beyaz ırka mensup erkeklerde 100.000’de 172,9 ve Hispaniklerde 100.000’de 127,6 olarak saptanmaktadır (30, 38, 40). Bununla birlikte Asya kökenli erkeklerde oran (100.000’de 107,2) beyaz ırka mensup erkeklerden daha düşüktür. Hispanik ve Afrikalı Amerikalı erkeklerde prostat kanseri daha kötü seyirli olup, hastalar daha yüksek oranda metastaz ve yüksek evre ile gelirler (35,38,39,40,). Prostat kanseri gelişme riski ve hastalığın kötü seyri açısından Afrikalı Amerikalı erkekler ile beyaz erkekler arasındaki bu önemli farkın hormonal değişikliklerden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Genç Afrikalı Amerikalı erkekler ile yapılan çalışmalar bu erkeklerde testosteron miktarının beyaz ırka mensup erkeklere oranla %15 daha yüksek olduğunu saptamıştır. Buna ek olarak Afrikalı Amerikalı erkeklerde 5-alfa redüktazın daha aktif olduğu gösterilmiştir (39).

## HORMON

Prostat dokusunun farklılaşması ve büyümesi androjen kontrolü altında olduğundan dolayı prostat karsinomu gelişiminde hormonal faktörler önemli rol oynamaktadır (41). Puberteden önce hadım edilenlerde ve konjenital anomalisi olanlarda prostat kanserinin gelişmediği saptanmıştır. Ayrıca karaciğer sirozuna bağlı olarak gelişen hiperöstrojenemi nedeniyle bu hastalarda prostat kanseri insidansı daha düşüktür (29, 40, 41). Buna ek olarak 5-alfa redüktaz inhibitörleri ile yapılan androjen bloğu, benign prostat hiperplazisinin (BPH) gerilemesinde efektif cevap oluşturduğu gibi prostat kanseri gelişimini de azaltmaktadır. Ancak bu tedavi altında iken veya sonrasında prostat kanseri gelişen vakalarda tümörün histolojik olarak daha agresif olduğu saptanmıştır (42, 43).

## VAZEKTOMİ

Vazektomi ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi gösteren net bir bulgu tam olarak gösterilememekle birlikte; artan anti-sperm antikörleri, azalmış seminal androjen konsantrasyonu ve azalmış prostatik sekretuar aktivite etken olduğu suçlanmaktadır.(41)

## DİYET VE ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Prostat kanseri gelişiminde diyet rol oynasa da hiçbir özellikli diyet prostat kanseri gelişimini engelleyememektedir. Diyetin ve çevresel faktörlerin prostat kanseri üzerine olan etkisi Amerika'ya göç eden Japon erkeklerde gösterilmiştir (44). Kendi ülkelerinde düşük prostat kanseri riski taşıyan Japon erkeklerinin, göç ettikleri Amerika'da bölgenin erkekleri ile aynı risk oranlarına ulaştığı izlenmiştir.

Japonya'da prostat kanserinin düşük oranlarda izlenmesinin nedeni soya ürünlerinin daha çok tüketilmesi olarak düşünülmüştür. Soya ürünleri isoflavonlar bakımından zengin yiyecekler olup, bu isoflavonların hücre proliferasyonu ve transformasyonunda ve ayrıca angiogenezis gelişiminde önemli olan tirozin kinazları inhibe ettiği öne sürülmüştür (45)

Prostat kanseri tanısı sırasında sigara içen hastalar, hayatlarında hiç sigara içmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında, hastalığın tekrarının ve hastalığa-özel mortalitenin, sigara içenlerde daha fazla olduğu bildirilmiştir. John Hopkins'de yapılan benzer bir çalışmada da prostat kanserinin tekrarı ile sigara kullanımı arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (46).

## DİĞER ETKENLER VE KORUNMA

Yüksek yağ ve kırmızı et tüketiminin, prostat kanseri riskini arttırdığı öne sürülmüştür (47). Bazı çalışmalar yüksek kalsiyum seviyelerinin prostat kanseri gelişim riskini arttırdığını göstermiştir. Ancak diğer çalışmalarda aradaki bağlantı net gösterilememiştir. Likopen içeren domates, greyfurt, karpuz gibi sebze ve meyvelerin, vitamin E, D ve selenyum prostat kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. (48,49,50)

### **2.6.3. PROSTATIN HİSTOPATOLOJİSİ**

Gleason sistemi ilk defa 1966 yılında Donald F. Gleason tarafından tanımlanan, günümüze kadar birkaç kere revize edilen 2005 yılında son şeklini alan, prostat adenokarsinomlarının derecelendirilmesinde dünyada en sık kullanılan sistem Gleason derecelendirilmesidir. (51) Bu sistemde değerlendirme, atipi göz önüne alınmaksızın sadece yapısal farklılaşmaya göre, glandüler yapının görünümüne göre yapılmaktadır. (52)



Prostat kanseri için en güçlü prognostik faktörlerden biridir. Patolojik derecelendirmede en sık görülen kanser kalıbına primer ve ikinci en sık görülene sekonder derece denir. Derecelendirme 1-5 aralığında yapılır.(Şekil 2)

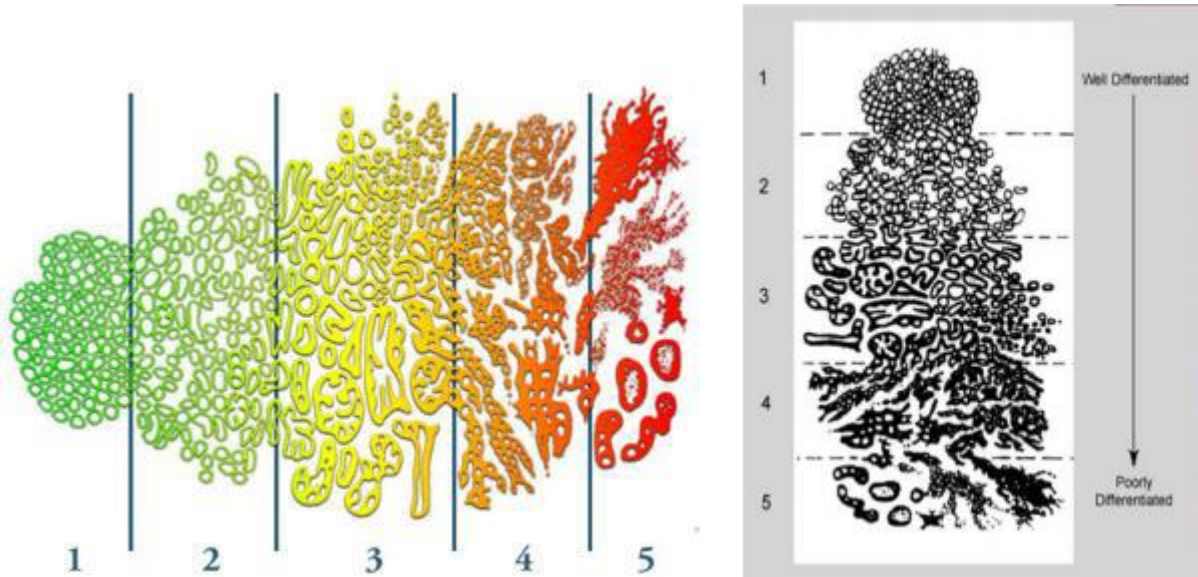
Grade 1:Sıkışık bir araya gelmiş, ancak tek tek seçilebilen (konfluen olmayan) tek tip yuvarlak veya oval, orta çaplı asinusların oluşturduğu keskin sınırlı nodül.

Grade 2: Patern 1 gibi, ancak tümör nodülünün kenarında bezlerde minimal infiltratif görünüm. Bezler biraz daha gevşek bir araya gelmiş ve Patern 1'deki kadar tek tip değil.

Grade 3:Net seçilen bez yapıları, Patern 1 ve 2'ye kıyasla küçük bezler.Benign bezler arasına infiltrasyon, bez şekil ve boyutlarında belirgin değişkenlik. Düzgün kontürlü yuvarlak kribriform bez.

Grade 4:Birbiriyle birleşmiş mikroasiner bezler. Lümen yapısı zorlukla tanınabilen bortif bezler. Büyük kribriform bezler. Düzensiz kontürlü kribriform bezler. Hipernefroma benzeri görünüm.

Grade 5:Glandüler diferansiyasyon yok. Solid tabakalar, kordonlar veya tek tek hücreler. Merkezinde komedonekroz bulunan papiller, kribriform veya solid hücre kümeleri.



Şekil 2: Gleason derecelendirme sistemi

Modifiye edilmesine rağmen Gleason derecelendirme sisteminde hala sorunlar mevcuttur. Bunlardan en önemlisi bu sistemin gleason skoru 3+4 ile 4+3'ü birbirinden ayırt edememesiydi. Buna ek olarak prostat kanserine diğer kanserlere benzer bir derecelendirme sistemi getirmek ve de en iyi diferansiye prostat kanserinin, Gleason skoru 6 olan kanser olduğu yanlış algısını ortadan kaldırmak amacıyla 2014 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP), grade grup sistemini ortaya koydu. (53)

| Gleason Skoru                | Grade grubu |
|------------------------------|-------------|
| 2-6                          | 1           |
| 7(3+4)                       | 2           |
| 7(4+3)                       | 3           |
| 8(4+4) veya (3+5) veya (5+3) | 4           |
| 9-10                         | 5           |

Tablo1: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği 2014 Grade Grupları

Grade grup sistemi Gleason derecelendirme sisteminin yerini alması için düzenlenmemiştir, aksine gleason skoruna dayanmaktadır ve daha doğru bir risk sınıflaması yapabilmektedir (53).

#### 2.6.4. PROSTAT KANSERİ EVRELEMESİ

Prostat kanseri TNM sistemine göre evrelendirilmektedir. Evrelemede klinik evrelendirme (cTNM) ve patolojik evrelendirme (pTNM) vardır (54). Patolojik evrelendirme klinik evrelendirme ile aynıdır, ancak patolojik evrelendirmede T1 kategorisi yoktur. Klinik evrelendirmenin T kategorisi için PRM VE TRUS gibi görüntüleme yöntemleri kullanılır. Prostat iğne biyopsilerinin sonucu dikkate alınmaz. Bu sınıflandırma adenokarsinomlar içindir.

## TNM EVRELEMESİ

### Primer Tümör (T)

**TX** Primer tümör değerlendirilemez

**T0** Primer tümörün kanıtı yok

**T1** Klinik olarak saptanamayan, palpe edilemeyen veya görüntülenemeyen tümör

T1a Rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında rastlantısal olarak histolojik tümör saptanması

T1b Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında rastlantısal olarak histolojik tümör saptanması

T1c İğne biyopsisinde tümör saptanması(Örneğin yükselmiş PSA seviyesi nedeniyle)

**T2** Prostatta sınırlı tümör

T2a Bir lobun yarısını veya azını kapsayan tümör

T2b Bir lobun yarısından daha fazlasını kaplayan tümör

T2c Her iki lobu kapsayan tümör

**T3** Prostat kapsülünü aşmış tümör

T3a Ekstrakapsüler yayılım (unilateral yada bilateral) – mikroskopik mesane boynu invazyonu dahil

T3b Tümör seminal vezikül/vezikülleri tutmuş

**T4** Tümör fikse veya seminal vezikül dışındaki diğer komşu organlara yayılmış: Eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvar

### **Bölgesel lenf düğümleri(N)**

**NX** Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

**N0** Bölgesel lenf nodu metastazı yok

**N1** Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut

### **Uzak metastaz(M)**

**MX** Uzak metastaz değerlendirilemez

**M0** Uzak metastaz yok

**M1** Uzak metastaz var

M1a Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu var

M1b Kemik metastazı var

M1c Kemik tutulumu olsun/olmasın başka bölgelere metastaz var

## **2.6.5. PROSTAT KANSERİNDE TANI YÖNTEMLERİ**

TRUS eşliğinde biyopsi, PRM ve PSA prostat kanserinin erken tanısında kullanılan tanı yöntemleridir. PCa riskini belirlemede en yararlı olarak kullanılacak test PRM ve PSA kombinasyonudur.

### **Parmakla Rektal Muayene (PRM)**

Parmakla rektal incele, prostat kanseri tespitinde ve prostat boyutlarının değerlendirilmesinde değerli bilgiler verebilmesine rağmen tek başına bu konuda güvenilirliği tartışılmaktadır. PRM sonucunda saptanan nodul endürasyon veya asimetrik sertlik prostat kanseri varlığının bulgusu olabilir ama bu bulgular granulatöz prostatit gibi inflamatuvar hastalıklarda da saptanabilir (55). Normal PRM bulguları PCa riskini tam olarak ekarte

ettirmez. Bugün için PRM' nin pozitif öngörü değeri %23 ile %56 arasında değişmektedir. PRM ile kanserlerin %25-48' i atlanmaktadır (56). Tek başına tanı yöntemi olarak kullanılmaz; ancak TRUS ve PSA ile beraber kullanıldıklarında güvenilirliği artar.

### **Prostat Spesifik Antijen**

Hara ve arkadaşları 1971 yılında, seminal sıvıda bir gamma-seminoprotein tanımlamışlardır (38). 1979'da Wang ve ark. PSA'nın prostat dokusundaki varlığını göstermişlerdir (39). 1980'de Papsidero ve ark. PCa'lı hastaların serumunda PSA varlığını göstermişlerdir (40). Bu aşamadan sonra PSA prostat kanseri tanı ve tedavi sonrası izlemede çok önemli rol olarak kullanılmaya başlanmıştır

PSA, dünya genelinde prostat kanseri taramasında ve erken tanı amacıyla en yaygın kullanılan insan kallikrein 3 (hK3) olarak bilinen bir tümör belirteçidir. PSA prostat dokusunun kolumnar epitelyum hücrelerinden üretilir. Oluşan PSA, bu kolumnar hücrelerin etrafındaki bazal hücre tabakasını, bazal membranı, düz kas ve fibroblastları, kapiller membranı ve endotelial hücreleri aşarak sistemik dolaşıma katılır. Bu bariyerlerdeki bozukluk yüksek PSA düzeyi ile ilişkilidir. PSA çok düşük oranlarda meme dokusunda, endometriumda, böbrek üstü bezi tümörlerinde ve renal hücreli karsinomda bulunabilir (41). PSA 19. kromozomun kısa koluna lokalize insan doku kallikrein ailesinin bir üyesidir. Prostatik kolumnar epitelyum hücrelerinde pre-pro PSA olarak üretildikten sonra sekretuar epitelyum hK2 (human kallikrein 2) ve az miktarda da hK4 (human kallikrein 4) tarafından yıkılarak 237 aminoasitten oluşan 33 kilodalton ağırlığında, %7 oranında karbonhidrat içeren bir glikoprotein olan PSA oluşur. En çok prostatın asiner ve duktuslarının lümeninde bulunur.

PSA serumda predominant olarak 3 ayrı moleküler formda bulunur (42). Serbest (free) olarak 30 kDalton molekül ağırlığında; Alfa-2 makroglobuline bağlı olarak 780 kDalton ağırlığında (A2M-PSA); Alfa anti-kimotripsine bağlı olarak 90 kDalton ağırlığında (ACT-PSA). ACT-PSA, serumda predominant immunoreaktif formu oluşturmaktadır. Erişkin erkek serumunda ölçülen toplam PSA'nın %70-85 kadarı ACT-PSA' dan kaynaklanır. Serbest PSA immunoreaktif PSA' nın %5-30 düzeyindeki bölümünü sağlar ve bunun enzimatik olarak inaktif olduğuna inanılır(43). PSA yüksekliği nedenleri arasında, benign prostat hiperplazisi (BPH), prostat kanseri, prostatik enfeksiyonlar, prostatın enfeksiyon dışı inflamasyonu, travma (perineal, prostatik, üretral) sayılabilir. En sık PSA yüksekliği nedeni BPH' dir.

### Yaş a Özgü PSA

PSA değ erleri yaş a ba ğlı olarak da de ğişkenlik g österir. Yaş ilerledikçe PSA d üzeyinde artış g özlenir. Yaş a özgü PSA değ erleri ile yapılan de ğerlendirmelerdeki ana hedef erken yaş ta radikal tedavilerle tam olarak tedavi edilebilecek hastaları saptamak ve ileri yaş taki hastalarda ise gereksiz tedavilerin önüne geç mektir. Yaş a ve ırka göre normal sayılan PSA değ erleri Tablo 2’de g österilmiştir (44).

Tablo 2: Yaş a göre PSA

| YAŞ   | BEYAZ IRK (ng/ml) | SİYAH IRK (ng/ml) |
|-------|-------------------|-------------------|
| 40-49 | 0-2,5             | 0-2,4             |
| 50-59 | 0-3,5             | 0-6,5             |
| 60-69 | 0-4,5             | 0-11,3            |
| 70<   | 0-6,5             | 0-12,5            |

### PSA Hızı (PSA Velositesi)

Yıllık PSA değ erlerindeki artışı g österir. Amaç PSA değ erlerindeki artış a göre prostat kanseri g örölme olasılı ğını ve sonuç ta prostat biyopsisi endikasyonunu de ğerlendirmektir. PSA’daki yıllık artış ın 0,75 ng/ml’nin üzerinde oldu ğu hastalarda prostat kanseri için duyarlılık %75, özgüllük ise %95 olarak bulunmuştur. Carter, PSA hızının yararlı olabilmesi için 2 yıllık periyotta en az 3 ölçümün yapılması gerekti ğini g östermiştir (45)

### PSA Dansitesi

Serum PSA değ erinin transrektal ultrasonografik olarak saptanan prostat hacmine oranı olarak ifade edilir. Temelde prostat kanserinde BPH’ ne göre daha fazla PSA yüksekli ği olmasına dayanır. Ancak ölçümü yapan ultrasonografi aletinin ve bireylerin farklı olması, yine aynı şekilde bireyler arasında prostatik stoma-epitelyum dokusu oranlarının farklı olması güvenilirli ği azaltır. Eşik alınacak bir kesin bir değ er g österilmese de genel olarak, PSA dansitesinin 0,15’in üzerinde olması kanser lehine yorumlanmaktadır.

## **2.6.6. PROSTAT KANSERİ HASTALIK YÖNETİMİ**

### **A. ÖTELENMİŞ TEDAVİ (KONSERVATİF TEDAVİ)**

A- AKTİF İZLEM (65)

B- BEKLE GÖR (66)

### **B. RADİKAL PROSTATEKTOMİ (67)**

A-PERİNEAL RADİKAL PROSTATEKTOMİ (PRP)

B- RETROPUBİK RADİKAL PROSTATEKTOMİ (RRP)

C- LAPAROSKOPİK RADİKAL PROSTATEKTOMİ (LRP)

D- ROBOTİK RADİKAL PROSTATEKTOMİ (RYRP)

### **C. RADYASYON TEDAVİSİ**

A-EKSTERNAL RADYOTERAPİ (3-BOYUTLU-KONFORMAL RADYOTERAPİ, IMRT, IGRT, SBRT)

B- BRAKİTERAPİ

### **D. PRİMER HORMON TEDAVİSİ**

### **E. KRİYOABLASYON**

### **F. YÜKSEK YOĞUNLUK ODAKLI ULTRASON (HİFU)**

## 2.6.6. Prostat Kanserinde Bekle Gör ve Aktif İzlem

### Klinik Önemsiz Prostat Kanseri

Prostat kanserinin en uygun tedavisi için halen fikir birliği mevcut değildir. Çünkü prostat kanserinin tam tedavi edilebilir olan ancak sıklıkla tam tedavisi gerekmeyen yegâne kanser olduğu iddia edilmektedir (68). Prostat kanseri doğal seyrinin yavaş ve hastaların çoğunlukla ileri yaşlarda olması, ayrıca tedavi alternatiflerinin sahip olduğu potansiyel yan etkiler yeni teşhis konulan bir grup hastada bekle gör veya aktif izlem seçeneklerinin geçerli bir tedavi yöntemi olarak kullanılmasına zemin hazırlamıştır (69). Erken evre prostat kanserinde, aktif izlem protokolü seçildiğinde, progresyon olduğunda bile potansiyel küratif tedavilerin halen uygulanabilir ve etkin olması amaçlanır. Progresyon göstergeleri PSA kinetikleri, parmakla rektal muayene, hastalığa bağlı semptomların ortaya çıkması ve bazı hastalarda tekrarlayan biyopsiler ile yapılabilir. Prostat kanserinin doğal seyrine bakıldığında hastaların % 25–33'ü hastalığa bağlı ölmektedir. Hastalığa yönelik tedaviler hasta hayat kalitesini negatif yönde etkileyebilmekte bu durumda lokalize prostat kanserinde fazladan tedavi yapıldığı eleştirisini getirmektedir. Klinik olarak hastalığın görülmesinden yaklaşık 10–14 sene öncesinde prostat kanseri saptanmaktadır(70). Prostat kanseri sıklıkla yavaş seyirli olup, erkeklerde ileri orta yaşta saptanmakta erken teşhiste kanser semptomatik olmadan başka sebeplerden ölüm olabileceği için fazladan teşhis riskini taşımaktadır.

Klinik önemsiz prostat kanseri tanımlaması morbidite ve mortaliteye yol açmayacak kanser olarak tanımlanmıştır. Amaç iyi risk faktörlerine sahip, sessiz kalabilecek klinik önemsiz tümörleri olan hastaları tam kür şanslarını kaybettirmeden radikal tedavilerin ek yükünden kurtarmak olmalıdır.

Düşük riskli prostat kanser grubu D'Amico tarafından Gleason skor <6, PSA <10 mg/dl ve klinik evre klinik evre T1c –2a olarak tanımlanmıştır(71). Çok düşük evre hastalık tanımı ise Epstein tarafından; her hangi bir korda tümör varlığının % 50 den az ve PSA dansitesi < 0.15 olarak tanımlanmıştır (72). Son 30 yıldır patolojik klinik önemsiz prostat kanser tanımı T.Stamey'in sistoprostatektomi vaka serisindeki Gleason skor <6 ve tümör volümünün <0,5 cc olmasına göre yapılmıştır (73). Benzer bir analiz ile klinik önemsiz prostat kanser tanımı European Randomized Trial of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) çalışmasında yapılmış ve kanser volümünün eşik değeri <1.3 cc olarak rapor edilmiştir (74)



## **Bekle gör – geciktirilmiş tedavi çalışmaları**

Tanım olarak bekle gör: uygun hastalarda küratif amaçlı lokal tedavi seçeneklerini (radyoterapi veya cerrahi) uygulamayarak, klinik semptom oluşana veya progresyona kadar tedaviyi ertelemektir. Düşük volümlü, düşük grade'li mükemmel prognoza sahip olması beklenen hastalarda kansere bağlı semptomların hiç gelişmeyebileceği veya çoğunun prostat kanserinden başka bir nedenle ölebileceği mantığına dayanır. Bekle Gör'ün riskleri çok açıktır. Tedavinin geciktirilmesi sonraki tedavilerin daha zor yapılır hale gelmesine veya tedavinin yan etkilerinin artmasına sebep olabilir. Hasta tam kür şansını kaçırabilir. Kanser metastatik olabilir. Metastatik olan kanser ağrıya ve ölüme neden olabilir. Yararları ise asemptomatik olan hastada küratif tedavinin getireceği potansiyel komplikasyonlardan korumaktır(66).

## **Aktif izlem çalışmaları**

Tanımına uygun olarak aktif izlem çalışmalarında hastanın küratif tedavi şansını kaybetmemesi için yakın takipleri sürdürülmekte, eğer klinik semptom başlarsa veya progresyon işaretleri ortaya çıkarsa tedavi başlanmaktadır. Bu yaklaşımın temeli hastalığın doğal seyrini öngörmeye dayanır. Bununla beraber aktif izlem stratejisi bekle gör stratejisinden farklıdır. Bekle gör stratejisinde semptom progresyonunda palyatif tedaviler uygulanırken aktif izlemde küratif tedavi şansının kaçırılmaması esas amaçtır(65)

## **2.7. MESANENİN ANATOMİSİ**

Mesane, idrar depolama ve boşaltma görevi yapan, pelvik yerleşimli, simfizis pubisin hemen arkasında yer alan, içi boş muskuler bir organdır. Mesane boş iken erişkinlerde simfizis pubisin hemen arkasında yer alırken, yeni doğan ve çocuklarda daha yukarı konumdadır. Dolu halde iken pubis seviyesinin üstüne yükselir ve palpasyonda hissedilir hale gelir (75). Mesanenin apeksi, en üst kısmı oluşturan bölüm olup simfizis pubisin hemen yukarısında karın ön duvarına doğru yönelir ve embriyolojik dönemdeki urakusun artığı olan fibröz bantla (urakus) göbek posterioruna bağlanır.

Mesane yerleşim olarak erkeklerde posteriora seminal vezikül, rektum ve vas deferensler ile komşudur. Kadınlarda ise mesane ile rektum arasında uterus ve vajina yerleşmiştir. Mesanenin kubbe kısmı ve posterioru periton ile kaplıdır. Bu bölgenin bu

nedenle ince barsak, sigmoid kolon ile komşuluğu bulunmaktadır. Mesanenin alt ve yan yüzeyleri periton ile kaplı değildir. Bu bölgeler ise simfisiz pubis, levator ani ve internal obturator kaslar ile komşuluk içerisinde. Retzius boşluğu mesane ile simfisiz pubis boşluğu arasında yer almaktadır. Bu aralıkta yağ dokusu ve santorini ven pleksusu yer almaktadır (76).

Mesane çok iyi kanlanan bir organ olup damarları arasında yaygın anastomozları mevcuttur. İnternal iliak arterden çıkan inferior ve süperior vezikal arterler ile obturator ve gluteal arterlerin küçük dallarıyla beslenir. Mesane ven pleksusları çok yaygın olup adventisyası altında yer almaktadır. Bu pleksuslar, mesane ve prostatın ön, yan ve arka yüzlerini kuşatan geniş vezikal ve prostatik venöz pleksuslara, ön taraftan penisin dorsal venini de alıp v. iliaca internaya açılırlar. Lenfatikleri ise sırasıyla vezikal, eksternal ve internal iliak ve ana iliak lenf nodüllerine boşalır (77).

Mesanenin sempatik ve parasempatik lifleri bulunmaktadır. Sempatik lifleri torakal 11-12. ve lomber 1-2. segmentlerden gelir, alfa beta adrenerjik olarak sonlanırlar. Mesanenin sempatik lifleri, torakal 11-12. ve lomber 1-2. segmentlerden gelir. Mesane tabanı ve proksimal üretrada alfa adrenerjik reseptörler, mesane kubbesi ve yan duvarlarda beta adrenerjik reseptörler daha yoğun olarak bulunur. Parasempatik lifler ise sakral 2-4. segmentlerden gelirler ve afferent ve efferent motor ve duyu liflerini taşırlar (78).

## **2.8. MESANENİN HİSTOLOJİSİ**

Mesane katmanları içten dışa sırasıyla, mukoza, submukoza, kas tabakası ve serozadan oluşur. En içte yer alan mukoza, mesanenin iç yüzeyini örten ve çok katlı değişici epitelden oluşan katmandır. 4-8 kat hücreden oluşan değişici epitelin yüzeyindeki hücreler oval, derindeki hücreler ise kübik şekilde sıralanmaktadır. Mesane boş iken oval ve küboid yapıda olan hücreler, mesane dolunca basınç etkisiyle yassı epitele dönüşür.

Mukozanın dış kısmında submukoza yer almaktadır. İyi gelişmiş bağ dokusu ve elastik dokulardan oluşmakta olup lamina propriasında zengin bir damar ağı mevcuttur, bu damar ağına yakın seyreden düz kas demetleri bulunmaktadır. Bu kas demetleri muskularis mukozayı oluştururlar. Mesane tümör evrelemesinde bu bölgede görülen tümörler bazen kas invazyonu yapmış izlenimi vererek yanlış evrelemeye neden olabilmektedir. Submukozanın dış kısmında kas tabakası yer almaktadır. Bu kas tabakasında yer alan lifler belirli bir sıralamaya bağlı olmaksızın her yöne uzanmaktadır. Detrüör olarak adlandırılan bu yapı

mesane boynunda belirgin 3 tabaka oluşturur. Bunlar içte ve dışta longitudinal, ortada sirküler yapıda demetler oluşturacak şekilde sıralanmaktadır. Mukoza dışında yer alan ve mesane en dış kısmını oluşturan seroza ise fibroelastik bir tabaka olup içinde damarlar, sinirler ve çok sayıda yağ hücresi bulundurmaktadır.(79)

## **2.9. MESANE KANSERİ**

### **2.9.1. MESANE KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ VE İNSİDANSI**

Mesane kanseri sıklık olarak Avrupa ülkelerinde prostat, akciğer ve kolon kanserinden sonra erkeklerde dördüncü sırada yer almakta, kadınlarda ise sekizinci sırada yer almaktadır. Erkek/kadın oranı 3/1 olarak bildirilmiştir (80).

Mesane kanseri insidansında cinsiyete bağlı farklılık sebebi tam olarak ortaya konulamamakla birlikte, kadınlarda sağ kalım oranlarının erkeklere oranla daha düşük olduğu bildirilmiştir. Avrupa ve ABD’de erkeklerde bildirilen mesane kanserleri, tüm kanserlerin %5-10 unu oluşturmaktadır.

Ülkemizde ise bu oranların Dünya ortalamasına oranla daha fazla olduğu düşünülmektedir. Sağlık Bakanlığı verilerine dayanılarak yapılan istatistiklerde erkeklerde prostat kanserinden daha sık olduğu bildirilmiş ve ülkemizde üçüncü sırada olduğu bildirilmiştir (81).

Batı Avrupalılarda ve ABD’de beyaz ırkta yılda 40/100 000 mesane kanseri görülürken, Uzakdoğu ülkelerinde 3-7/100 000 mesane kanseri görülmektedir. Avrupa kökenli ABD vatandaşlarında, Afrika kökenli ABD vatandaşlarına göre iki kat risk mevcuttur. Ancak Afrikalı ABD’ lilerde sağkalım daha kötü olmaktadır (82). Mesane kanseri yaş ortalaması 70’dir. Yeni tanı almış olan hastaların yaş ortalaması 65 olup 40 yaş altında yeni hastalık görülmesi oldukça nadirdir. Düşük yaş grubunda izlenen mesane kanseri patolojisi daha iyi olup, prognostik olarak daha iyidirler. Sanayileşme ve dünya nüfusunda yaş ortalamasının artması mesane kanseri insidansının artışındaki durumu açıklamaktadır (83).

## 2.9.2. MESANE KANSERİ ETYOLOJİSİ

Sosyal sınıf derecesinin artması, endüstrileşmenin yanında en önemli risk faktörü sigara kullanımınıdır. Sigara günümüzde mesane kanserlerinin %30 -50' sinden sorumludur ve mesane kanseri riskini ortalama 2-4 kat artırır. Sigara içicilik süresi ve mesane kanseri riski arasında doğrudan bir ilişki vardır(84,85). Sigara ile mesane kanseri arasında direkt olarak patofizyolojik ilişki olduğu gösterilmiştir. Sigara;  $\beta$ -naftilamin ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi mesane kanserine yol açtığı bilinen aromatik aminler içermektedir. Bu maddeler, böbrek yoluyla atılmakta ve üriner sistemde karsinojenik etki yaratmaktadır (86). Ülkemiz kaynaklı değerlendirmede, erkeklerde mesane kanserlerinin İzmir' de %52'sinin, Türkiye' de ise %40'ının sigaraya bağlı olduğu saptanmıştır (87). Mesane kanseri riski, sigaranın bırakılmasını takiben 1-4 yıl içinde %30,25 yıl içinde ise %60 oranında azalmaktadır (88).

Mesleki maruziyetlerin bütün mesane kanserlerinin %5-25 kadarında rol oynadığı tahmin edilmektedir (89). Mesane kanseri özellikle tekstil boyası işçilerin ve lastik teker endüstrisinde çalışanlarda, pestisit sanayide çalışanlarda, deri ve ayakkabı işçilerinde, son olarakda dizel ekzos dumanına sürekli maruz kalanlar atmış sıklığı çalışmalarda gösterilmiştir. (89,90)

Kronik idrar yolu enfeksiyonları; özellikle schistosoma haematobium enfeksiyonları, invaziv skuamöz hücreli mesane kanseri gelişimine neden olabilir (86).

Yapay tatlandırıcılarda bulunan sakkarin ve siklamatin yüksek dozlarda hayvan deneylerde kullanımı ile mesane kanseri ilişkisi gösterilmesine rağmen insanlarda inandırıcı veriler elde edilememiştir (91, 92). Arsenik ve mesane kanseri ilişkisini destekleyen birçok epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur (93, 94). Yine saç boyalarının mesane kanseri etiyolojisinde rol aldığı gösterilmiştir.

Pelvik RT, uygulanan doz ve süreye bağlı olarak mesane kanser riskini 2-4 kat artırır (95). Bu kanserlerin histolojik olarak yüksek dereceli ve tanı anında lokal invazyonu olduğu bildirilmiştir (96).

Analjeziklerden fenasetinin aşırı kullanımı pelvis renaliste değişici hücreli karsinom insidansını arttırmaktadır. Benzer şekilde Siklofosamid alan hastalarda 6-13 yıllık bir dönemde mesane kanserine yakalanma riski yaklaşık 9 kat arttığı bildirilmiştir.

### 2.9.3. MESANE KANSERİ PATOLOJİSİ

Ürotelyal tip kanserler mesane kanserlerinin %90' nını oluşturmaktadır. Geriye kalan %10 luk kısım non-ürotelyal kanserlerdir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilmiş mesane kanseri sınıflaması tablo 3'de verilmiştir. Günümüzde mesanenin ürotelyal neoplazileri için Uluslararası Üropatoloji Uzmanları Birliği (İSUP) tarafından önerilen DSÖ tarafından revize edilen sınıflamada tablo 4'de verilmiştir (97,98).

**Tablo 3**

|   |   |
|---|---|
| <b>Ürotelyal Tümörler</b><br>İnfiltratif ürotelyal karsinom<br>Skvamöz differansiyasyonlu<br>Glandüler differansiyasyonlu<br>Trofoblastik differansiyasyonlu<br>“Nested”<br>Mikrokistik<br>Mikropapiller<br>Lenfoepitelyoma benzeri<br>Lenfoma benzeri<br>Plazmositoid<br>Sarkomatoid<br>Dev hücreli<br>Andifferansiye<br>Non-invaziv ürotelyal karsinom<br>Ürotelyal karsinoma in-situ<br>Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek derece<br>Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük derece<br>Non-invaziv papiller ürotelyal neoplazi, düşük malignite potansiyelli<br>Ürotelyal papillom<br>İnverted ürotelyal papilloma | <b>Glandüler Neoplaziler</b><br>Adenokarsinom<br>Enterik<br>Müsinöz<br>Taşlı yüzük hücreli<br>Berrak hücreli<br>Villöz adenom                               |
|   | <b>Nöroendokrin tümörler</b><br>Küçük hücreli karsinom<br>Karsinoid<br>Paraganglioma  |
|   | <b>Melanositik Tümörler</b><br>Malign Melanom Nevüs   |
|   | <b>Mezenkimal Tümörler</b><br>Rabdomyosarkom<br>Leyomyosarkom<br>Anjiosarkom<br>Osteosarkom<br>Malign fibröz histiositom<br>Leyomyom<br>Hemanjiom Diğerleri |
|   | <b>Hematopoetik ve Lenfoid Tümörler</b><br>Lenfoma<br>Plazmositom   |
| <b>Skvamöz Neoplaziler</b><br>Skvamöz hücreli karsinom<br>Verrüköz karsinom<br>Skvamöz hücreli papillom   | <b>Değişik tümörler</b><br>Skene, Cowper ve Littre bezleri karsinomu<br>Metastatik tümörler ve diğer organlardan tümör yayılımları                          |

Tablo 4

Mesaneenin ürotelyal neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 (WHO 2004) sınıflaması

|  |
|--|
| <b>Normal Hiperplazi</b>                                 |
| Düz ("flat")   |
| Papiller   |
| <b>Atipili düz lezyonlar</b>                             |
| Reaktif (enflamatuvar atipi)                             |
| Anlamı bilinmeyen atipi                                  |
| <b>Papiller neoplaziler</b>                              |
| Papillom   |
| İnverted papilloma                                       |
| Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi |
| Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom               |
| Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom              |
| <b>İnvaziv neoplaziler</b>                               |
| Lamina propria invazyonu                                 |
| Muskularis propria invazyonu                             |

### **Papiller Olmayan "Flat" Lezyonlar:**

**Ürotelyal Hiperplazi:** Epitelyal hiperplazi, nükleer ya da yapısal anormallikler olmaksızın hücre sayısında artışı ifade eder (99).Kendi başına preneoplastik olduğu yönünde kanıt yoktur (100).

**Reaktif Atipi:** İntravezikal kateter, radyasyon veya enfeksiyona bağlı olarak gelişen ürotelyum nükleuslarında irileşme ve kabalaşma gözlenen benign bir lezyondur (101).

**Displazi:** Displazi, normal ürotelyum ve karsinoma in situ arasındaki epitelyal değişikliktir. Displastik hücreler büyük, yuvarlak, çentikli normal epitelyal polaritede saptanmayan bazal yerleşimli çekirdeklere sahiptir (99).

**Karsinoma İn Situ (CIS):** Mesanede CIS düz, papiller olmayan, yüksek dereceli, noninvaziv ve intraepitelyal bir transizyonel hücreli karsinomdur. Gerçek malign bir lezyon olup, invaziv mesane kanserlerinin de öncüsüdür (102). CIS'te nükleer polarite tamamen kaybolmuştur ve yaygın mitoz izlenmektedir. Sistoskopide eritematöz, kadifemsi bir lezyon olarak görünürsede sıklıkla endoskopik olarak tanınmaz (102). CIS'e özgü bir diğer özellik ise, CIS hücrelerinin birbirlerine yapışma ve tutunabilmelerinin az olmasıdır. Bunun sonucunda çok sayıda CIS hücresi idrarda bulunmakta ve %80-90 sitoloji pozitif gelmektedir (103). CIS multifokaldır ve %90 yüksek dereceli kanser ile birliktelik göstermektedir. Primer CIS, olguların sadece %10'da görülmektedir. Yüksek gradeli kanserler kasa invazivse %20-75'i, yüzeysel %25'inden fazlası CIS ile birliktedir. Daha sonra, bu yüzeysel yüksek gradeli kanserlerinde %40-83'ü kasa invaziv kansere dönüşür. CIS'in doğal seyri açık değildir ve varlığı kötü prognoz göstergesidir. Tedavisinde intravezikal BCG yaygın olarak kullanılır ve %70' in üzerinde tam yanıt vardır. İntravezikal BCG tedavisine refrakter CIS'de ise sistektomi gibi radikal tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır (102).

### **Papiller lezyonlar**

**Papillom:** Küçük boyutlu ve soliter lezyonlar olup ekzofitik papiller yapıda izlenir. Ürotelyum normal kalınlıkta olup sitolojik atipi izlenmez ve benign olarak kabul edilirler(104)

**İnverted ürotelyal papilloma:** Tamamen eksize edildikleri takdirde nüks riski çok düşük olan benign tümörlerdir. Ürotelyal karsinomlar ile birlikte olabilirler veya sonradan ürotelyal karsinom ortaya çıkabilir. (105)

## **Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi**

**Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom:** Progresyon %3-10 arası rekürrens oranı %34-78 olarak bildirilmektedir. (103,106) Sistoskopik olarak ekzofitik soliter veya multiple tümör görülür. Histolojik olarak kompleks papiller yapılar, bu yapıları oluşturan hücreler; üniform, nükleer boyut farkı, polarite kaybı, ince hafif anormal kromatinlidir

**Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom:** İnvaziv kansere dönüşüm oranı yüksek (%8-35), rekürrens oranı %34-74 olan ekzofitik papiller büyüyen lezyonlar (107) Mikroskobik olarak kompleks, anastomoz yapan papiller yapılar, belirgin sitolojik atipi gösteren nükleuslar görülür. Neoplastik hücrelerde kalabalıklaşma, artmış mitoz, nükleolus belirginliği izlenir.

**Skuamoz hücreli karsinom:** ABD ve Avrupa'da seyrek görülürken (%1-3), Şistozomiyazis enfeksiyonunun endemik olduğu Kuzey Afrika ve Mısır'da oldukça sık görülmektedir. Şistozomiyazis zeminindeki skuamoz hücreli karsinom daha genç yaşta görülmektedir ve kronik iritasyona sekonder olduğu düşünülmektedir. Bu enfestasyona bağlı olmayanları ise taş hastalığı, uzun süreli kataterizasyon ve enfeksiyon gibi hazırlayıcı nedenlerden kaynaklanmaktadır. Bu tümörler genel olarak kasa invaze ve ileri evre olarak ortaya çıkarlar ve kemoterapi ile radyoterapiye (RT) dirençlidirler. Bu nedenle skuamoz hücreli kanser, adenokanser ve küçük hücreli kanserlerin prognozu ürotelyal kanserlere göre daha kötüdür. (108,109)

**Adenokarsinom:** Saf glandüler morfolojideki adenokarsinom, mesanede yaklaşık %1-2 oranında görülür ve primer adenokarsinom ile urakal karsinomu içerir. Bilinen prekürsör lezyonu olmamakla birlikte, çoğu adenokarsinom uzun süreli intestinal metaplazi ile ilişkilidir. Mesane ekstrofisi olgularında görülen tümörlerin büyük çoğunluğu adenokarsinomdur(110)

### **2.9.4. MESANE KANSERLERİNDE SEMPTOMLAR, TANI VE GÖRÜNTÜLEME**

Mesane kanserlerinde izlenen en sık semptom ağrısız hematüridir ve hastaların %85'inde izlenir. Mikroskobik hematüri ise hemen hemen bütün hastalarda vardır. Mesanenin iritatif semptomları ortalama olarak hastaların %20'sinde gözlenir ve karsinoma in situ (CİS) ya da invaziv mesane kanserini düşündürür (32).



Üreteral obstrüksiyona bağlı Őiddetli bögür ağrısı ve akut pyelonefrit, uŐıme titreme görülebılır. Diğer semptomlar ise pelvik kitle ve lenfatik obstrüksiyona bağlı olarak görülen lenfödemdir (33)

Mesane kanserinin tanısında halen altın standart olarak kabul edilen yöntem sistoskopidir. Sistoskopi rijid ya da fleksibl olabilir

Mesane tümörleri tanısında altın standart sistoskopik görüntüleme eşliğinde histopatolojik tanı olup radyolojik görüntüleme, gelişen teknoloji sayesinde mesane kanseri tanısı evrelemesi ve takibinde önemli rol alır hale gelmiŐtir.

İntravenöz pyelografi (IVP) geçmiŐte ağrısız hematüri nedeni ile baŐvuruda bulunan olguların değerlendirilmesinde ilk olarak kullanılırdı. O dönem yapılan çalışmalarda mesane kanserinin tespitinde doğruluk oranının %26-86 oranında olduğu bildirilmiştir (28).

Yapılan çalışmalarda olgulara IVP yapılmaması durumunda mesanenin malign patolojisinin tespitinde problem oluŐturmadıęı ortaya çıkmıŐtır. Bilgisayarlı tomografi ile yapılan BT (bilgisayarlı tomografi) ürografinin klinik kullanıma girmesi ile İVP' nin renal toplayıcı sistem ve üreterlerin görüntülemedeki üstünlüğü tartıŐılır hale gelmiŐtir (35).

Ultrasonografi (USG) uygulanması kolay, ucuz, non-invazif ve tekrar edilebilir olması en büyük avantajı olup mesanenin dolu olması dışında ek bir hazırlık gerekmez (36, 37). USG' nin baŐarısı için uygulayıcının deneyimi kadar tümöral kitlenin yeri ve büyüklüğü de önemlidir. 0.5 cm'den küçük kubbe ve mesane boynundaki kitleler kolaylıkla gözden kaçabilir. Yer ve büyüklük dikkate alınmaksızın mesane kanserlerinin %82-96'sı USG ile tespit edilebilir (38, 39).

Dopler USG incelemenin evreleme ve derecelendirmede katkısı yoktur. Her ne kadar tümör mesane dışı doku ve organları tuttuğunda evrelemedeki doğruluğu azalsa da mesane duvarındaki tutulum derecesi hakkında en kesin bilgiyi üretral yoldan yapılan USG görüntüleri ile elde edilir. Yapılmış bir çalışmada, patolojik evre ile transüretral USG bulguları arasında yüzeysel mesane tümörleri için %100 korelasyon saptanırken, invaziv tümörler için yüksek korelasyon %96-98 olduğu bildirilmiştir (40).

Bilgisayarlı tomografinin(BT) mesane evrelemedeki kullanımı ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Mesane tümöründeki en önemli kullanım alanı T2b (derin kas invazyonu) ve evre T3 (ekstra vezikal yayılım) olan tümörlerin ayırımında olduğu

bildirilmekte ise de bazı çalışmalarda özellikle lokal evrelemede BT'nin güvenilir bir teknik olmadığı savunulmaktadır (41-43). Transüretral rezeksiyon (TUR) sonrası gelişen fokal kalınlaşma ve perivezikal dokuda yağ dokudaki dansite artışı tümörü ve derin invazyonu taklit ederek üst evrelemeye neden olabilir. Bu nedenle özgünlüğün artırılması için en uygun BT incelemesinin TUR'dan sonra en az 7 günden sonra yapılması önerilir (44). Lenf nodlarında büyüme ve uzak metastazlar BT ile tespit edilebilir. Ancak BT ile lenf nodlarındaki büyümenin metastatik ya da reaksiyonel olup olmadığını gösteren güvenilir bir kanıt bulunamamaktadır (45).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) mesane tümörü tespiti için bir tarama testi değildir ve genellikle tümör varlığı ispatlanmış olgularda uygulanır (46). Literatürde MRG'nin evrelemedeki doğruluğu %50-%90 arasında bildirilmiştir (47, 48). MRG ile erken evre tümörleri (Tis, Ta, T1 ve T2a) güvenilir bir şekilde ayıramamaktadır (49)

Endorektal koil ile yapılan bir çalışmada, kontrastlanma sonrası belirgin bir submukozal opaklanma olduğunu ve bu şekilde mesane duvarının 3 tabakaya ayrılabilirdiğini saptamış ve Tis, T1 ve T2 tümörlerin ayrılabilirdiğini söylemişlerdir (50).

Uygulanan bir diğer çalışmada dinamik kontrastlı MRG inceleme ile kas invaziv olmayan tümörlerin; invaziv tümörlerden ve organ sınırlı tümörlerin, perivezikal invazyonu olanlardan ayırımında doğruluğu sırası ile %85-82 olarak belirtmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada tümör evrelemesinin en sık yanılığının üst evrelemede olduğunu belirtmişlerdir (51).MRG aynı zamanda radyoterapi öncesinde prognostik bilgi sağlama açısından, kemoterapi ve radyoterapiye cevaben değerlendirilmesinde kullanılabilir (52, 53).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) florodeoksiglukoz (FDG)'un yüksek miktarda üriner sisteme atılması ve buna bağlı mesane yüzeyinde görüntüleme artefakları nedeniyle PET mesane kanserinin tespiti ve takibinde sınırlı yarar sağlamaktadır. Yapılan bir çalışmada mesane boynu kanserinde lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesinde %67 duyarlılık, %86 özgüllük ve %84 negatif öngörü değeri bildirilmiştir (97). PET pelvisteki rekürren tümör tespitinde, lokal rekürren tümör ile radyoterapi ve cerrahi sonrası fibrozis veya nekrozun ayırımında faydalı olabilir (98)

## 2.9.5. MESANE KANSERİ EVRELEMESİ

Mesane kanserinin patolojik evrelemesi en önemli prognostik faktördür(57). Mesane kanserleri için “*Union International Contre le Cancer*” (UICC) tarafından uygun bulunan ve genel olarak kabul gören 2002 TNM evrelemesi, 2009’da güncellenmiştir.

### Mesane Kanserinin 2002 TNM evrelemesi (2009 güncellemesi)

Primer tümör

**Ta → Non-invazif papiller**

**Tis → İn situ:** “basık tümör”

**T1 → Submukozal bağ dokusu invazyonu (Lamina propria)**

**T2 → Kas tabakası**

T2a → Yüzeysel kas tabakası (iç yarı)

T2b → Derin kas tabakası (dış yarı)

**T3 → Kas tabakasını aşan infiltrasyon**

T3a → Mikroskopik olarak

T3b → Makroskopik (mesane dışı kitle)

**T4 → Diğer komşu organlar**

T4a → Prostat stroması, seminal veziküller, uterus, vajen

T4b → Pelvis duvarı, karın duvarı

Lenf bezleri

NX → Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0 → Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 → Pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal ilyak, presakral) tek LN

N2 → Pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal ilyak, presakral) birden fazla

N3 → Ana iliak lenf nodlarına metastaz

Uzak metastazlar

M0 → Uzak metastaz yok

M1 → Uzak metastaz var

TNM sistemine göre evre Ta olarak kabul edilen tümörler mukozada sınırlı olanlardır. Lamina propria'yı istila eden tümörler, evre T1'dir. Ta ve T1 tümörler TUR ile kontrol altına alınabildiği için yüzeysel mesane kanseri adını alır. Mukozada sınırlı olan ve çoğu zaman karsinoma in situ olarak isimlendirilen yüksek dereceli tümörler de (CIS) bu başlık altında yer alır. Ancak moleküler biyoloji teknikleri ve klinik deneyimler, CIS ve T1 lezyonların ileri derecede progrese olabilme ihtimali olan lezyonlar olduğunu belirlenmiştir.

## 2.9.6. MESANE KANSERİ BELİRLEYİCİLERİ

Bir çok mesane tümörü belirteci bulunmakta ve bu belirteçlerin sensivite ve spesifite oranları değişkenlik göstermektedir

Tablo 5

| <b>Tümör Belirteçleri</b> | <b>Sensivite (%)</b> | <b>Spesifite (%)</b> | <b>Yüksek Dereceli Tümörler için Sensivite (%)</b> |
|---------------------------|----------------------|----------------------|--|
| UroVysion (FISH)          | 30-86                | 63-95                | 66-70  |
| Mikrosatellit analiz      | 58-92                | 73-100               | 90-92  |
| İmmunocyt/uCyt+           | 52-100               | 63-79                | 62-92  |
| Nükleer matrix Protein 22 | 47-100               | 55-98                | 75-92  |
| BTA stat                  | 29-83                | 56-86                | 62-91  |
| BTA TRAK                  | 53-91                | 28-83                | 74-77  |
| Sitokeratin               | 12-88                | 73-95                | 33-100   |

**Sitoloji:** İdrar sitolojisi invaziv olmayan standart mesane kanseri belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. İdrar sitolojisinin tanısasal değeri neoplazinin histolojik derecesiyle, materyalin tedavi öncesi veya tedavi sonrası alınmasıyla, spesmenin kalitesiyle, materyalin elde edilme yöntemiyle ilişkili olarak değişiklikler sergilemektedir (102). Sitolojik inceleme subjektif olup patoloğun tecrübesi ile yakından alakalıdır. Aynı örnek, aynı patolog tarafından farklı zamanlarda farklı şekilde rapor edilebilmektedir (103). Sitolojik inceleme amacıyla mesaneden alınan örnekler eksofoliyatif yöntemler (fırça, sürüntü gibi), mesane yıkama sıvısı (barbütaj) veya işenilen idrardan elde edilir.

İdrar sitolojisinin mesane kanseri tanısında özgüllüğü %90–95, fakat duyarlılığı %11–76 (sıklıkla %35–40) civarındadır (105). Sitolojinin duyarlılığının düşük olduğu durumlar düşük histolojik dereceli tümörlerin değerlendirilmesinde yaşanmaktadır (%11–20). Genellikle düşük histolojik dereceli iyi diferansiye neoplazilerin normal mesane mukozasına histolojik benzerlikler göstermesi nedeniyle sitolojik tanıları zordur. Eğer idrar örneğinde hücre sayısı az ise sitolojinin duyarlılığı dahada azalır. Yüksek dereceli tümörlerin belirlenmesinde ise idrar sitolojisi daha yüksek duyarlılığa sahiptir (%60–90). İdrar sitolojisinin en faydalı kullanım alanları, yüksek histolojik dereceli, henüz sistoskopide görünür hale gelmemiş tümörlerin invazyon yapmadan önce saptanması, karsinoma in-situnun belirlenmesi ve cerrahi ya da radyoterapi ile tedavi edilen hastaların takibi olarak bildirilmektedir (104, 106).

### **2.9.7. Mesane Kanserin Yayılımı**

Mesane kanserleri; lokal, metastatik ve implantasyon yollarıyla yayılır. Mesane tümörlerinin yayılımı en çok direk invazyon ile olur.

Lokal yayılım: %60 oranında bir blok halinde mukoza altına invaze olur. Kanser hücrelerinin meydana getirdiği enzimler bazal membranda dejenerasyona neden olur ve kanser öncelikle bazal membranı aşır muskuler dokuya ve serozaya yayılır. Submukoza ve muskuler dokudaki kan damarları ve lenfatiklere kanser hücreleri girerek, uzak veya bölgesel lenf bezi metastazları meydana gelir. Kas invazyonu ile uzak metastazlar arasında anlamlı bir ilişki vardır (23). Lokal yayılım ile kanser mesane içinde orifislere ve trigona, mesane dışında ise ureter, uterus, vajina, uretra, prostat ve rektuma yayılabilir.

Mesane kanseri karın duvarına, ürotelyal tabakaları zedelenmiş mukozaya, rezeke edilmiş prostatik fossaya veya travmatize edilmiş uretraya implante olabilir, implantasyon

yüksek grade'li tümörlerde daha sık görülür ve prostat stroması tutulmuşsa yüksek oranda (%80) uzak metastaz da vardır (24).

Metastatik yayılım: Lamina propriaya invaze tümörler, lenfatik ve vasküler kanallara girerek metastaz yaparlar. Yüzeysel papiller mesane kanserli olguların yaklaşık %5'inde lenfatik veya vasküler invazyon vardır. Lenfatik yayılım, mesanenin kas dokusuna invaze olmuş kanser hücrelerinin lenfatik dolaşıma katılmasıyla meydana gelir. Bazı olgularda hematojen metastazdan bağımsız olarak erken lenfatik metastaz meydana gelir.

Mesane kanserinin en sık metastaz yaptığı yer pelvik lenf nodları olup, olguların yaklaşık %78'inde görülür. Bunların içinde, %16 paravezikal lenf bezleri, %74 obturator lenf bezleri, %65 eksternal iliak lenf bezleri tutulumu vardır. Mesane kanserinin en sık hematojen metastaz yaptığı organlar; %38 karaciğer, %36 akciğer, %27 kemik (vertebra), %21 adrenal bezi ve %13 barsaklardır.

## **2.9.8. KAS İNVAZİV OLMAYAN ÜROTELYAL KANSERLERDE TEDAVİ**

Mesanenin yüzeysel ürotelyal kanserlerini (ÜK) mukozada sınırlı (Ta, Tis) ve submukozayı tutmuş (T1) tümörler oluşturmaktadır. Tanı konulduğu anda mesane tümörlerinin %75'ini yüzeysel tümörler oluşturmaktadır. Yüzeysel mesane tümörlerinin yaklaşık %70'ini Ta, %20'sini T1 ve %10 kadarını ise Tis (karsinoma in situ) oluşturmaktadır. Yüzeysel mesane tümörlerinin tedavisinde ilk basamağı TUR-MT oluşturmakta ve günümüzde altın standart olarak yerini korumaktadır. Daha sonraki tedavi seçenekleri risk gruplarına göre şekillenmektedir. (60)

Yüzeysel mesane tümörlerinin standart tedavisini TUR-MT ve intravezikal tedaviler oluşturmaya karşın yüksek risk grubunda yer alan olgularda intravezikal BCG tedavisine yanıt alınmadığında radikal sistektomi bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmaktadır. Yüzeysel hastalık için agresif bir tedavi yöntemi olarak düşünülse de bu grup olguların yaklaşık %50'si progresyon göstereceği ve yaklaşık %30'unun mesane kanseri nedeniyle öleceği akılda bulundurulmalıdır. Yine tekrarlanan TUR-MT operasyonları ile tümörsüz kalmayan veya çok sık yineleyen yüzeysel mesane tümörlerinde de radikal sistektomi, günümüzde başarı ile uygulanan kontinan üriner diversiyonların avantajı göz önüne alınarak, bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır

## 2.9.9. KAS İNVAZİV OLAN TÜRÖRLERDE TEDAVİ

Kas invaziv türörlerin tedavisinde altın standart radikal sistektomi ve beraberinde yapılan pelvik lenfadenektomidir (61). Radikal sistektomi operasyonu uzun dönem başarılı sağ kalım oranları ve etkin bir lokal hastalık kontrolü sağlamasına karşın organ kaybı, inkontinans, erektil disfonksiyon, üriner diversiyon gereksinimi gibi dezavantajlarda beraberinde taşımaktadır. Geliştirilen tekniklerle birlikte bu dezavantajlar minimale indirgenmiştir.

Radikal sistektomi erkekte mesane, prostat ve seminal veziküllerin blok halinde çıkarılması ve pelvik lenfadenektomiye kapsar. Kadında ise mesane, üretra, uterus, serviks, fallop tüpleri, overler ve vajenin ön duvarının blok halinde çıkarılmasını yani anterior pelvik ekzantarasyon ile pelvik lenfadenektomiye içerir.

Radikal sistektomi operasyonunun en önemli üstünlüğü mesane ve invazyon gelişebilecek çevre organların blok halinde çıkarılması ile elde edilen etkin lokal kontrol şansıdır. Diğer bir üstünlüğü ise mesane koruyucu yaklaşımlarda olası olmayan tam ve kesin evreleme olanağı tanınması ve sonraki ek tedavilerin buna göre planlanmasıdır.

Sistektomi için birincil endikasyon; kas invaziv mesane kanseri T2-T4a, N0-NX, M0'dır. Diğer endikasyonlar; yüksek riskli yüzeysel türörler (T1G3 ve BCG dirençli CIS ve konservatif yöntemlerle kontrol edilemeyen geniş papiller türörlerdir (66).

İnvaziv mesane kanserleri ölümcül bir hastalıktır ve tedavi edilmeden bırakıldıklarında olguların %85'i 2 yıl içerisinde hastalık nedeniyle ölmektedirler (1). Buna karşın son yıllarda yayınlanan geniş serilerde radikal sistektomi operasyonu ile invaziv mesane kanserinin bu ölümcül doğal seyrinin değiştirildiği ve sistektomi sonrası 10 yıl hastalısız sağ kalım oranlarının %50 ile %66 arasında değiştiği bildirilmiştir (2-6)

Radikal sistektomi sonrası uzun dönemli takiplerde hastalığın seyrini etkileyen en önemli prognostik faktörlerin türör evresi ve lenf nodu tutulumu olduğu bildirilmiştir (67).

## MATERYAL- METOD

Ocak 2011- Ocak 2017 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde mesane kanseri nedeni ile radikal sistoprostatektomi(RSP) yapılan hastalar çalışmaya alındı. Toplam 115 hastanın patolojileri geriye dönük olarak incelendi. Patolojisi non-ürotelyal kanser olarak raporlanan 10 hasta, 5 kadın hasta ve takiplerine gelmeyen 11 hasta olmak üzere toplamda 26 hasta çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak toplam 89 ürotelyal kanser nedeni ile radikal sistoprostatektomi operasyonu yapılan hasta postoperatif takibe alındı. Operasyon öncesi hastaların hiçbirinde daha önce bilinen prostat adenokanseri tanısı yoktu.

Hastaların cerrahi endikasyonu mesane değişici epitelyum hücreli karsinomunun derin kas invazyonu veya mesanenin transüretral rezeksiyonu (TURM) ile kontrol altına alınamayan yüksek dereceli değişici epitelyum hücreli karsinom olmasıydı. Tüm hastalara radikal sistoprostatektomi ve bilateral genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Tüm prostat dokusu nörovasküler bandlı korunarak çıkarıldı. 35 (%39,3) hastaya ortotopik ileal poş, 36 (%40,4) hastaya non kontinan ileal konduit, 18 (%20,2) hastaya da üreterokutaneostomi operasyonu uygulandı.

Operasyon öncesi rutin kan değerlerine ek olarak parmakla rektal muayene bulguları, PSA değerleri, PA akciğer grafisi ve torakoabdominopelvik tomografi / MR ile değerlendirildi. Hiçbir hastaya RSP öncesinde transrektal prostat biyopsisi yapılmadı. RSP materyalleri patoloji kliniğinde incelemeye alındı. Seminal vezikül ve prostat dokusu önce makroskopik olarak incelendi. Ardından prostat dokusu 6 mm kesit aralıkları ile incelendi. Örneklerin makroskopik olarak tümör şüphesi olan alanlardan alınmasına özen gösterildi. Bu kesitler ve diseke edilen lenf nodları takibe alınarak preparatlar hematoxilen-eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Prostat glandında adenokarsinom saptanan hastalarda kalan prostat dokusunun tamamı takibe alınarak yeniden gözden geçirildi. Tüm örnekler dikkate alınarak tümörün gleason derecesi, prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) birlikteliği, ekstrakapsüler yayılım, seminal vezikül tutulumu ve lenf nodu metastazı değerlendirildi.

Mesane tümör patolojileri TNM sınıflamasına göre eş zamanlı prostat adenokanser saptananlar ise volüm, cerrahi sınır, TNM sınıflamasına göre ve gleason derecelendirme



sistemi neticesinde İSUP sınıflamasına göre değerlendirildi. Post operatif eş zamanlı prostat adenokanser saptanan hastalar 3 ay aralıklar ile diğer hastalar ise 6 ay aralıkla PSA takibine alındı. Takiplerinde hastaların PSA progresyonu olup olmadığı, ek olarak aldıkları tedaviler, hem üroepitelial Tm ve hem de prostat Ca metastazları bakımından araştırması, sağ kalım durumları ve mortalite nedenleri incelendi.

Hastalardan en az 6 aylık iki adet PSA takibi olmasına dikkat edildi. Takiplerinde yükselme olan hastalar lokal nüks ve sistemik yayılım açısından ileri tetkikler ile incelendi. Çalışma retrospektif olarak değerlendirildi.

Ağustos 2017’de İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurul onayı (Onay tarihi: 09.08.2017 Onay numarası:170) alınmıştır

**İstatiksel analiz:** Tanımlayıcı istatistiksel değerlendirme yapılırken kategorik değişkenler için yüzde (%) ve frekans; sayısal değişkenler için ortanca minimum(min)-maksimum (maks); ve ortalama (ort) ± standart sapma (SD) değerleri kullanıldı. İki değişken veri arasındaki ilişkiyi belirlemede korelasyon analizi kullanıldı. Gruplar birbiri ile kıyaslanırken kategorik değişkenler için Ki-Kare, sayısal değişkenler için Mann Whitney U testinden faydalanıldı. Verilerin analizi istatistiksel analiz programı kullanılarak (Statistical Package for the Social Sciences, Version 20.0; SPSS) değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 89 erkek hastanın yaş ortalaması  $62,8\pm 0,9$  olarak hesaplandı. Hastalar ortalama 22,7 ay (6-72) kadar takip edildi. Üriner diversiyon yöntemi olarak 35 (%39,3) hastaya ortotopik ileal poş, 36 (%40,4) hastaya non kontinan ileal konduit, 18 (%20,2) hastayada üreterokutanostomi operasyonu uygulandı.

Sistektomi spesmenleri incelendiğinde 79 (%88,7) hasta yüksek dereceli ürotelyal karsinom, 5 (%5,6) hasta düşük dereceli ürotelyal karsinom ve 5 (%5,6) hasta kanser arınmış olarak raporlandı. Yine bu hastaların TNM sınıflamasına göre T evrelerine bakıldığında 13 hastanın (%14,6) pT1 evresinde, 18 (%20,2) hastanın pT2 evresinde, 26 (%29,2) hastanın pT3 evresinde, 20 (%22,5) hastanın pT4 evresinde, 7 (%7,8) hastanın pTa evresinde ve 5 hastanın ise pT0 (%5,6) evresinde olduğu belirlendi. Patoloji sonucu pT4 olan 20 hastaya bakıldığında 15 tanesinde (%75) prostatik stromal tutulum olduğu belirlendi.

Sistoprostatektomi spesmenleri sonucunda 18 (%20,2) hastada eş zamanlı prostat adenokanser saptandı. Bu 18 hasta incelendiğinde ise İSUP sınıflaması göre 15 (%83,3) hasta evre 1, 2 hastanın (%11,1) evre 2, 1 (%5,6) hastanında evre 3 olduğu tespit edildi. Yine bu 18 hasta TNM evrelemesine göre değerlendirildiğinde 12 hastanın (%66,6) pT2a evresinde olduğu, 6 (%34,4) hastanın da pT2c evresinde olduğu belirlendi. Tüm hastalar ele alındığında operasyon öncesi PSA ortalaması  $2,06\pm 0,2$  ng/ml olarak hesaplandı. (Tablo 6)

Tablo 6: Hasta özellikleri (n:89)

|                            |                 |
|----------------------------|-----------------|
| Yaş                        | 62,8±0,9        |
| Pre operatif PSA (ng/ml)   | 2,06 ± 0,2      |
| İnsidental prostat adenoCA | 18 / 89 (%20,2) |
| Mesane tümörü evresi       | 89 hasta        |
| T0                         | 5 (%5,6)        |
| Ta                         | 7 (%7,8)        |
| T1                         | 13 (%14,6)      |
| T2                         | 18 (%20,2)      |
| T3                         | 26 (%29,2)      |
| T4                         | 20 (%22,5)      |
| Prostat adenokanser evresi |                 |
| pT2a                       | 12/18 (%66,6)   |
| pT2c                       | 6/18 (%34,4)    |
| Prostat adenokanser İSUP   | 18 Hasta        |
| EVRE 1 (gleason 3+3)       | 15/18 (%83,3)   |
| EVRE 2 (gleason 3+4)       | 2/18 (%11,1)    |
| EVRE 3 (gleason 4+3)       | 1/18 (%5,6)     |

Tablo 7: Prostat Kanseri Saptanan Hastaların Özellikleri ve Histopatolojik Bulguları (n:18)

| PSA | Yaş | Gleason | Prostat<br>Kanseri<br>Evresi | Mesane<br>Tümörünün<br>Evresi |
|-----|-----|---------|------------------------------|-------------------------------|
| 2,2 | 66  | 3+3     | pT2a                         | pT1                           |
| 3,3 | 80  | 3+3     | pT2a                         | pT1                           |
| 2,8 | 72  | 4+3     | pT2c                         | pT4                           |
| 2,4 | 77  | 3+3     | pT2a                         | pT2                           |
| 3,6 | 61  | 3+3     | pT2a                         | pT1                           |
| 1   | 60  | 3+3     | pT2a                         | pT4                           |
| 4,9 | 56  | 3+3     | pT2c                         | pT3                           |
| 5,9 | 68  | 3+4     | pT2a                         | pT4                           |
| 2   | 54  | 3+4     | pT2c                         | pT3                           |
| 1,6 | 59  | 3+3     | pT2a                         | pT2                           |
| 1,2 | 59  | 3+3     | pT2a                         | pT3                           |
| 1,4 | 71  | 3+3     | pT2a                         | pT1                           |
| 1,5 | 64  | 3+3     | pT2c                         | pT4                           |
| 0,6 | 49  | 3+3     | pT2a                         | pT2                           |
| 1,6 | 61  | 3+3     | pT2a                         | pT2                           |
| 0,5 | 66  | 3+3     | pT2a                         | pT1                           |
| 5,1 | 63  | 3+3     | pT2c                         | pT3                           |
| 2,9 | 75  | 3+3     | pT2c                         | pT3                           |

Eş zamanlı prostat adenokanser saptanan hastalar pre op PSA değerleri incelendiğinde yaşları sırasıyla 56,63,68 olan 3 hastanın PSA' sının 4,9-5,1-5,9 ng/ml olarak yüksek olduğu izlendi. Bu hastalara pre operatif transrektal ultrason eşliğinde biyopsi nihai tedavi kararını değiştirmeyeceği düşünülerek gerek görülmedi. Bu 18 hasta incelendiğinde ise İSUP sınıflaması göre 15 (%83,3) hasta evre 1, 2 hastanın (%11,1) evre 2, 1 (%5,6) hastanın da evre 3 olduğu tespit edildi (Tablo 7)

Hastalar eş zamanlı prostat adenokanser saptananlar Grup 1 (n:18) ve prostat patolojisi benign olanlar Grup 2 (n:71) olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Grup 1 yaş ortalaması 65,1 benign olan grupta ise 62,2 olarak saptandı. İki grup arasında yaş farkı mevcuttu fakat istatistiksel anlamlılık izlenmedi(p=0,2). Operasyon öncesi her iki grup PSA değerleri incelendiğinde adenokanser saptanan grupta 2,35 ng/ml diğer grupta ise 1,98ng/ml saptandı. Yine fark mevcuttu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,07). Benzer şekilde sistektomi patolojileri, post op PSA takip sonuçları, eş zamanlı prostatik stromal invazyon ve sağ kalım açısından grup 1 ve grup 2 arasında benzer özellikler mevcuttu (tablo 8)

Tablo 8: Sistoprostektomi Örneklerinde Prostat Kanserinin Eşlik Ettiği Olgular (Grup 1) İle Sadece Mesane Tümörü Bulunan Olguların (Grup 2) Karşılaştırılması

|                     | Grup 1 (n:18) % | Grup 2 (n:71) % | P değeri |
|---------------------|-----------------|-----------------|----------|
| YAŞ                 | 65,1±2          | 62,2±1          | 0,2      |
| PRE OP PSA ng/ml    | 2,35±0,3        | 1,98±0,2        | 0,07     |
| TAKİP SÜRESİ        | 25±4            | 22±1            | 0,9      |
| MESANE TÜMÖR EVRESİ |                 |                 |          |
| T0                  | 0 % 0           | 4 %5,6          | 0,23     |
| Ta                  | 0 % 0           | 8 %11,3         |          |
| T1                  | 5 %27,8         | 8 %11,3         |          |
| T2                  | 4 %22,2         | 14 %19,7        |          |
| T3                  | 5 %27,8         | 21 %29,6        |          |
| T4                  | 4 %22,8         | 16 %22,5        |          |
| POST OP PSA ORT.    | 0,05            | 0,02            | 0,46     |
| STROMAL İNVAZYON    | 18/1 (%5,6)     | 71/14 (%19,7)   | 0,14     |
| EX OLAN HASTALAR    | 8 (%44,4)       | 29 (%40,8)      | 0,6      |
| SAĞ KALIM           | 10 (%56,6)      | 42 (%59,2)      |          |

Tüm hastaların 22 aylık takibinde 37 hasta exitus olmuştur. Bu hastaların sadece 8 tanesinde eş zamanlı prostat adenokanser mevcuttur. Hastaların ölüm sebepleri incelendiğinde hiçbirinde prostat adenokansere bağlı ölüm izlenmemiştir. Ortalama 22,7 aylık takip sonucunda hastalığa bağlı sağkalım prostat patolojisi benign olanlar için %56,6 adenokarsinom olanlar için ise %59,2 idi. İki grup arasında hastalığa bağlı sağkalım açısından istatistiksel fark yoktu (p=0,6).

Hem prostatik stromal invazyon hem de eş zamanlı prostat adenokanser 1 tane hastada izlendi. O hasta preoperatif PSA 2,8 olan 72 yaşında eş zamanlı prostat adenokanser saptanan ve prostat stromal invazyon olan bir hastaydı.. Bu hastanın post op PSA değerleri en düşük seviyesi 6. Ayda 0,6 ng/ml olarak izlendi. 15. Ay PSA değeri 4,8ng/ml' e kadar yükseldi. (Tablo 9)

Tablo 9: Takiplerinde PSA yüksekliği izlenen hastanın değerleri

| <b>Ay / PSA</b> | <b>Pre op</b> | <b>3. ay</b> | <b>6. ay</b> | <b>9. ay</b> | <b>12. ay</b> | <b>15. ay</b> |
|-----------------|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
|                 | 2.8ng/ml      | 0,96ng/ml    | 0,6ng/ml     | 0,8ng/ml     | 0,9ng/ml      | 4,6ng/ml      |

## Tartışma

Dünyada prostat kanseri, erkeklerde görülen kanserler arasında ikinci sıradadır (148). Avrupa'da prostat kanseri erkeklerde görülen en sık solid kanser ve insidansı %21,4 dolaylarındadır (149). Ortalama insan ömrünün uzamasına ve PSA taramalarına bağlı olarak insidansı giderek artmaktadır. Bu yüksek sıklığa rağmen sessiz veya latent prostat kanser prevalansının daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda ve otopsi serilerinde gösterilmiştir (150,151). Otopsi çalışmalarına göre 50 yaş civarında bir erkekte prostat kanseri bulunma riski %30-50 iken, bu oran 80 yaşında %80'lere ulaşmaktadır (2).

Rastlantısal kanser, başka bir nedenle çıkarılan bir organda kanser saptanmasıdır. İnvaziv mesane kanseri nedeniyle RSP yapılmış hastaların incelendiği çalışmalarda rastlantısal prostat kanser sıklığı %10 ile %70 arası olduğu tespit edilmiştir (3,4,10,11,152,153,154,155). Hızlı ve ark (4) yaptığı çalışmada bu oranı %10 olarak belirtirken, Kinoshita ve ark. (3) bu oranı %70 olarak bulmuşlardır. Yapılan çalışmalarda bu farklı oranların sebeplerinden biri olarak prostat spesmenlerinin incelenmesinde farklı genişlikte kesit aralıklarının kullanılması suçlanmıştır(5). Prostat dokusunun 2-3 mm aralıklarla örneklendiği 40 olguya ait sistoprostatektomi materyallerinin %45'inde prostat kanseri tespit edilmiştir (6). RSP yapılan 248 vakalık başka bir seride 5 mm aralıklı kesitlerle incelenen doku örneklerinde rastlantısal PCa oranını %4 bulmuşlardır(7). Yine 97 olguya ait sistoprostatektomi serisinde, prostat dokusunun tamamı 2 mm aralıklarla örneklenmiş ve bu olgularda rastlantısal prostat adenokarsinomu oranı %60 saptanmıştır(8). Veriler göstermektedir ki kesit aralıkları büyüdükçe prostat kanseri tanısı atlanmaktadır. Bizim çalışmamızda spesmenler 6 mm kesit aralıkları ile incelenmiş olup rastlantısal PCa oranı %20,2 bulunmuştur.

Kotake ve ark yaptığı çalışmada prostat kanseri ile mesanenin değişici epitelyum hücreli karsinomu arasındaki ilişki ortaya konmuş ve kontrol grubuna göre mesane kanseri olan hastalarda prostat kanseri sıklığının 9 kat arttığı gösterilmiştir(155). Chun (152) tarafından yapılan çalışmada, normal popülasyona göre riskin 19 kat arttığı rapor edilmiştir. Literatürde eş zamanlı PCa oranı %10 ile %70 arası değerler verilmektedir. Çalışmamızda bu oran %20,2 olarak bulunmuştur. Bu oran Türkiye'den yapılan diğer yayınlarda göz önüne

alındığında normal literatür ile karşılaştırıldığında düşük olarak değerlendirilmiştir. Bunun sebebinin ırk olarak daha düşük risk faktörleri taşıdığımız öngörülebilir.

Mesane ürotelyal kanseri prostat dokusu/stroması içine invazyonu ile TNM sınıflamasına göre 4. Evre kategorisine girmektedir. Bizim çalışmamızda 89 hastanın 15'inde (% 16,8) stromal invazyon mevcuttu ve bu sonuç literatür verileri ile uyumluydu.

Isabel Heidegger ve ark. 2016 yılında yaptığı çalışmada 213 RC yapılan hasta ele alınmış. 113 hasta %53'ün de eş zamanlı prostat adenokanser saptanmış ve hastaların yaş ortalaması 71 olarak belirtilmiş. Prostat patolojileri değerlendirildiğinde 113 hastanın 59 (52,2%) nun gleason 7 ve üzeri olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada sadece 53 hasta uzun dönem takip edilebilmiş ve 15 (28,3%) inde biyokimyasal rekürrens olduğu ve rekürrensin T3 > mesane patolojileri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda yaş ortalaması daha düşüktür. Muhtemelen bu nedenle klinik önemli prostat patolojileri sayısı düşüktür. Yine bizim çalışmamızda uzun dönem takip ettiğimiz 18 hastada sadece 1 'inde biyokimyasal nüks izlenmiştir, bu hasta İSUP 3 grubundadır ve adjuvan tedavi uygulanmıştır. (156)

In-Chang Cho ve ark 2015 yılında yaptığı çalışmada 96 hasta çalışmaya alınmış 35 hastada(%40) oranında eş zamanlı prostat adenokanser saptanmış. İçlerinden dört hasta (%11) klinik önemli prostat kanseri tanısı almıştır. 50 aylık takipte sadece 2 hastada PSA rekürrensi izlenmiştir. 96 hastanın 26'sı mesane kanserinden, 2 hastada diğer nedenlerden ex olmuştur. Prostat kanserine bağlı ölüm izlenmemiştir.(157)

Bizim çalışmamız literatürdeki diğer benzer çalışmalar ile karşılaştırıldığında yaş ortalamasının daha genç yaşlar olduğu, eş zamanlı prostat adenokanser oranının nispeten daha düşük olduğu saptandı. Bunlara ikincil olarak da klinik önemli prostat kanseri oranımız %16 olduğu ve literatürün altında kaldığı belirlendi. Bunun sebepleri arasında da kesit aralığımızın 6 mm olması ve genç popülasyon sayılabilir. (Tablo 10)



Tablo 10: Literatürdeki bazı radikal sistoprostatektomi serileri sonuçları

| Çalışma          | Yıl  | n   | Yaş | PCa      | significant PCa | Kesit aralığı mm |
|------------------|------|-----|-----|----------|-----------------|------------------|
| Pritchett        | 1988 | 165 | 64  | 45 (%27) | NA              | NA               |
| Abbas            | 1996 | 40  | 64  | 18(%45)  | NA              | 2-3              |
| Revelo           | 2004 | 121 | 67  | 50 (%41) | 24(%48)         | 2-3              |
| Delongchamps     | 2005 | 141 | 62  | 20(%14)  | 14(%70)         | 4                |
| Abdelhady        | 2006 | 204 | 67  | 58 (%28) | 18(%31)         | NA               |
| Nakagawa         | 2009 | 349 | 65  | 91(%26)  | 68(%74)         | 5                |
| Gakis            | 2010 | 95  | 68  | 26(%27)  | 7(%27)          | 4-5              |
| Aytac            | 2011 | 300 | 62  | 60(%20)  | 40(%66)         | 3-5              |
| Alsinnawi        | 2012 | 110 | 66  | 35(%32)  | 10(%28)         | 4                |
| Chang Cho        | 2013 | 96  | 66  | 39(%40)  | 20(%51)         | 4                |
| Türk             | 2015 | 126 | 66  | 26(%20)  | 8(%30)          | 3                |
| Fragkoulis       | 2016 | 64  | 69  | 22(%34)  | 6(%27)          | 4-5              |
| Ceylan           | 2016 | 119 | 62  | 16(%13)  | 4(%25)          | NA               |
| Heidegger        | 2017 | 213 | 71  | 113(%50) | 59(%52)         | 2-3              |
| Bizim çalışmamız | 2017 | 89  | 62  | 18 (%20) | 3(%16)          | 6                |

Androulakakis ve arkadaşları PCa ve mesane kanserinin birlikte bulunmasının prognozu her iki hastalık içinde etkilemediğini bulmuşlardır (13). Hasta prognozu ayrı ayrı her bir tümörün özelliği ile ilişkili gibi görünmektedir. Pritchett ve ark. her iki kansere sahip hastalarda yalnızca mesane tümörü olanlara göre sağkalım açısından fark bulmamışlardır (12).

Delongchamps ve arkadaşlarının serisinde ortalama 13 aylık takip süresinde hastaların 10'u mesane kanserinden ölmüş, 8 hasta ise 64,5 aylık izlemde hastaliksız olarak yaşamını sürdürmüştür. Hastaların çoğunda kötü sağkalım oranı insidental PCa'lı hastalar ile karşılaştırıldığında mesane tümörünün evresinin ileri olması ile ilişkili bulunmuştur (158). Moutzouris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1 hastada PCa rekürrensi gözlenmiştir. Bu hastada PCa apeks yerleşimlidir ve rekürrens ileoüretal anastomoz üzerinde olmuştur. Ortalama takip süresi 39 aydır ve 7 hasta metastatik mesane kanserinden ölürken rekürrens PCa'lı hasta halen hayatta bulunmaktadır (11).

Çalışmamızda, prostat adenokanseri saptanan hastalar ile saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında prostat adenokanserin hastanın sağ kalımını etkilemediği kanser spesifik survey %100 olduğu belirlendi. Yine iki grup arasında toplam sağkalımda fark olmadığı görülmüştür. Ancak hasta sayısının azlığı ve hastalığa özgü sağkalım incelenmediğinden bu konuda tartışmayı engellemektedir. Bu sonuçlara göre; mesane tümörüne eşlik eden prostat kanserinin, hastaların toplam sağ kalımını etkilemediği görülmüştür. Bunun nedeni mesane değişici epitelyum hücreli karsinomunun seyrinin prostat kanserine göre daha kötü olmasına bağlanabilir. Sonuç olarak; Surveyi belirleyen esas durumundan mesane tümörü evresi olduğu belirlenmiştir.

Otopsi çalışmalarında histolojik olarak prostat kanserinin 30 yaşında %30, 50 yaşında %50 ve 80 yaşında %80 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Bununla birlikte, bir erkeğin prostat kanserine bağlı ölüm riski 1980'lerde %3 iken bugün batılı ülkelerde sadece %2,5'ler seviyesine gerilemiştir (80). Sadece bu veriler bile, erkeklerin önemli bir kısmının hayatlarının erken evrelerinden itibaren, prostat kanseri ile birlikte yaşadığını ve bu yüzden ölmeklerini dolayısıyla tarama programları ve PSA'nın yaygın kullanımıyla tanı konan prostat kanserlerinin önemli bir kısmının klinik olarak önemsiz olabileceğini göstermektedir. Ölüme veya başka komplikasyonlara yol açmayacak bir hastalığı tedavi etmek beraberinde gereksiz riskleri ve komplikasyonları da getirecektir.

ABD istatistiklerine bakıldığında yaşam boyu PCa olma olasılığı %15,9 olarak bildirilmiştir. Bu da, bir grup hastada, hastalık klinik olarak ortaya çıkmadan, hastaların PCa nedeniyle değil PCa ile birlikte öldüklerini düşündürmektedir(80).

Johanson 223 hastada 22 yıllık izlem sonuçlarını bildirdi. İlk 15 yılda prostat kanseri spesifik ölüm binde 15 artarken 15 yılın sonrasında yılda binde 44 artmaktaydı (159). Albertsen ve ark.'ın yaptığı retrospektif bir çalışmada PCa'lı 767 hastanın 24 yıllık takip sonuçları değerlendirilmiştir. Bekle-gör (BG) tedavisi yapılan hastalarda PCa'ya bağlı ölüm Gleason toplamı 6 olanlarda %27, Gleason toplamı 5 olanlarda ise %14 olarak bildirilmiştir. İlk 15 yıldaki kanser spesifik mortalite binde 33, daha sonraki yıllarda binde 18 olarak rapor etmiştir. İki çalışmada da iyi diferansiye tümörlerde hastalıktan ölümün nadir olacağı vurgulanırken kötü diferansiye grubun 5-10 yıl içinde öleceği vurgulanmıştır(160).

PIVOT (The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial) çalışmasında 1994-2002 yılları arasında 731 hastanın RP (n=364) ve BG (n=367) gruplarına randomizasyonu yapılmıştır. 10 yıllık takip sonuçlarına göre, tüm nedenlere bağlı ölümden

(Ölüm: RP'de 171/364= %47, BG'de 183/367= %49,9; p= 0,22. HR= 0,88) ve PCa'ya özgü ölümde(Ölüm: RP'de 21/364= %5,8, BG'de 13/367= %8,4; p=0,09, HR= 0,63) RP ve BG grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sadece orta ve yüksek riskli PCa olanlarda (PCa'ya özgü ölümde p=0,11; tüm nedenlere bağlı ölümde p=0,07) ve PSA>10 ng/ml olanlarda(PCa'ya özgü ölümde p=0,11; tüm nedenlere bağlı ölümde p=0,04) RP'nin BG'e göre avantajlı olduğu bildirilmiştir(161).

Tüm bu çalışmalar klinik önemsiz lokalize prostat kanserinde aktif izlem, bekle-gör gibi tedavi modalitelerini ön plana çıkarmaktadır. Literatürde aktif izlem ve bekle-gör tedavilerine önem giderek artan orandadır. Uzun dönem sonuç çalışmaları devam etmektedir. Bizim dikkat çekmek istediğimiz nokta eş zamanlı prostat adenokanser saptanan grup zaten yüksek oranda klinik önemsiz PCa olduğu için bu hastalar atlanırsa bile surveyleri çok değişmeyecekti. Kaldı ki biz bu hastaları opere ettik ve ileride ortaya çıkabilecek PCa'yı da lokalize iken tespit edip tedavi ettik. Prostat patolojisi benign olan (PCa tanısı atlanması muhtemel) grupta ise lokal veya sistemik nüks odak saptansa bile zaten düşük grade PCa olacağı ve surveyi değiştirmeyeceği düşünüldü.

Bizim çalışmamız retrospektif olması, takip süremizin kısa olması ve patolojilerin aynı uzman tarafından değerlendirilmemesi çalışmanın eksikleri olarak sayılabilir.

## SONUÇ

Literatür verileri incelendiğinde ırk, yaş gibi farklılıkların yanında kesit aralığının da farklı sonuçlar verdiğini görmekteyiz. Biz çalışmamızı dizayn ederken ön planda farklı kesit aralıkları ile çok farklı sonuçlar alındığını belirledik. Bu farkın sebebinin acaba bazı kanserleri atlıyormuyuz ve bu atladığımız kanserler hastanın kliniği ve surveyi için önemli mi sorularını sorduk. Sonuç olarak; eş zamanlı prostat patolojisi benign gelenler ve klinik önemsiz prostat kanser saptanan grupta PSA takibinin yapılabilmesine gerek olmadığı düşünüldü. Bu hastaların surveylerini mesane kanserinin belirlediği düşünüldü.

**MESANE ÜROTELYAL KANSERİ NEDENİYLE HASTANEMİZDE RADİKAL  
SİSTOPROSTATEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA RASTLANTISAL PROSTAT  
ADENOKARSİNOM SIKLIĞINI TESPİT ETMEK, LOKAL-SİSTEMİK NÜKS  
AÇISINDAN PSA TAKİBİNİN GEREKLİLİĞİNİ ARAŞTIRMAK**

Dr Ahmet Selçuk Dindar

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı

**GİRİŞ:** Mesane tümörü nedeni ile yapılan RSP operasyonunda patoloji materyallerinde insidental olarak prostat adenokanseri saptanma oranı literatürde %10 ile %70 arasında değişen oranlardadır. Literatürdeki bu farkın oluşma nedenlerinden biri prostat spesmeninin kesit arağılıdır. Kesit aralığı artkça kanser saptanma oranları artmaktadır. Rastlantısal olarak saptanan prostat patolojilerinin çoğı küçük, lokalize, iyi diferansiye klinik önemsiz tümörler olduğuda bilinmektedir. Bu çalışmanın birincil amacı mesane ürotelyal kanseri nedeni ile RSP operasyonu yapılan hastalarda rastlantısal prostat adenokarsinom sıklığını araştırmak, eş zamanlı prostat adenoCa saptanan ve/veya saptanmayan hastalarda yani kanser tanısı atlanması muhtemel grupta lokal-sistemik nüks açısından 3 aylık PSA takibinin gerekliliğini araştırmaktır. İkincil amaç ise hastaların sağ kalım ve prognozu konusunda görüş bildirmektir.

**MATERYAL-METOD:** 2011 -2017 yılları arasında radikal sistoprostatektomi operasyonu yapılan daha önceden prostat adenokanser tanısı olmayana 89 hasta çalışmaya alındı.

Hiçbir hastaya RSP öncesinde transrektal prostat biyopsisi yapılmadı. Sistektomi materyalleri 3 mm aralıklarla, prostat materyalleri ise 6 mm aralıkla değerlendirilmeye alındı. Patoloji sonuçlarının değerlendirilmesine ek olarak prostat sonucu ister benign gelsin, ister malign gelsin tüm hastalara en az 6 aylık PSA takibi uygulandı. Hastalar ortalama 22,7 ay takip edildi.

**BULGULAR:** Çalışmaya alınan 89 hasta yaş ortalaması 62,8 olarak hesaplandı. 18 (%20,2) hastada eş zamanlı prostat adenokanser tespit edildi. İSUP sınıflaması göre 15 (%83,3) hasta evre 1, 2 hastanın (%11,1) evre 2, 1 (%5,6) hastanın da evre 3 olduğu tespit edildi. Operasyon öncesi PSA değerleri ortalama 2,06 ng/ml idi. Tüm hastalara PSA takibi uygulandı

prostat patolojisi benign hiçbir hasta da PSA yüksekliği izlenmedi. PCa saptanan ve İSUP 3 grubundaki tek hastanın takibinde PSA yüksekliği izlendi. Prostat patolojisi benign gelenler ve malign gelen hastalar yaş, pre operatif PSA, mesane patolojisi, surveye açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

**SONUÇ:** Prostat patolojisi benign olarak raporlanan hastalarda kanseri atlasak bile PSA yükselmesi olmadığı görüldü. Bu hastaların klinik önemsiz PCa ile yaşadığı zaten mevcut mesane tümörü açısından morbitidesi olan bu hastalarda surveye etkilemediği düşünöldü.

**Anahtar kelimeler:** Prostat kanseri, Mesane kanseri, Radikal sistoprostatektomi, PSA



## SUMMARY

### **The Incidence of Prostate Adenocarcinoma in Patients Who Underwent Cystoprostatectomy for Invasive Bladder Cancer and Studying PSA in Patients for Local-Systemic Recurrences**

**Aim :** Specific to patients undergoing radical cystoprostatectomy, the reported rates of incidental prostate cancers are 10-70%. One of the reasons for this difference in the literature is the cross-section of the prostate specimen. Increasing rates of cross-sectional cancer detection rates. Incidentally prostate cancer is generally localized, well differentiated and have no clinical importance. The primary aim of this study was to investigate the incidence of incidental prostate adenocarcinoma in patients undergoing bladder urothelial cancer and RSP operation, to investigate the need for follow-up of three month PSA for local-systemic recurrence in patients with and without concomitant prostate adenoCA. The secondary aim is to report on survival and prognosis of the patients.

**Materials and Methods::** Between January 2011 and Ocak 2017, totally 89 invasive bladder urothelial carcinoma patients operated by cystoprostatectomy without the diagnosis of prostate adenocarcinoma preoperatively were included into the study. The pathological records of patients were analyzed retrospectively. Cystectomy materials were evaluated at 3 mm intervals and prostate materials at 6 mm intervals. In addition to evaluating all patients (prostate pathology results benign or malignant disease ) were followed up for at least 6 months with PSA.

**Results:** The average age was 62,8 years. Prostate adenocarcinoma was detected in cystoprostatectomy materials of 18 patients (%20,2) . According to the ISUP classification, 15 (83.3%) patients were stage 1, 2 (11.1%) were stage 2, and 1 (5.6%) patients were stage 3. Preoperative PSA values were 2.06 ng / mL on average. PSA elevation was observed in any of the patients with PSA follow-up. Patients with benign prostate pathology and malignant disease were compared in terms of age, preoperative PSA, bladder pathology, and survey. There was no significant difference between the groups.

**Conclusion:** None of the patients reported as benign prostate pathology had elevated PSA. It was thought that these patients did not affect surveillance in these patients with morbidities in terms of the already existing bladder tumor with the clinically insignificant PCa.

**Key words:** Prostate cancer, Bladder cancer, Radical cystoprostatectomy, PSA

## KAYNAKLAR

- 1-Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29
- 2-Polat K, Tüzel E, Aktepe F, Akdoğan B, Güler C, Uzun İ. Türkiye'de otopsi serisinde latent prostat kanseri ve yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi sıklığının araştırılması. *Turk J Urol* 2009; 35: 96-100.
- 3- Kinoshita Y, Singh A, Rovito PM Jr, Wang CY, Haas GP. Double primary cancers of the prostate and bladder. A literature review. *Clin Prostate Cancer* 2004;3(2):83-6.
- 4-Hızlı F, Arık Aİ, Başay S, Benzer E, Uygur MC. Mesane kanseri nedeniyle radikal sistoprostektomi yapılan hastalarda rastlantısal prostat kanser oranı. *Türk Üroloji Dergisi* 2005;31(4):490-4.
- 5-Sivalingam S, Drachenberg D. The incidence of prostate cancer and urothelial cancer in the prostate in cystoprostatectomy specimens in a tertiary care Canadian centre. *Can Urol Assoc J* 2013;7:35-38
- 6-Abbas F, Hochberg D, Civantos F, et al. Incidental prostatic adenocarcinoma in patients undergoing radical cystoprostatectomy for bladder cancer. *Eur Urol.* 1996;30:322-326
- 7-Lee SH, Chang PL, Chen SM, Sun GH, Chen CL, Shen BY, et al. Synchronous primary carcinomas of the bladder and prostate. *Asian J Androl* 2006; 8: 357-9
- 8-Winkler MH, Livni N, Mannion EM, et al. Characteristics of incidental prostatic adenocarcinoma in contemporary radical cystoprostatectomy specimens. *BJU Int.* 2007;99:554-558
- 9-Başpınar S, Bircan S, Devrim T, Yavuz G, Akdeniz R, Oksay T, et al., Incidental Prostate Cancers Found in Radical Cystoprostatectomy Specimens *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2013; 33: 33-8
- 10-Revelo MP, Cookson MS, Chang SS, et al. Incidence and location of prostate and urothelial carcinoma in prostates from cystoprostatectomies: implications for possible apical sparing surgery. *J Urol.* 2004;171:646-651
- 11-Moutzouris G, Barbatis C, Plastiras D, et al. Incidence and histological findings of unsuspected prostatic adenocarcinoma in radical cystoprostatectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *Scand J Urol Nephrol.* 1999; 33:27-30
- 12-Pritchett TR, Moreno J, Warner NE, et al. Unsuspected prostatic adenocarcinoma in patients who have undergone radical cystoprostatectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1988;139:1214-1216

- 13-Androulakakis PA, Schneider HM, Jacobi GH, Hohenfellner R: Coincident vesical transitional cell carcinoma and prostatic carcinoma. Clinical features and treatment. Br J Urol, 58: 153-156, 1986
- 14-Thompson IM, Rounder JB, Teague JL, Peek M, Spence CR: Impact of routine screening for adenocarcinoma of the prostate on stage distribution. J Urol, 137: 424-426, 1987
- 15-Sakul U, Bilencioğlu B. Prostat bezi anatomisi. Balbay MD, Prostat, 1.baskı Güneş Kitabevi, Ankara, 2008 : 3–35.
- 16- Alan W. Partin RR. Campbell Üroloji Onuncu baskı Saunders /Güneş Kitabevi 2014: 1237–96
- 17-Moore K, TVN P. İnsan embriyolojisi, klinik yönleri ile. Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H (Editörler) 6ncı Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2002:330
- 18- MacLennan GT. Prostate and urethral sphincters. Hinman's Atlas of UroSurgical Anatomy. Elsevier Health Sciences; 2012; 249-86.
- 19- Tanagho E, McAninch J. Smith Genel Üroloji. On Sekizinci Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri. 2014:392-433.
- 20- McNeal JE. Anatomy of the prostate: an historical survey of divergent views. The prostate. 1980;1(1).
- 21- Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. CampbellWalsh Urology 8th ed Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier Volume 1,2002
- 22- Dauge M, Delmas V, Potier M. The anatomic lobulation of the prostate, a controversial description. Morphologie: bulletin de l'Association des anatomistes. 1999;83(260):5-14.
- 23- Anafarta K BY, Arıkan N, Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı. Temel Üroloji, Üçüncü baskı Güneş Kitabevleri 2012; 1-19
- 24- Baydınç C.Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı; Temel Üroloji. Güneş kitabevi Ltd Şti, Ankara, 1998
- 25- Coffey D.The Molecular Biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles; in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr.(Eds):Campbell's Urology Ed 6, Philadelphia, W B Saunders Co, 1992; Vol 1,pp 221-226
- 26- Prins GS, Birch L, Greene GL. Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. Endocrinology 1991;129:3187-99



- 27- Narayan P, Lepor H. Long-term, open-label, phase III multicenter study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001;57: 466-70
- 28- Montie JE, Meyers SE: Defining the ideal marker for prostate cancer. *Urol Clin. North Am* 1997;24:247-252
- 29- Remzi M, Waldert M, Djavan B. Prostate cancer in the ageing male. Review. *J Mens Health Gend* 1(1):47-54, 2004
- 30- American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2012. Available at <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf>
- 31- Melia J, Moss S, John L, and contributors in the participating laboratories. Rate of prostate specific antigen testing in general practice in England and Wales in asymptomatic and symptomatic patients: a cross-sectional study. *Br J Urol* 94; 51-56, 2004
- 32- Gites RE: Carcinoma of the prostate. *N Eng J Med* 324:236- 245, 1991
- 33- Scher HI, Isaacs JT, Zelefsky MJ, et al: Prostate cancer, in Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, et al (Eds), *Clinical Oncology*, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 2000, pp 1823–1884.
- 34- Carter HB, Piantadosi S, and Isaacs JT: Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol* 143: 742–746, 1990
- 35- Montironi R, Scarpelli M, López Beltran A. Carcinoma of the prostate: inherited susceptibility, somatic gene defects and androgen receptors. *Virchows Arch.* 444(6):503-8, 2004
- 36- Lesko SM. Family history and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol* 144(11):1041-7, 1996
- 37- Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P et al: Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res.*16(7):2115-21, 2010
- 38- Lunenfeld B: The ageing male: demographics and challenges. *World J Urol* 20: 11–16, 2002
- 39- Thomas LN, Douglas RC, Lazier CB, Too CK, Rittmaster RS, Tindall DJ. Type 1 and type 2 5alpha-reductase expression in the development and progression of prostate cancer. *Eur Urol.* 53:244-52, 2008
- 40- Ho SM, Lee MT, Lam HM, Leung YK: Estrogens and prostate cancer: etiology, mediators, prevention, and mana

- 41- Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D et al: Human prostate cancer risk factors. *Cancer*. 101:2371-490, 2004
- 42- Azzouni F, Mohler J: Role of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors in prostate cancer prevention and treatment. *Urology*. 79(6):1197-205, 2012
- 43- Walsh PC: Effect of treatment with 5- $\alpha$  reductase inhibitors on progression in monitored men with favourable-risk prostate cancer. *J Urol*. 188(1):111-2, 2012
- 44- Cook LS, Goldoft M, Schwartz SM, et al: Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States and their descendants. *J Urol* 161: 152–155, 1999.
- 45- Gronberg H: Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 361: 859–864, 2003.
- 46- Joshu CE, Mondul AM, Meinhold CL, Humphreys EB, Han M, Walsh PC, et al. Cigarette smoking and prostate cancer recurrence after prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 103(10):835-8, 2011
- 47- Story MT, Hopp KA, Meier DA, Begun FP, Lawson RK. Influence of transforming growth factor beta 1 and other growth factors on basic fibroblast Growth factor level and proliferation of cultured human prostate-derived fibroblasts. *Prostate* 1993;22: 183-97
- 48- Klein EA, Thompson IM. Chemoprevention of prostate cancer: an updated view. *World J Urol*. 30(2):189-94, 2012
- 49- Muecke R, Klotz T, Giedl J, Buentzel J, Kundt G, Kisters K, Prott FJ, Micke O. Whole blood selenium levels (WBSL) in patients with prostate cancer (PC), benign prostatic hyperplasia (BPH) and healthy male inhabitants (HMI) and prostatic tissue selenium levels (PTSL) in patients with PC and BPH. *Acta Oncol*. 48(3):452-6, 2009
- 50- Rao AV. Processed tomato products as a source of dietary lycopene: bioavailability and antioxidant properties. *Can J Diet Pract Res* 65(4):161-5, 2004
- 51- Epstein JI, Allsbrook Jr WC, Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(9):1228-42.
- 52- Epstein JI. Update on the Gleason grading system. *Ann Pathol*. 2011 Nov;31(5 Suppl):S:20-6. Epub 2011
- 53- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of

prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(2):244-52.

54- Sobin LH, Wittekind C.(Eds) *TNM Classification of Malignant Tumors*. 6th ed. New Jersey: John Wiley & Sons,184-187,2002

55- Mistry K,Cable G, Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract*. 2003 Mar-Apr;16(2):95-101

56- Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Jr., et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990;143:1146-52; discussion 52-4

57- Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T: Some physico-chemical characteristics of "seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. *VII Nihon Hoigaku Zasshi*. 1971 Jul;25(4):322-4

58- Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, CHU TM: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. 1979 Sep;17(2):159-63

59- Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, CHU TM: A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res*. 1980 Jul;40(7):2428-32

60- Clements J, Mukhtar A. Glandular kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78: 1536-9

61- Angelova K, Fremont V, Jain R, et al. Human alpha-subunit analogs act as partial agonists to the thyroid-stimulating hormone receptor: differential effects of free and yoked subunits. *Endocrine* 2004;24: 25-31

62- Stephan C, Jung K, Diamandis EP, et al. Prostate-specific antigen, its molecular forms, and other kallikrein markers for detection of prostate cancer. *Urology* 2002;59: 2-8

63- Bircan MK: Prostat Kanserinde Tümör Belirleyicileri; Balbay MD (ED), *Prostat* 225-234,2008

64- Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z, et ol: Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate-specific antigen velocity. *Urology*, 45: 591-596; 1995

65- Welty CJ, Cooperberg MR, Carroll PR. Meaningful end points and outcomes in men on active surveillance for early-stage prostate cancer. *Current opinion in urology*. 2014;24(3):288-92.

- 66- Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Current opinion in urology*. 2015;25(3):232-7.
- 67- Bianco FJ, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology*. 2005;66(5):83-94.
- 68- Parker C. Active surveillance: toward a new paradigm in the management of early prostate cancer *Lancet*, 5: 101-106, 2004.
- 69- Koppie TM, Grossfeld GD, Miller D, et al. Patterns of treatment of patients with prostate cancer initially managed with surveillance: Results from the CaPSURE Database. *J Urol*, 164: 81-88, 2000.
70. J Draisma G, Etzioni R, Tsodikov, A et al. Lead times and overdetection due to prostate specific antigen screening; estimates from the European Randomized Study of screening for Prostate Cancer. *National Cancer Inst*, 95:868-878, 2003.
- 71- D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*, 154:131-8, 1995.
- 72- Epstein JI: Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. *J Urol*, 186:790-7, 2011.
- 73- Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, et al. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer*, 71: 933-8, 1993.
- 74- Wolters T, Roobol MJ, van Leeuwen PJ, et al. A critical analysis of the tumor volume threshold for clinically insignificant prostate cancer using a data set of a randomized screening trial. *J Urol*, 185:121-5, 2011.
- 75- Tanagho E.A, Smith D.R. The anatomy and function of the bladder neck. *Br J Urol*, 1966. 38(1): p. 54-71.
- 76- Elbadawi, A. Functional anatomy of the organs of micturition. *Urol Clin North Am*, 1996. 23(2): p. 177-210.
- 77- Juenemann KP, Lue TF, Schmidt RA, et al. Clinical significance of sacral and pudendal nerve anatomy. *J Urol*, 1988. 139(1): p. 74-80.
- 78- Andersson K.E. Neurotransmitters and neuroreceptors in the lower urinary tract. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1996. 8(5): p. 361-5.

- 79- Marshall F.F. Embryology of the lower genitourinary tract. *Urol Clin North Am*, 1978. 5(1): p. 3-15.
- 80- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin*, 2004. 54(1): p. 8-29.
- 81- Cole P, Hoover R, Friedell G.H, et al. Occupation and cancer of the lower urinary tract. *Cancer*, 1972. 29(5): p. 1250-60.
- 82- Pisani P, Parkin DM, Bray F, et al. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer*, 1999. 83(1): p. 18-29.
83. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*, 2005. 66(6 Suppl 1): p. 4-34.
- 84- Ross RK, Yu MC, Yuan JM. The epidemiology of bladder cancer . In Vogelzang NJ, Scardino PT , Shipley WU, Debruyne FMJ, Linehan WM (Eds) : *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 3rd edit ch18, pp 357-363, 2006. (üroonkoloji)
- 85- Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA: The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000, 89(3):630-639
- 86- Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2012;<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.033>
- 87- Eser S, Yakut C, Özdemir R, et al. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: A detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev* 11:1731-39, 2010.
- 88- Murta-Nascimento C, Schmitz-Drager BJ, Zeegers MP, et al. Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumor development to patient's death. *World J Urol* 25:285-95, 2007
- 89- Olfert SM, Felknor SA, Delclos GL. An updated review of the literature: risk factors for bladder cancer with focus on occupational exposures. *South Med J* 99:1256-1263, 2006.
- 90- Skipper PL, Tanenbaum SR, Ross RK , et al. Nonsmokingrelated arylamine exposure and bladder cancer risk . *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12: 503-507, 2003.
- 91- Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E: Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000, 88(2):398-406.

- 92- Zeegers MP, Volovics A, Dorant E, Goldbohm RA, van den Brandt PA: Alcohol consumption and bladder cancer risk: results from The Netherlands Cohort Study. *American journal of epidemiology* 2001, 153(1):38-41.
- 93- Bates MN, Rey OA, Biggs ML, Hopenhayn C, Moore LE, Kalman D, Steinmaus C, Smith AH: Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina. *American journal of epidemiology* 2004, 159(4):381-389
- 94- Chiang HS, Guo HR, Hong CL, Lin SM, Lee EF: The incidence of bladder cancer in the black foot disease endemic area in Taiwan. *British journal of urology* 1993, 71(3):274-278.
- 95- Williams PL BL: Urinary System. In: *The Anatomical Basis of the Medicine and Surgery*. 38 edn; 1995: 1837-1845.
- 96- Walsh P C RAB, Vaughan E D, Wein A J. In: *Campell Üroloji*. 2005: 2732-2773.
97. Eble JN EJ, Sesterhenn I: Pathology and Genetics of the Urinary System and Male Genital Organs. In. Edited by tumors WHOco; 2004.
- 98- Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK: The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *The American journal of surgical pathology* 1998, 22(12):1435-1448.
- 99- JD B: urinary tract anatomy. In: *Campbell's Urology*. 2005: 41-80.
- 100- Miyamoto H, Miller JS, Fajardo DA, Lee TK, Netto GJ, Epstein JI: Non-invasive papillary urothelial neoplasms: the 2004 WHO/ISUP classification system. *Pathology international* 2010, 60(1):1-8.
- 101- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians* 2005, 55(2):74-108.
- 102- Tokuç RvY, A: Karsinoma İn Situ In: *Üroonkoloji* Edited by Özen HvT, L., vol. 1, 1 edn; 2007: 259-265.
- 103- McKenney JK, Gomez JA, Desai S, Lee MW, Amin MB: Morphologic expressions of urothelial carcinoma in situ: a detailed evaluation of its histologic patterns with emphasis on carcinoma in situ with microinvasion. *The American journal of surgical pathology* 2001, 25(3):356-362.
- 104- Neal DE, Sharples L, Smith K, Fennelly J, Hall RR, Harris AL: The epidermal growth factor receptor and the prognosis of bladder cancer. *Cancer* 1990, 65(7):1619-1625.

- 105- Witjes JA, van Balken MR, van de Kaa CA: The prognostic value of a primary inverted papilloma of the urinary tract. *The Journal of urology* 1997, 158(4):1500-1505.
- 106- Montironi R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Cheng L. Morphological classification and definition of benign, preneoplastic and non-invasive neoplastic lesions of the urinary bladder. *Histopathology* 53: 621–633,2008.
- 107- Reuter VE. Non-invasive papillary urothelial carcinoma, high grade. In Eble JN et al: World Health Organisation Classification of tumours. Pathology & Genetics. Tumours of urinary system and male genital organs. Lyon: IARC press, 2004
- 108- Bahnson RR: Squamous cell carcinoma of bladder. *The Journal of urology* 1997, 157(6):2115.
- 109- Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamalla A: Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *The Journal of urology* 1997, 158(2):393-399.
- 110- Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG: Flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. *Cancer* 2000, 88(3):625-631.
- 111- Bubendorf L. Multiprobe fluorescence in situ hybridization (UroVysion) for the detection of urothelial carcinoma - FISHing for the right catch. *Acta Cytol*, 2011. 55(2): p. 113-9.
- 112- Sokolova IA, Halling KC, Jenkins RB, et al. The development of a multitarget, multicolor fluorescence in situ hybridization assay for the detection of urothelial carcinoma in urine. *J Mol Diagn*, 2000. 2(3): p. 116-23.
- 113- Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology*, 2003. 61(1): p. 109-18; discussion 118
- 114- Corrigan NT, Crooks J, Shand J. Are dedicated bladder films necessary as part of intravenous urography for haematuria? *BJU Int*, 2000. 85(7): p. 806-10.
- 115- Amar AD, Das S. Pre-cystoscopic diagnosis of bladder tumour by modified intravenous urography. *Br J Urol*, 1984. 56(4): p. 381-4.
- 116- Herranz-Amo F, Diez-Cordero JM, Verdú-Tartajo F, et al. Need for intravenous urography in patients with primary transitional carcinoma of the bladder? *Eur Urol*, 1999. 36(3): p. 221-4.
- 117- Mishra VC, Rowe E, Rao AR, et al. Role of i.v. urography in patients with haematuria. *Scand J Urol Nephrol*, 2004. 38(3): p. 236-9.

- 118- Lang EK, Macchia RJ, Thomas R, et al. Computerized tomography tailored for the assessment of microscopic hematuria. *J Urol*, 2002. 167(2 Pt 1): p. 547-54.
- 119- Yip SK, Peh WC, Tam PC et al. Day case hematuria diagnostic service: use of ultrasonography and flexible cystoscopy. *Urology*, 1998. 52(5): p. 762-6.
- 120- Malone P.R. Transabdominal ultrasound surveillance for bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 1989. 16(4): p. 823-7.
- 121- Malone PR, Weston-Underwood J, Aron PM, et al. The use of transabdominal ultrasound in the detection of early bladder tumours. *Br J Urol*, 1986. 58(5): p. 520-2.
- 122- Horiuchi K, Tsuboi N, Shimizu H, et al. High-frequency endoluminal ultrasonography for staging transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*, 2000. 56(3): p. 404-7.
- 123- See WA, Fuller JR. Staging of advanced bladder cancer. Current concepts and pitfalls. *Urol Clin North Am*, 1992. 19(4): p. 663-83.
- 124- Amendola MA, Glazer GM, Grossman HB, et al. Staging of bladder carcinoma: MRI-CT-surgical correlation. *AJR Am J Roentgenol*, 1986. 146(6): p. 1179-83.
- 125- Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol*, 2000. 163(6): p. 1693-6.
- 126- Moon WK, Kim SH, Cho JM et al. Calcified bladder tumors. CT features. *Acta Radiol*, 1992. 33(5): p. 440-3.
- 127- Kon Kim j, Park SY, Ahn HJ. Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology*, 2004. 231(3): p. 725-31.
- 128- Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, et al. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional TI-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol*, 1996. 167(6): p. 1503-7.
- 129- Barentsz JO, Ruijs SH, Strijk SP. The role of MR imaging in carcinoma of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol*, 1993. 160(5): p. 937-47.
- 130- Tachibana M, Baba S, Deguchi N, et al. Efficacy of gadolinium-diethylenetriaminepentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for differentiation between superficial and muscle-invasive tumor of the bladder: a comparative study with computerized tomography and transurethral ultrasonography. *J Urol*, 1991. 145(6): p. 1169-73.



- 131- Neuerburg JM, Bohndorf K, Sohn M et al. Urinary bladder neoplasms: evaluation with contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*, 1989. 172(3): p. 739-43.
- 132- Robinson P, Collins CD, Ryder WD, Carrington BM, Hutchinson CE, Bell D, Logue JP, Read G, Cowan RA: Relationship of MRI and clinical staging to outcome in invasive bladder cancer treated by radiotherapy. *Clinical radiology* 2000, 55(4):301-306.
- 133- Barentsz JO, Berger-Hartog O, Witjes JA, Hulsbergen-van der Kaa C, Oosterhof GO, VanderLaak JA, Kondacki H, Ruijs SH: Evaluation of chemotherapy in advanced urinary bladder cancer with fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1998, 207(3):791-797.
- 134- Fenlon HM, Bell TV, Ahari HK, et al. Virtual cystoscopy: early clinical experience. *Radiology*, 1997. 205(1): p. 272-5.
- 135- Rosai J: Controversies in surgical pathology. *Int J Surg Pathol* 2004, 12(4):299-300.
- 136- D'Hallewin MA, Baert L: Initial evaluation of the bladder tumor antigen test in superficial bladder cancer. *The Journal of urology* 1996, 155(2):475-476.
- 137- Konety BR, Metro MJ, Melham MF, Salup RR: Diagnostic value of voided urine and bladder barbotage cytology in detecting transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Urologia internationalis* 1999, 62(1):26-30.
- 138- Rosai J: Controversies in surgical pathology. *Int J Surg Pathol* 2004, 12(4):1330-1331
- 139- Brown FM: Urine cytology. It is still the gold standard for screening? *The Urologic clinics of North America* 2000, 27(1):25-37.
- 140- Weldon TE, Soloway MS. Susceptibility of urothelium to neoplastic cellular implantation. *Urology*, 1975. 5(6): p. 824-7.
- 141- Smith JA Jr, Whitmore WF Jr. Regional lymph node metastasis from bladder cancer. *J Urol*, 1981. 126(5): p. 591-3.
- 142- Herr H.W. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol*, 1999. 162(1): p. 74-6.
- 143- Thompson RA Jr, Campbell EW Jr, Kramer HC, et al. Late invasive recurrence despite long-term surveillance for superficial bladder cancer. *J Urol*, 1993. 149(5): p. 1010-1.
- 144- Herr H.W. Uncertainty, stage and outcome of invasive bladder cancer. *J Urol*, 1994. 152(2 Pt 1): p. 401-2.

- 145- Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC ve ark. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol*, 176 (2): 486-492, 2006.
- 146- Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol*, 24 (3): 296-304. 2006.
- 147- Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol*, 2002. 20(14): p. 3061-71.
- 148- Parker SL, Tone T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1997;47(1):5-27.
- 149- Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005;16(3):481-8.
- 150- Holund B. Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series. *Scand J Urol Nephrol* 1980;14(1):29-35.
- 151- Franks LM. Latent carcinoma of the prostate. *J Pathol Bacteriol* 1954;68(2):603-16
- 152- Chun TY. Coincidence of bladder and prostate cancer. *J Urol* 1997;157(1):65-7.
- 153- Winfield HN, Reddy PK, Lange PH. Coexisting adenocarcinoma of prostate in patients undergoing cystoprostatectomy for bladder cancer. *Urology* 1987;30(2):100-1.
- 154- Romero FR, De Castro MG, Andriolo A Jr, De Meneses AH, Fernandes RC, Perez MDC. Coexistence of prostate neoplasia in patients undergoing radical cystoprostatectomy due to vesical neoplasia. *Int Braz J Urol* 2004;30(4):296-301.
- 155- Kotake T, Kiyohara H. Multiple primary cancers (MPC) associated with bladder cancer: An analysis of the clinical and autopsy cases in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 1985;15(1):201-10.
- 156- Isabel H, Willi O et al High incidence of clinically significant concomitant prostate cancer in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer : A 10-year single-center experience *Urologic Oncology*: s35(2017)152.e1–152.e5
- 157- In-Chang Cho et al Oncologic aspects of long-term followed incidental prostate cancer detected by cystoprostatectomy in Korean patients *Prostate International* 3 (2015) 56e61
- 158- Delongchamps NB, Mao K, Theng H, Zerbib M, Debre B, Peyromaure M. Outcome of patients with fortuitous prostate cancer after radical cystoprostatectomy for bladder cancer *Eur Urol* 2005;48:946-50
- 159- Johanson JE, Holmberg L, Johansson S et al. Fifteen year survival in prostate cancer A prospective population based study in Sweden *JAMA*, 277; 467-471, 1997.

160- Albertsten PC, Hanley JA, Fine J. 20 Year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer JAMA 293: 2095-2101, 2005.

161- Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, ve ark. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N Engl J Med. 2012;367(3):203-13.

## ÖZGEÇMİŞ

6 Aralık 1987 yılında Boyabat 'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Sinop Mehmet Akif Ersoy okulunda okuduktan sonra lise öğrenimimi Sinop Anadolu Lisesinde tamamladım. Tıp Fakültesini eski adıyla Zonguldak Karaelmas Üniversitesinde yeni adıyla Bülent Ecevit Üniversitesinde 7 yılda bitirdim. 5 yıllık evliyim, 2 yaşında bir oğlum var.

Bu kılavuzun hazırlanmasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım klavuzlarından yararlanılmıştır.