

**T. C.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**OTOPSİ SERİLERİNDE PROSTAT KANSERİ VE  
MESANE TÜMÖRÜ İNSİDANSININ ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Arş.Grv.Dr. Kadir POLAT**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Emre TÜZEL**

**AFYONKARAHİSAR 2008**

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**Tez Başlığı** : Otopsi Serilerinde Prostat Kanseri ve Mesane  
Tümörü İnsidansının Araştırılması

**Tezi Hazırlayan** : Dr. Kadir Polat

**Tez Savunma Tarihi** :

**Tez Kabul Tarihi** :

**Tez Danışmanı** : Doç. Dr. Emre Tüzel

İş bu çalışma jürimiz tarafından ÜROLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA  
UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN**

Doç. Dr. Emre TÜZEL

**ÜYE**

Yrd. Doç. Dr. Bülent AKDOĞAN

**ÜYE**

Doç. Dr. Coşkun POLAT

**DEKAN**

Prof. Dr. Necat İMİRZALIOĞLU

## **Teşekkür...**

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan ve başta değerli anabilim dalı başkanımız, tez danışmanım hocam sayın Doç. Dr. Emre Tüzel'e, çalışmamın planlanması ile yürütülmesinde önemli destek ve yardımlarını esirgemeyen, hocam Yrd. Doç. Dr. Bülent Akdoğan'a, tezin oluşumunda büyük katkıları olan Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Fatma Aktepe'ye, dokuların toplanmasında büyük desteği olan İstanbul Adli Tıp Kurumu'ndaki başta Dr. İbrahim Uzun ve çalışanlarına, manevi desteğini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, Anabilim Dalı çalışanlarına, çalışmalarım süresince bana destek olan sevgili eşim Dr. Nagihan'a ve oğlum Kerem'e teşekkür ederim.

Dr. Kadir Polat

AFYONKARAHİSAR 2008

## KISALTMALAR

<b>PRM</b>	: Parmakla Rektal Muayene
<b>PSA</b>	: Prostat Spesifik Antijen
<b>LHRH</b>	: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
<b>TRUS</b>	: Transrektal Ultrasonografi
<b>PİN</b>	: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
<b>ASAP</b>	: Atipik Küçük Asiner Proliferasyon
<b>H&amp;E</b>	: Hematoksilen&Eozin
<b>TNM</b>	: Tümör-Nodül-Metastaz
<b>AJCC</b>	: American Joint Comitte on Cancer
<b>UICC</b>	: Union International Contre le Cancer
<b>BCG</b>	: Bacille Calmette-Guerin
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>TUR</b>	: Transüretal Rezeksiyon
<b>ISUP</b>	: International Society of Urologic Pathologists
<b>PUNLMP</b>	: Düşük Malignite Potansiyeli Olan Papiller Ürotelyal Neoplazmlar
<b>KİDEM</b>	: İzmir Kanser Kayıt Merkezi
<b>RSP</b>	: Radikal Sistoprostektomi
<b>CİS</b>	: Karsinoma insutu
<b>HPC</b>	: Hereditary Prostate Cancer

# İÇİNDEKİLER

I-GİRİŞ .....	1
II-GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. PROSTAT VE MESANE KANSERİ İÇİN ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	7
2.2. PROSTAT KANSERİNİN TANISI.....	9
2.3. MESANE KANSERİNİN TANISI.....	11
2.4. PROSTAT KANSERİNDE PATOLOJİ VE EVRELEME.....	14
2.4. MESANE KANSERİNDE PATOLOJİ VE EVRELEME.....	19
III-GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
IV-BULGULAR.....	34
V-TARTIŞMA.....	45
VI-SONUÇLAR.....	57
VII-ÖZET.....	58
VIII-SUMMARY.....	60
IX-KAYNAKLAR.....	62

## TABLÖLAR ÇİZELGESİ

TABLO - I.....	4
Türkiye'de Kanseri Bölgelerine Göre Kaba ve Yaşa Göre Standardize Ölüm Hızları.	
TABLO – II.....	5
Dünyada Prostat Kanseri İnsidans ve Mortalite Oranları.	
TABLO - III.....	6
Dünyada Otopsi Çalışmalarında Prostat Kanseri Prevelansı.	
TABLO - IV.....	15
Prostat Kanseri Histolojik Sınıflandırması.	
TABLO- V.....	24
Mesane Kanseri TNM 2002 Sınıflandırılması.	
TABLO- VI.....	25
WHO ve International Pathology Consensus Committee Tarafından Yapılan Histolojik Sınıflandırma.	
TABLO-VII.....	34
Otopsi Yapılan Vakalardaki Prostatların Kanseri Açısından Değerlendirilmesi.	
TABLO-VIII.....	35
Otopsi Yapılan Vakalardaki Prostatların HGPIA Açısından Değerlendirilmesi.	
TABLO-IX.....	35
Otopsi Yapılan Erkeklerde Mesanelerin Değerlendirilmesi.	

TABLO-X.....	36
Otopsi Yapılan Kadınlarda Mesanelerin Değerlendirilmesi.	

TABLO-XI.....	52
Latent Prostat Kanseri Litaratür Rakam Verilerinin Karşılaştırılması.	

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil-1.....	3
Türkiye’de En Çok Görülen Ölüm Sebeplerinin Yıllar İçindeki Seyri.	
Şekil-2.....	3
Türkiye’de 1965’ten 1998’e Kanser Mortalite Trendi.	
Şekil-3.....	6
Dünyada Prostat Kanseri İnsidansının Dağılımı.	
Şekil-4.....	19
Gleason Derecelendirme Sisteminin Şematik Diyagramı.	
Şekil-5.....	30
Otopsi Yapan Ekibin Kıyafetleri.	
Şekil-6.....	30
Otopsi Salonu.	
Şekil-7.....	30
Otopsi Masası.	
Şekil-8.....	31
Göğüs ve Batının Aynı Kesi ile Açılması.	
Şekil-9.....	31
Derinin Kaslardan Sıyırılması.	
Şekil-10.....	32
Batının Açılması.	



Şekil-11.....	32
Kemik Yapıların Elektrikli Testere ile Kesilerek Göğüsün Açılması.	
Şekil-12.....	33
Prostatın Makroskopik Görünümü.	
Şekil-13.....	33
Anteriyor Duvarından Açılmış Mesane.	
Şekil-14.....	37
55 Yaşındaki Hastada Prostat Adenokarsinom (H&E, x200).	
Şekil-15.....	37
82 Yaşındaki Hastada Prostat Adenokarsinom (Yüksek Dereceli) (H&E, x200).	
Şekil-16.....	38
62 Yaşındaki Hastada Prostat Adenokarsinom (Düşük Dereceli 'Grade 3') (H&E, x200).	
Şekil-17.....	38
57 Yaşındaki Hastada Prostat Adenokarsinom (Düşük Dereceli 'Grade 2') (H&E, x200).	
Şekil-18.....	39
72 Yaşındaki Hastada Yüksek Dereceli PIN Mikropapillar Tip (H&E, x400).	
Şekil-19.....	39
67 Yaşındaki Hastada Yüksek Dereceli PIN Kribriform Tip (H&E, x400).	
Şekil-20.....	40
75 Yaşındaki Hastada Yüksek Dereceli PIN Tufting Tip (H&E, x400).	

Şekil-21.....	40
83 Yaşındaki Hastada Yüksek Dereceli PIN Flat Tip (H&E, x400).	
Şekil-22.....	41
45 Yaşındaki Kadın Hastada Normal Mesane Mukozası (H&E, x40).	
Şekil-23.....	41
45 Yaşındaki Kadın Hastada Normal Mesane Mukozasının Büyük Büyütme İle Görüntüsü (H&E, x200).	
Şekil-24.....	42
65 Yaşındaki Erkek Hastada Mesane Mukozasında Skuamöz Metaplazi (H&E, x40).	
Şekil-25.....	42
65 Yaşındaki Erkek Hastada Mesane Mukozasında Skuamöz Metaplazinin Yakından Mikroskopik Görünümü (H&E, x200).	
Şekil-26.....	43
72 Yaşındaki Kadın Hastada Mesanede Lamina Propriada Yerleşmiş Lenfoid Follikül Yapıları (H&E, x40).	
Şekil-27.....	43
72 Yaşındaki Kadın Hastada Mesanede Lamina Propriada Yerleşmiş Lenfoid Follikül Yapılarının İzlendiği Folliküler Sistitin Büyük Büyütme İle Mikroskopik Görüntüsü (H&E, x200).	
Şekil-28.....	44
67 Yaşındaki Kadın Hastada Polipoid Sistit (H&E, x40).	
Şekil-29.....	44
67 Yaşındaki Kadın Hastada Polipoid Sistitte Hiperplastik Ürotelyal Epitel	

Örtülü, Ödematöz, İnflamatuvar Hücreleri İçeren Stromaya Sahip Polipoid Yapıların Büyük Büyütme İle Mikroskopik Görüntüsü (H&E, x200).

## I. GİRİŞ

Bir toplumda kanser sıklığının ve bunun yaşa ve cinse göre dağılımının bilinmesi, etiyolojik faktörlerin ortaya çıkarılmasını, bu faktörlerin ortadan kaldırılmasını ya da etkilerinin önlenmesini, kanser oluşuktan sonra ona yönelik tedavi ve tedavi sonuçlarının saptanmasını ve hatta bazı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini sağlamaya yol açacaktır. Kanser sıklığını, sağlıklı olarak belirleyebilmek için bütün kaynaklardan (hastanelerin vaka serileri, mortalite ve taburcu kayıtları, kanser tarama programları, hastane istatistikleri, özel patoloji laboratuvarları, klinikleri, sağlık ocakları, sağlık sigortası kayıtları, otopsi serileri ve kanser kayıt merkezleri gibi) elde edilen verilerin tek bir merkezde toplanması en ideal olanıdır.

Ülkemizde, düzenli kanser istatistikleri yapılamamakta olup yapılan istatistik çalışmaları ise sporadik ve yöresel olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum ise bize sadece ülke geneli konusunda kabaca bir fikir vermektedir. Bu nedenle, bazı bölgelerde fazla ya da az oranda görülen kanserler hakkında veya bunların etyolojisi konusunda kesin bilgiler elde etmemiz her zaman mümkün olamamaktadır.

Biz çalışmamızda, ülkemizde önemli bir eksiklik olan insidans çalışmalarına bir katkıda bulunmak için, otopsi yapılan kadavralarda prostat kanseri ve mesane tümörü insidansının araştırılmasını amaçladık

## II. GENEL BİLGİLER

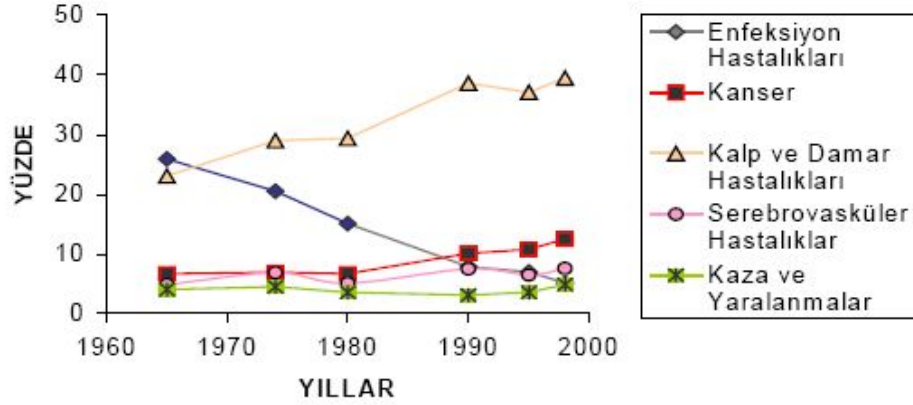
Prostat kanseri, erkeklerde en sık tanı konulan ve akciğer kanserinden sonra kanser ölümlerinden en çok sorumlu tutulan kanserdir. Aynı zamanda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, orta yaşını geçmiş erkeklerin en sık tanı alan kanseridir. Bir erkekte, 0-39 yaş arası prostat kanseri gelişmesi olasılığı %0.01 iken, 40-59 yaş arası %2.58, 60-79 yaş arası %14.7 ve yaşam boyu bir erkekte klinik önemi olan prostat kanseri gelişme olasılığı %17.8 gibi yüksek oranlardadır (1). Otopsi çalışmalarına göre 50 yaş civarında bir erkekte prostat kanseri bulunma riski %30-50 iken, bu oran 80 yaşında %80'e ulaşmaktadır (2).

Erkeklerde prostat kanseri, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra %6.2 ile tüm kanserler içinde en sık 4. kanserdir (3).

İzmir Kanser Kayıt Merkezi'nin (KİDEM), 1996-2000 yılları arasında yapılan çalışmalarının verilerine bakıldığında ise, prostat kanserinin erkeklerde 100,000'de 10.2 oranı ile en sık görülen 6. kanser olduğu görülmektedir (4).

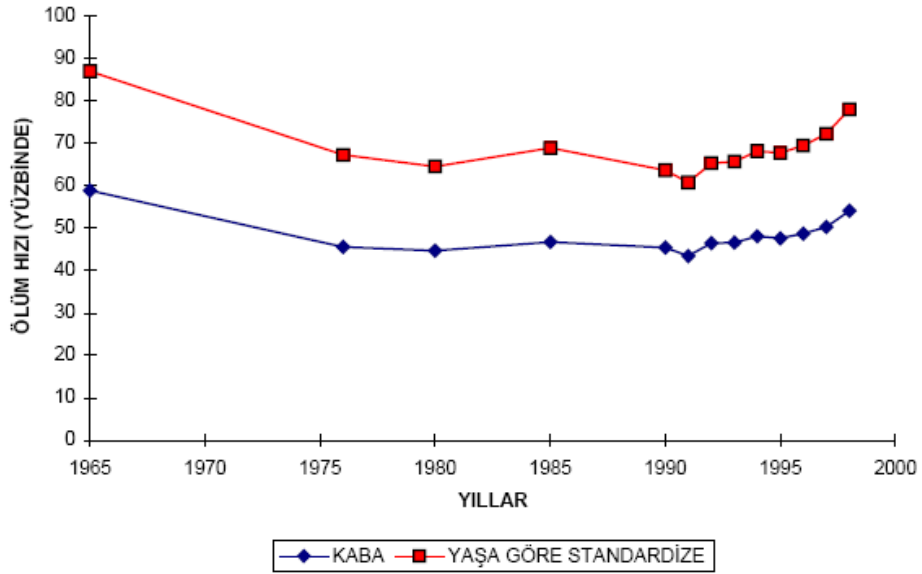
Türkiye'de ilk nüfus tabanlı kanser kayıt merkezi, 1992 yılında İzmir'de (İzmir Kanser Kayıt Merkezi, KİDEM) kurulmuş ve 1992-1993 yıllarına ait insidans verileri, 2001 yılında yayınlanmış olup, mesane kanserinin 100,000'de 11.0 oranı ile erkeklerde en sık görülen ürolojik kanser olduğu rapor edilmiştir (4). KİDEM'in 1996-2000 yılları arasında yapılan çalışmaların verilerine bakıldığında ise bu oranın, daha da artarak 100,000'de 14.3'e ulaştığı görülmektedir.

Türkiye'de en sık görülen 5 ölüm sebebinin 1965'ten başlayarak yıllar içindeki seyri incelendiğinde, kanserin 1990'a kadar kalp ve damar sistemi hastalıkları ve enfeksiyon hastalıklarından sonra en sık görülen 3. ölüm sebebi iken, 1990 yılından itibaren kontrol altına alınan enfeksiyon hastalıklarının önüne geçerek en sık görülen 2. ölüm sebebi haline geldiği (Şekil-1'de) görülmektedir(4).



**Şekil 1:** Türkiye’de En Çok Görülen Ölüm Sebeplerinin Yıllar İçindeki Seyri(4).

Türkiye’de 1965’ten 1980’e kadar düşme eğliminde olan kanser mortalite trendi, 1980-1990 yılları arasında bir plato oluşturup 1990’dan itibaren yükselmeye (Şekil-2) başlamıştır (4).



**Şekil 2:** Türkiye’de 1965’ten 1998’e Kanser Mortalite Trendi (4).

1996, 1997 ve 1998 yıllarında erkeklerde mortalitesi en yüksek 6 kanser türü sırası ile bronş-akciğer, mide, prostat, lösemi, bağırsak ve larinks kanserleridir. Türkiye’de 1996 ve 1997 yıllarında kadınlarda mortalitesi en yüksek 6 kanser türü bronş-akciğer, meme, mide, bağırsak, lösemi ve uterus kanserleridir. 1998 yılında ise 1997 yılına oranla akciğer kanseri öldürme sıklığı düşerken,

meme kanseri yükselmiş ve 6. sıraya uterus kanseri yerine lenfatik ve hematopoietik doku kanserleri yerleşmiştir. Türkiye'de 1996, 1997 ve 1998 yılları ölüm istatistiklerinden hesaplanan kanser ve tüm sebeplerden ölüm hızları (Tablo I'de) verilmiştir (4).

**Tablo I:** Türkiye'de Kanser Bölgelerine Göre Kaba ve Yaşa Göre Standardize Ölüm Hızları(4).

KANSER BÖLGELERİ	1996 ÖLÜM HIZLARI				1997 ÖLÜM HIZLARI				1998 ÖLÜM HIZLARI			
	KABA		STANDARDİZE*		KABA		STANDARDİZE*		KABA		STANDARDİZE*	
	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN
Ağız boşluğu ve farinks	0,14	0,06	0,23	0,08	0,15	0,07	0,21	0,10	0,19	0,14	0,27	0,17
Ösefagus	0,90	0,65	1,39	0,84	0,75	0,57	1,18	0,78	0,41	0,25	0,64	0,33
Mide	5,90	3,20	9,05	4,38	5,99	3,52	9,43	4,78	6,65	3,77	10,56	5,10
Rektum hariç bağırsak	2,83	2,44	4,39	3,28	2,95	2,44	4,47	3,30	3,70	2,89	5,81	3,91
Rektum ve rektosigmoid birleşme yeri	0,36	0,32	0,53	0,41	0,41	0,28	0,64	0,37	0,89	0,55	1,38	0,75
Larinks	1,85	0,36	2,87	0,47	2,14	0,34	3,34	0,47	2,24	0,45	3,53	0,61
Trachea, bronş ve akciğer	26,79	5,01	41,49	6,77	28,02	5,46	43,92	7,42	30,78	5,59	48,52	7,67
Kemik	0,55	0,26	0,80	0,33	0,50	0,24	0,74	0,29	0,43	0,37	0,64	0,48
Deri	0,37	0,23	0,57	0,30	0,30	0,19	0,47	0,24	0,32	0,27	0,47	0,36
Meme	-	4,76	-	6,23	0,20	4,09	0,29	5,36	0,17	4,95	0,27	6,80
Serviks uteri	-	0,53	-	0,70	-	0,18	-	0,23	-	0,30	-	0,39
Uterus	-	0,70	-	0,93	-	0,76	-	1,05	-	0,91	-	1,22
Prostat	4,38	-	7,25	-	4,88	-	7,78	-	5,41	-	9,01	-
Diğer ve belirlenemeyen bölgeler	17,22	12,42	26,07	16,66	17,39	12,32	26,51	16,44	16,24	12,47	24,85	16,77
Lösemi	2,68	1,86	3,40	2,22	3,38	2,11	4,48	2,58	3,13	2,09	3,99	2,47
Lenfatik ve hematopoietik doku	0,37	0,26	0,47	0,33	0,77	0,42	1,03	0,55	1,67	1,08	2,27	1,35
Benign ve tabiatı belirlenemeyen neoplaziler	0,06	0,02	0,08	0,03	0,03	0,01	0,04	0,02	0,02	0,01	0,03	0,02
<b>TOPLAM</b>	<b>64,39</b>	<b>33,07</b>	<b>96,82</b>	<b>43,66</b>	<b>67,66</b>	<b>33,03</b>	<b>104,57</b>	<b>43,97</b>	<b>72,26</b>	<b>36,08</b>	<b>112,26</b>	<b>48,17</b>

\*İl ve ilçe merkezlerinde her 100,000 nüfus için Dünya Standart Nüfusu kullanılarak direkt standardizasyon yöntemi ile hesaplanmış yaşa göre standardize ölüm hızları. 2 ile çarpılarak insidans hızı olarak kullanılabilir.

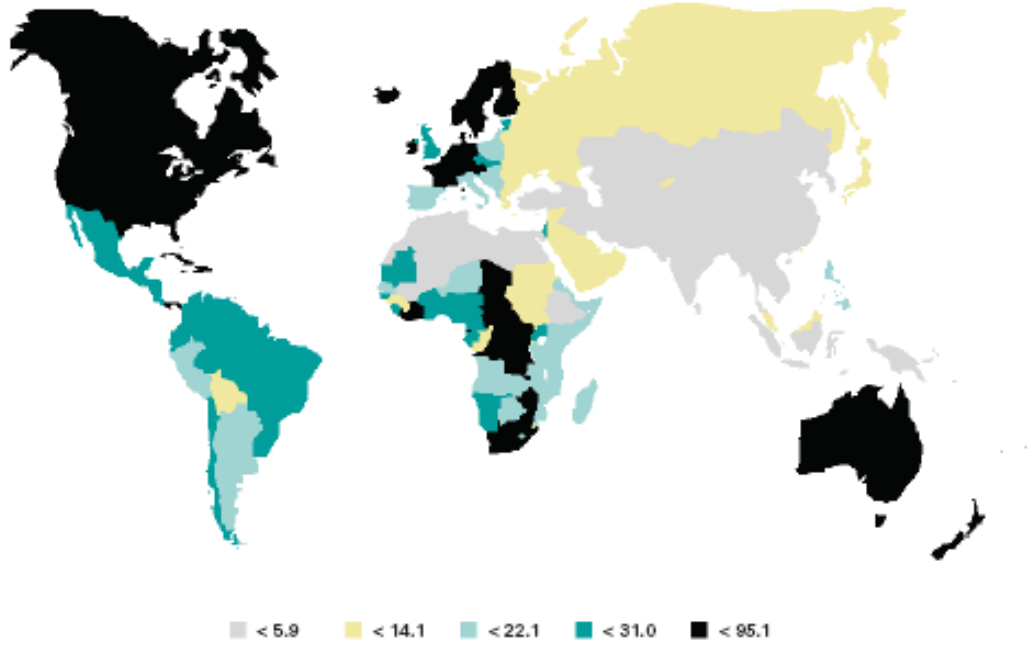
Kanser insidansı, bir yılda yeni tanı almış olgu sayısı olarak ifade edilir. Mesane kanseri erkeklerde kadınlardan 2-3 kat daha sık görülmektedir. Mesane kanseri insidansında ulusal farklılıklar mevcuttur. Bir ülkeden, diğerine hatta aynı ülkenin değişik yörelerinde bile birbirlerinden farklıdır. ABD ve İngiltere'de insidans yüksek iken Japonya ve Finlandiya'da daha düşüktür (5). Ülkemizde ise en fazla Karadeniz bölgesinde görülür (6).

Prevalans, 1 yılda 100,000 kişide görülen toplam kanserli olgu sayısıdır. Mesane kanseri, Amerika'lı erkeklerdeki kanser insidansında sadece dördüncü sıradayken, orta ve ileri yaştaki erkeklerde, prostat kanserinden sonra prevalansı en sık ikinci malignitedir. Bir kanserin mortalite oranı, bir yılda 100,000 kişide o kansere bağlı oluşan ölüm sayısıdır (7).

**Tablo II:** Dünyada Prostat Kanseri İnsidans ve Mortalite Oranları (8).

<b>Bölge</b>	<b>İnsidans (100.000)</b>	<b>Mortalite (100.000)</b>
Kuzey Amerika	119.9	15.8
Avustralya-Yeni Zelanda	79.9	18.1
Batı Avrupa	61.6	17.5
Kuzey Avrupa	57.4	19.7
Karayipler	52.2	28.0
Güney Amerika	47.0	18.0
Güney Afrika	40.5	22.4
Güney Avrupa	35.5	13.2
Orta Amerika	30.6	15.5
Orta Afrika	24.5	21.1
Mikro-Polinezya	20.3	10.8
Batı Afrika	19.3	16.0
Doğu Avrupa	17.3	9.7
Doğu Afrika	13.8	11.8
Japonya	12.6	5.7
Batı Asya	10.9	6.0
Güney-Doğu Asya	7.0	4.5
Kuzey Afrika	5.8	4.9
Malezya	5.7	3.1
Orta Asya	4.4	2.8
Çin	1.6	1.0





**Şekil 3:** Dünyada Prostat Kanseri İnsidansının Dağılımı(8).

Otopsi çalışmalarına bakıldığında da, Amerika Birleşik Devletleri'nde prostat kanseri prevalansının, Yunanistan gibi Akdeniz ülkelerinde ve diğer uzak doğu ülkelerinden ( Çin, Singapur, Tayvan gibi) daha yüksek oranda görülmesine rağmen Japonya'dan daha yüksek oranda olduğu ve genel olarak prevalansın yaşla paralel olarak arttığı (Tablo III) görülmektedir (8).

**Tablo III:** Dünyada Otopsi Çalışmalarında Prostat Kanseri Prevalansı (%)(8).

Yaş	ABD (beyaz)	ABD (siyah)	İspanya	Japonya	Yunanistan	Macaristan
<b>21-30</b>	8	8	4	0	0	0
<b>31-40</b>	31	31	9	20	0	27
<b>41-50</b>	37	43	14	13	2.6	20
<b>51-60</b>	44	46	24	22	5.2	28
<b>61-70</b>	65	70	32	35	13.8	44
<b>71-80</b>	83	81	33	41	30.9	58
<b>81-90</b>	0	0	0	48	40	73
<b>Genel</b>	34.6	36.9	18.5	20.5	18.8	38.8

## **2.1. PROSTAT VE MESANE KANSERİ İÇİN ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ**

### **2.1.1. Yaş**

Prostat kanseri esas olarak yaşlı erkeklerin hastalığıdır. Prostat kanserlerinin yaklaşık %95'inde tanı 45 ile 89 yaşları (ortalama 72 yaş) arasında koyulmaktadır(9). 50-59 yaş arası erkeklerde prostat kanseri insidansı 1970'lerden bugüne PSA'nın yaygın kullanımı ile belirgin bir şekilde artmıştır. İnsidans, 1973'de 100,000'de 35 iken, 1989'da 100,000'de 70'e yükselmiştir.1989'dan 1992'ye kadar olan dönemde, 100,000'de 105'e ulaşmıştır.

Mesane kanseri, çocukluk dahil her yaşta görülebilir. Bununla birlikte, genellikle orta ve ileri yaşın hastalığıdır. Transizyonel hücreli kanserin ortalama teşhis yaşı erkeklerde 69, kadınlarda ise 71'dir (10). Ayrıca mesane kanseri insidansı yaşla artar. 1950'den beri mesane kanserinin insidansı yaklaşık olarak %50 artmıştır. Yaşlı popülasyonun artması ile birlikte bu artışın devam edeceği tahmin edilmektedir. Mesane kanserinin mortalite oranı ise bu süre içinde yaklaşık olarak %33 azalmıştır (11).

### **2.1.2. Aile Öyküsü**

Birinci derece akrabalarında prostat kanseri bulunan kişilerde risk 2-3 kat artar. Prostat kanserlerinin %9'unda genetik yatkınlık saptanmıştır. Bundan 1q kromozomun kısa kolundaki HPC (*Hereditary Prostate Cancer*) geni sorumlu tutulmuştur (12). Akrabalarında prostat kanseri olanların prostat kanserine yakalanma riski, yaşları ile ters orantılı olarak artmaktadır. Elli yaşında ve birden fazla akrabasında prostat kanseri olan bir kişinin oğlu veya babası, 70 yaşında ve etkilenmiş bir akrabası bulunmayan kişinin oğlu veya babasına göre prostat kanseri için 5-11 kat daha fazla risk altındadır (13).

Mesane kanseri olgularının çoğunda kalıtım için güçlü epidemiyolojik bulgular bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu konuda en önemli çalışma Klemeney ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (1997); İzlanda'da 1983 ve 1992 yılları arasında transizyonel hücreli kanser tanısı almış 190 hastanın 12,000'den fazla

akrabasının kayıtları tutulmuştur ve transizyonel hücreli karsinom gelişme riskinin akrabalarda az oranda arttığı bildirilmiş, bu artışın ikinci ve üçüncü derece akrabalarda, birinci derecede akrabalarından daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu, etiolojide doğrudan bir genetik mekanizmanın sorumlu olduğunu tartışılır hale getirmektedir (14).

### **2.1.3. Irk ve Cinsiyet**

Prostat kanseri belirgin coğrafi ve etnik varyasyonlar gösterir. En yüksek risk Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da görülür. Prostat kanseri için en düşük risk ise Uzak Doğu'da bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde zencilerde, beyazlara kıyasla prostat kanserine yakalanma riski yüksek bulunmuştur. Prostat kanserinin tüm evreleri göz önüne alındığında, 5 yıllık yaşam oranları zencilerde %87, beyazlarda ise %94 olarak belirtilmektedir (15).

Mesane kanseri erkeklerdeki kanser ölümlerinin %2.9'unu ve kadınlarda %1.5'unu oluşturur. Genel olarak mesane kanseri erkeklerde, kadınlara göre 3-4 kat daha fazla görülür. Beş yıllık sağkalım oranları erkeklerde kadınlardan daha yüksektir (10). Tanı anındaki evreye göre hayatta kalma süresi de beyazlar için çok daha iyidir (16).

### **2.1.4. Diyet**

Prostat kanseri insidansı, likopen içeriği nedeniyle domates sosunu çok tüketenlerde, az tüketenlere oranla %36 oranda daha az tespit edilmiştir. İlginç olarak, domates suyu tüketiminin koruyucu etkisi bulunmamaktadır. Bu da; likopenin biyoyararlanımının pişme ile arttığını göstermektedir (17). Yüksek yağ tüketimi, hem in vivo hem in vitro olarak prostat kanseri hücrelerinin proliferasyonunu stimüle edebilmektedir (18). E vitamini alınımı plasebo ile karşılaştırıldığında insidansta %32, mortalitede %41'lik bir azalma gözlenmiştir (19). Selenyum alınmasının da prostat kanserine karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (20).

Mesane kanseri gelişimine ve progresyonuna sahip olduğu rapor edilen faktörler; mesleki kimyasallara maruziyet, sigara, kahve, analjezik ya da yapay tatlandırıcı kullanımı, parazitik, bakteriyel, mantar, viral enfeksiyonlar, mesane taşları ve genotoksik kemoterapötik ajanların alınması olarak söylenebilir (21).

Sigara günümüzde, tüm mesane kanserlerinin %30-50'sinden sorumludur ve mesane kanseri riskini ortalama 2-3 kat artırır. Ancak sigara içiciliğinin süresi ve yoğunluğuna göre risk çok daha fazla olabilir. Sigara içicilik süresi ile mesane kanseri riski arasında doğrudan bir ilişki vardır. Yirmi yıl sonunda risk yaklaşık 2 kat, 40 yıl sonunda ise 5 kat artar. Kanser riski günlük sigara tüketimi ile de yakından ilişkilidir. Günde 15-20 adet sigara içmek mesane kanser riskini 4.5 kat artırır (22).

## **2.2. PROSTAT KANSERİNİN TANISI**

### **2.2.1. Prostat Kanseri Semptomları**

Günümüzde lokalize hastalığın küratif tedavisi mümkün iken, lokal ileri evrede nüks oranları artmakta, metastatik hastalıkta ise şifa mümkün olmamaktadır. İlerlemiş prostat kanserinin tedavisi ile ilgili olarak ortaya konan tedavilerin etkinliği kısıtlıdır. Bu sonuçlar etkin bir tedavi için hastalığın erken tanısı gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Son yıllarda özellikle tarama çalışmalarının artmasıyla prostat kanserli hastaların başvuru şekilleri de oldukça değişmiştir. Önceki yıllarda prostat kanserli hastalar, ileri evre hastalık nedeni ile kilo kaybı, kemik ağrıları, yorgunluk ve üriner retansiyon ile başvururlardı. Son zamanlarda asemptomatik olarak saptanan veya erken evrelerde yakalanan olgu sayısı artmaktadır. Prostat kanserinde semptomlar genellikle geç dönemde ortaya çıkar ve nonspesifiktir. Serum PSA analizinin 1980'lerden sonra yaygın kullanımıyla prostat kanseri tanısında büyük artış belirlenmiş ve evre göçü yaşanmıştır. Rutin olarak yapılan prostat muayenesi ve PSA tetkiki asemptomatik olguları tanımakta ve prostat kanserine bağlı mortaliteyi büyük oranda azaltmaktadır (23).

Prostat kanseri, genellikle prostatın periferik zonundan kaynaklanır ve bu zon üretraya uzak olduğu için erken evrede alt üriner sistem yakınmaları yoktur.

Prostat kanserine bağlı semptomların varlığı, genellikle hastalığın lokal ileri evre ya da metastatik olduğunu düşündürür. Prostatın üretraya veya mesane boynuna doğru büyümesi obstrüktif ve irritatif semptomlara yol açar. Tümörün lokal progresyonu ve ejakülatuar kanalların obstrüksiyonu hematospermiye ve sperm volümünün azalmasına yol açar. Erektile disfonksiyon gelişen hastalarda tümörün kapsül dışına yayıldığı ve nörovasküler demeti invaze ettiği düşünölmelidir. Metastaz ile iskelet sisteminin tutulması kemik ağrısı, kemik iliğinin tutulması ile de anemi gelişebilmektedir. Pelvik lenf nodlarının invazyonu sonucu büyüyen lenf nodlarının iliak damarlara bası yapması sonucu alt ekstremitelerde ödem gözlenebilir. Daha az sıklıkla, kanser hücrelerinin periüretral lenfatikler boyunca yayılımı retroperitoneal fibrozise sebep olabilir. Ektopik hormon salgılanmasına bağlı olarak paraneoplastik sendromlar ve dissemine intravasküler koagölasyon tespit edilebilmektedir (24).

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

Parmakla rektal muayene prostat kanseri tanısında en basit ve en güvenli araçtır. Erken tanıda ve tarama testi olarak kullanımını sınırlayan en önemli özelliği lokalize prostat kanseri vakalarını tanımlamadaki düşük duyarlılığıdır. Belirgin prostat kanseri riski nedeniyle, PRM'de patoloji saptanan erkeklerde PSA düzeyleri ne olursa olsun biyopsi alma gerekliliği vardır. Çünkü prostat kanserlerinin %25'inde serum PSA değeri, eşik değer olarak kabul edilen 4 ng/ml'nin altındadır (25).

### **2.2.3. Prostat Spesifik Antijen (PSA)**

Prostat kanseri tanı ve takibinde kullanılan en önemli tümör belirleyicisidir. 1979 yılında Wang yalnızca prostat dokusuna spesifik bir protein bularak buna PSA adını vermiştir (26). PSA'yı kodlayan gen 19. kromozomda (19q13) bulunmaktadır.

PSA'nın yarı ömrü 3 gün kadardır. Dolayısıyla radikal prostatektomi ile prostatın tamamı çıkarıldığında PSA'nın ölçülemez düzeylere düşmesi birkaç hafta alacaktır. Serum PSA düzeyinin yükselmesi, prostatik doku bütönlüğünün

bozulması sonucu prostatik dokudan kana karışan PSA nedeniyle gerçekleşmektedir. Bu duruma prostat hastalıkları neden olabileceği gibi, çeşitli prostat manipülasyonları da (prostat masajı, prostat biyopsisi) neden olabilir. Bunun yanında prostat kanserine veya selim prostat hiperplazisine yönelik hormonal tedaviler PSA seviyesini düşürmektedir. Alfa-1 adrenerjik blokerlerin PSA düzeyini etkilemediği kabul edilmektedir (27,28).

#### **2.2.4. Transrektal Ultrasonografi (TRUS)**

Prostat kanserinin tanısında ve prostat bezinin anatomik yapısının değerlendirilmesinde TRUS önemli bir görüntüleme yöntemidir. TRUS ve beraberinde alınan prostat biyopsileri ile prostat kanserinin yüksek oranlarda tanısı mümkün olmuştur.

1955 yılında Wild ve Reid, ilk defa transrektal ultrasonografiyi kullanmışlardır. 1968 yılında da Watanabe'nin pratik uygulamaları ile etkili bir şekilde klinik uygulamaya sokulmuştur. TRUS'un prostat kanseri tanısında duyarlılığı %80, özgüllüğü %60'tır (29).

### **2.3. MESANE KANSERİNİN TANISI**

#### **2.3.1. Erken Teşhis Ve Semptomlar**

Mesane kanserinde semptomların erkenden fark edilmesi, daha iyi bir prognoza giden yolun anahtarıdır. Toplum geneli ve ilk basamak sağlık hizmeti veren doktorlar için hazırlanan bir eğitim programı, erken teşhis açısından son derece önemlidir. Hematüri, mesane kanserinin en sık karşılaşılan bulgusudur. Ancak hematürinin derecesi, mesane kanserinin yayılma derecesiyle bağdaşmaz. Hematüri, makroskopik olabileceği gibi, rutin analizler sırasında fark edilen mikroskopik hematüri şeklinde de olabilir. Ancak ne şiddetle olursa olsun her hematüride, bunu yol açabilecek daha başka nedenler (böbrek taşı, bakteriyel sistit) bulunsa bile, hematürinin mesane kanserinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını mutlaka araştırmak gerekir (30,31).

Mesane kanseri ayrıca, miksiyon irritabilitesiyle ilgili semptomlarla da kendini gösterebilir. Böylece hasta sıkışma hissinden, dizüriden ve sık sık tuvalete gittiğinden şikayet edebilir. Bu semptomlar genellikle daha çok, bakteriyel sistit lehinedir ama bakteri kültürlerinin negatif gelmesine rağmen bu semptomların, hematüriyle birlikte veya hematüri olmaksızın devam etmesi, carcinoma in situ (CIS) dahil mesane kanserlerinin mevcut olup olmadığının, zaman kaybedilmeden araştırılmasını gerektirir.

Asemptomatik mikroskobik hematüri karşısında ne yapılacağı, yaşı 50'nin üzerinde bulunan ve bu durumda mutlaka bir ürolog tarafından muayenesi zorunlu olan hastalar dışında, henüz net değildir (32,33). Asemptomatik hematürisi olan, 50 yaşında daha ileri yaştaki hastalarda, arka planda habis bir nedenin bulunma insidansı, yaklaşık %5'tir. Söz konusu oran, semptom veren mikroskobik hematüride ise %10 kadardır (34).

Pozitif tahmin değerinin çok düşük (binde beş), yani kütle taramaları yapılmasını gerektirmeyecek kadar az olması nedeniyle asemptomatik hematüri taramaları önerilmemektedir (33,35,36). Ancak mesane karjinojenleriyle temas eden ve bu arada çok fazla sigara içen kişilerde rutin mikroskobik hematüri taraması gerekebilir.

### **2.3.2.Fizik Muayene**

Rektal tuşe ve iki elle gerçekleştirilen pelvis palpasyonu dahil fizik muayene, hematüri vakalarında önerilmektedir. Ancak mesane karsinojenleriyle temas eden ve bu arada çok fazla sigara içen kişilerde rutin mikroskobik hematüri taraması gerekebilir (37).

### **2.3.3.Görüntüleme**

**Intravenöz Pyelografi (IVP):** Büyük tümörler, dolum defekti olarak gözükebilir ya da invazif tümörlerde, dolum sırasında mesane duvarının simetrik olarak genişlemesini kısıtlayabilir. Kalikslerdeki, pelvis renalisteki ve üreterlerdeki dolum defektlerinin ve hidronefrozu ortaya çıkarmak amacıyla intravenöz

piyelografi (IVP) de kullanılabilir; bu patolojiler, üreter kanserini veya üreter orfisindeki, kas tabakasını istila etmiş mesane kanserini işaret ediyor olabilir. Bu yöntemlerle elde edilen önemli bulgu sayısının az olması nedeniyle IVP'nin rutin olarak yapıp yapılmaması, şimdilerde tartışma konusudur (38).

**Ultrasonografi:** Ultrasonografi; yalnızca, bazı hastalarda alerjiye yol açabilen kontrast madde kullanılmasına ihtiyaç bırakmaması nedeniyle değil, aynı zamanda kullanılan daha duyarlı transduserlerin, üst üriner kanal ve mesanenin daha iyi görüntülenmesinin sağlanması nedeniyle de gittikçe daha sık kullanılmaktadır. Transabdominal ultrasonografide böbrek kütlelerini görmek, hidronefrozu ortaya çıkarmak ve mesanedeki lumen-içi dolma defektlerini görüntülemek mümkündür. Düz (direkt) karın filmleriyle birlikte bu yöntemin, hematüri nedeninin teşhisinde IVP kadar doğru sonuç verdiği ve mesane tümörlerinin teşhisinde daha fazla işe yaradığı bulunmuştur (38).

**Bilgisayarlı Tomografi:** Lenf bezlerindeki büyümenin değerlendirilmesine olanak tanıyabilir ama, hastalığın mikroskobik yönleri hakkında, güvenilir bilgi veremez. Bu nedenle yöntemin, lenf bezi metastazlarını ortaya koyma konusundaki duyarlılığı düşüktür. Bu durumda bilgisayarlı tomografi daha çok, büyük lenf bezi ve olası karaciğer metastazlarının ortaya çıkarılmasında kullanılabilir (39).

**Kemik Sintigrafisi:** İnfiltratif tümörlerde total sistektomi öncesi rutin olarak kemik sintigrafisi yapılmasının klinikteki önemi, alkali fosfataz düzeyi yükselmiş veya kemik ağrıları olan hastalar dışında, net değildir (40).

#### **2.3.4.İdrar Sitolojisi**

Hastadan yaptığı idrardan veya mesane barbutajıyla elde edilen idrar örneğinde dökülmüş kanser hücrelerinin aranması, yüksek gradeli bir malignite veya CIS mevcut olduğunda özellikle faydalıdır. Grade 3 ve CIS için sensitivite %90'dan fazladır. Düşük grade ve stage için sensitivite ve spesifisite düşüktür(41).



İncelenecek idrar örneği, sabah yapılan ilk idrardan alınmamalıdır. İdrar sitolojisi bulguların pozitif olması, üst idrar yolu veya mesane görüntüleme tetkiklerinin sonucu negatif gelmiş bile olsa; idrar yolundaki başka bir yerde, örneğin kalikslerde, üreterlerde kanser mevcut olduğunu gösterebilir. Dahası, idrar sitolojisinin negatif sonuçlanması, düşük gradeli bir mesane tümörünün bulunma olasılığını kesin olarak uzaklaştırılmaz (42,43).

### **2.3.5.Sistoskopi ve TUR**

Mesane kanserinin kesin teşhisi, mesanenin sistoskopiyle muayenesi ve rezeksiyonla alınan lezyonun patolojik değerlendirilmesiyle mümkündür. Sistoskopi başlangıçta, hastada mesane kanseri değerlendirilmesi yapılırken, anestezi kullanılmaksızın gerçekleştirilebilir. Daha önceki görüntüleme tetkiklerinde mesane kanseri görülmüşse ya da idrar stolojisi pozitif sonuç vermişse, teşhis amacıyla sistoskopi yapılmasından vazgeçilebilir. Ve hastaya, anestezi altında sistoskopi ve biyopsi ya da rezeksiyon uygulanmak üzere randevu verilebilir.

Hastaya anestezi verildiğinde, iki elle (bimanuel) palpasyon da yapılmaktadır; bunun amacı, mesanede ele gelen bir kütle bulunup bulunmadığını anlamak ve eğer varsa, bunun pelvis duvarına fikse olup olmadığını ortaya çıkarmaktır. Bimanuel muayene, transüretal rezeksiyondan hem önce hem de sonra yapılabilir. Rezeksiyondan sonraki muayenede ele bir kütle gelmesi, mesane-dışında tümör varlığını gösterir (43).

### **2.4. PROSTAT KANSERİNDE PATOLOJİ VE EVRELENDİRME**

Prostat kanserleri birkaç formda karşımıza çıkabilmektedir; latent prostat kanseri olarak tanımlanan formda düşük histolojik dereceli ve biyolojik olarak agresif olmayan kanser mevcuttur. İnsidental kanserde ise benign patolojiler nedeniyle yapılan transüretal rezeksiyon sonrası olguların patoloji spesmenlerinde prostat kanserine rastlanmasıdır.

Bu olgular dışındakileri, klinik prostat kanseri oluşturur. Burada kanser tanısı klinik ve laboratuvar değerlendirmeler sonucunda ortaya çıkan, prostat kanseri şüphesiyle yapılan prostat biyopsileriyle konur. Prostat kanserleri %98 oranında adenokanserdir ve %70 oranında periferik zondan, %5-15 oranında santral zondan, geri kalanı ise transizyonel zondan köken alır.

**Tablo IV:** Prostat Kanserinin Histolojik Sınıflandırması.

<b>EPİTELYAL TÜMÖRLER</b>	<b>STROMAL TÜMÖRLER</b>	<b>SEKONDER TÜMÖRLER</b>
Adenokarsinom	Rabdomyosarkom	Mesaneden doğrudan invazyon
Müsinöz Adenokarsinom	Leiomyosarkom	Kolon adenokarsinomundan invazyon
Saf duktal karsinom		Metastaz (akciğer ca, Melanom)
Transizyonel hücreli karsinom		Lenfoma
Nöroendokrin karsinom		

#### **2.4.1. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PİN)**

Yapısal olarak benign, sitolojik olarak atipik hücrelerle döşeli büyük duktus ve asinulardan oluşur. Hücresel kalabalıklaşma ve sıralanma artışı; nükleer büyüme, pleomorfizm ve nükleus belirginliği esas alınarak düşük grade'li (derece) ve yüksek dereceli olarak iki gruba ayrılır. Yüksek dereceli olanlarda nükleol belirgindir. PİN'de glandlarda lümen içine olan papiller projeksiyonlarda, fibrovasküler kor mevcut değildir. Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinle bazal hücrelerin pozitif boyanması ile karsinomdan ayrılır (44-46).

Yüksek dereceli PİN; orta ve kötü diferansiye prostat adenokarsinomlarının çoğunda görülür. Özellikle transizyonel zonda meydana gelen iyi diferansiye adenokarsinomlarla birlikte görülmez (47). Eskiden daha çok

PİN 1, PİN 2, PİN 3 olarak sınıflandırılırken son zamanlarda PİN 1 düşük dereceli, PİN 2 ve PİN 3 yüksek dereceli olarak sınıflandırılmaktadır.

#### **2.4.2. Atipik Küçük Asiner Proliferasyon (ASAP)**

Tanı alanındaki ilerlemeler (PSA testi ve TRUS) prostat biyopsilerinde yoğun artışa neden olmuştur. Bu durumda patologlar “tanısı karsinom olmayan fakat şüpheli olan” küçük glandüler formasyonlar sorunu ile daha sık karşı karşıya kalmaktadır (48-50).

Prostat iğne biyopsilerinde, kesin özellikler bulunduğu, tanı kanser olarak yazılır, ancak tanı için yeterli özellikler yoksa “atipik, kanser için şüpheli” şeklinde yazılabilir (51,52). Prostat iğne biyopsilerinin yaklaşık %4-6’sında benign ve malign ayırımı güvenilir bir şekilde yapılamaz (53). Atipik tanısı alan olguların %50’sinde biyopsi tekrarlanır. Tekrar biyopsi için en doğru yaklaşım; başlangıçta atipi tanısı alan bölgelerden 3 kor biyopsi, komşu alanlardan 2 kor biyopsi ve diğer yerlerden 1 kor biyopsi alınması şeklindedir (51,52,54,55). Bazı çalışmalarda böyle olguların tekrar biyopsilerinde %60’dan fazla oranda karsinom görülmüştür (48,56).

Karsinom tanısında ilk adım, kanser için şüpheli yapısal patternin saptanmasıdır. Karsinom tanısı için ana kriterler; infiltratif pattern gösteren küçük glandlar ve PİN’e göre daha büyük ve/veya düzensiz kribriform glandları içeren yapısal patternler, nükleer büyüme ve nükleolus belirginliğidir. Minör kriterler ise; hafif mavi müsinöz sekresyon, pembe amorf sekresyon, mitotik figürler, kristaloid, komşuluğunda yüksek dereceli PİN olması, amfofilik sitoplazma ve nükleer hiperkromazidir (57).

Genel olarak karsinom tanısı için üç veya daha fazla glandın yukarıdaki kriterleri göstermesi gerektiğine inanılmakla birlikte nadiren tek neoplastik glandın varlığında da yapısal, sitolojik ve diğer karsinom özellikleri yeterli ise tanı konulabilir. (ASAP, prostatın santral ve transizyonel zonunun değil, PİN ile birlikte dorso-periferal zonunun bir lezyonudur (50,58). ASAP konusunda kesin

olan tek nokta; bu tanıyı alan hastaya ikinci biyopsinin yapılması gerekliliğidir (54,59,60).

### 2.4.3. Prostat Adenokarsinomunda Evreleme

Prostat karsinomunun evrelemede iki amaç vardır: Prognozu tayin etmek ve hastalığın yaygınlığına göre uygun tedaviyi belirlemek (61). Prostat karsinomu için yapılan TNM evreleme sistemi *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ve *International Union Against Cancer* (UICC) ortak verilerine dayanmaktadır (44). Bu verilere göre “p” ön takısı TNM sisteminin klinik sınıflandırmasıyla kıyaslanabilecek patolojik sınıflandırmasını simgeler (pTNM). Klinik evreleme, genellikle ilk değerlendirmeyi yapan klinisyen tarafından, PRM, serum tümör belirleyicileri, tümör derecesi ve görüntüleme yöntemleri ile hastalık yayılımının değerlendirilmesidir. Patolojik evreleme ise makroskopik ve mikroskopik incelemeye dayandırılır (62). Patolojik evreleme, prognozu belirlemede klinik evrelemeden daha faydalıdır. Çünkü tümör hacmi, cerrahi sınır, ekstrakapsüler yayılımın boyutu, vezikula seminalis ve pelvik lenf nodu tutulumu hakkında bilgi verir (61,63).

#### *Prostat Karsinomunda Klinik ve Patolojik Evreleme*

##### Primer tümör (T)

###### Klinik

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
T1	Palpasyonla ya da görüntüleme yöntemleri ile klinik olarak belirgin olmayan tümör
T1a	Histolojik incelemede rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında tümör
T1b	Histolojik incelemede rezeke edilen dokunun %5 veya daha fazlasında tümör
T1c	Yükselmiş PSA gibi nedenlerle yapılan iğne biyopsilerinde saptanan tümör
T2	Prostat içinde sınırlı tümör*
T2a	Bir lobun yarısını veya daha azını tutan tümör
T2b	Bir lobun yarısından fazlasını tutan fakat iki lobu tutmayan tümör
T2c	Her iki lobu tutan tümör
T3	Prostat kapsülü boyunca yayılan tümör**
T3a	Eksrakapsüler yayılım (tek ya da iki taraflı)
T3b	V. seminalis (lere) yayılan tümör

T4 Tümör, v. seminalis dışındaki komşu yapılara da fikse olmuş veya yayılmıştır (Mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kası ve/veya pelvik duvar).

---

\* İğne biyopsisi ile bir ya da iki lobda saptanan tümör, palpe edilemiyor ya da görüntüleme ile güvenilir olarak gösterilemiyorsa T1c olarak sınıflandırılır

\*\* Prostat apeksine ya da kapsül içine invazyon (dışına değil), T3 olarak değil T2 olarak sınıflandırılır.

### Patolojik (pT)

pT2\* Organa sınırlı

pT2a Tek taraflı, bir lobun yarısını veya daha azını tutan

pT2b Bir lobun yarısından fazlasını tek taraflı tutan fakat her iki lobu tutmayan

pT2c Çift taraflı hastalık

pT3 Kapsül dışına yayılım

pT3a Kapsül dışına yayılım

pT3b V. seminalis invazyonu

pT4 Mesane, rektum invazyonu

---

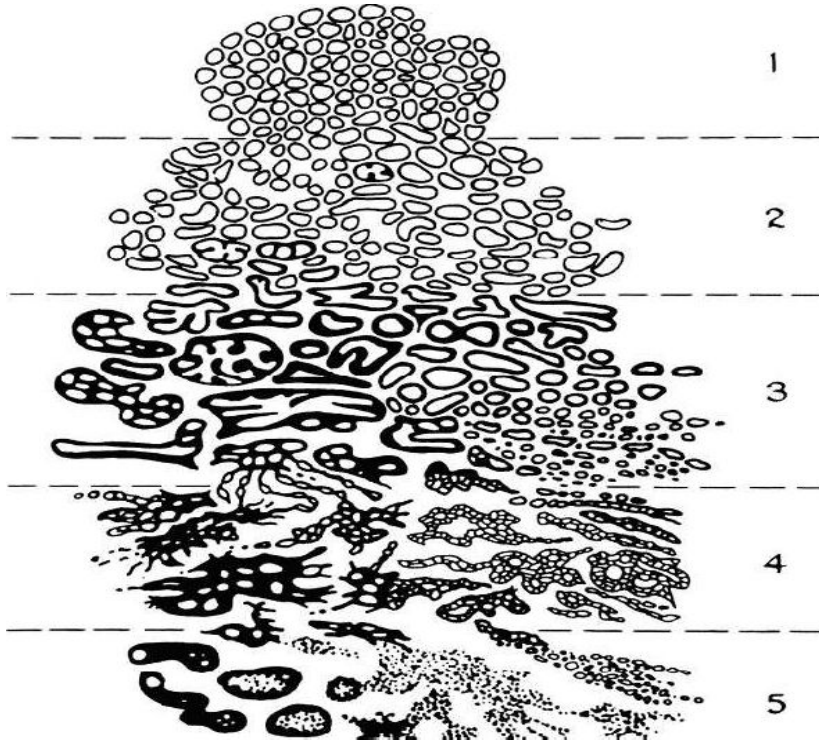
\* Patolojik T1 evrelemesi yoktur

### **2.4.4. Prostat Adenokarsinomunda Derecelendirme**

Prostat adenokarsinomunun değerlendirilmesinde birçok derecelendirme sistemi mevcut olmasına rağmen, en çok kabul gören Gleason derecelendirmesidir. Gleason sistemi; tümörün küçük büyütmede tespit edilen glandüler diferansiyasyon ve büyüme paterninin, stroma ile ilişkisine dayanır. Sitolojik özellikler tümör derecelendirmesinde rol oynamaz. Primer (en sık) ve sekonder (ikinci en sık) yapısal paternler belirlenip, 1'den 5'e kadar derecelendirilir. 1 en iyi diferansiyasyonu, 5 en kötü diferansiyasyonu gösterir. Bulunan iki sayı toplanarak Gleason skor elde edilir. Tümör tek bir histolojik paternden oluşuyorsa primer ve sekonder paternlere aynı derece verilir. Gleason skoru, 2'den (1+1=2), 10'a kadar (5+5=10) değişir (44,64-66).

Gleason dereceleme sisteminde skor gruplandırılması; 2-4 (düşük derece), 5-7 (orta derece) ve 8-10 (yüksek derece) olarak 3'lü grup şeklinde yapılmıştır (67,68).

Son çalışmalar; Gleason skor 7 kanserin, 5 ve 6'ya göre daha kötü prognozlu olduğunu göstermiştir. Bu nedenle 2-4 (iyi diferansiye), 5-6 (orta diferansiye), 7 (orta-az diferansiye), 8-10 (az diferansiye) şeklindeki gruplandırma daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (45,64,69).



Şekil 4: Gleason Derecelendirme Sisteminin Şemantik Diyagramı.

## 2.5. MESANE KANSERİNDE PATOLOJİ VE EVRELEME

Normal mesane ürotelyumunda bir ya da daha fazla tabakadan oluşan ara hücreler bazal hücre tabakasının üzerinde yer alır. En yüzeyel tabaka ise büyük, düz ve şemsiye hücrelerinden oluşur. Ürotelyum lamina propria bazal membranı

üzerinde yerleşir. Lamina propria, içinde düz kas lifleri bulunan tunika muskularis propriayı içerir.

### **2.5.1. Epitelyal Hiperplazi ve Metaplazi**

Epitelyal hiperplazi terimi nükleer ya da yapısal anormallikler olmaksızın hücre sayısında artışı ifade eder.

Üretelyal metaplazi genellikle mesane tabanında, sıklıkla fokal alanlarda epidermoid (skuamoz metaplazi) ya da glandular (adenomatöz metaplazi) gelişim şeklinde, nontransizyonel epitelyal görünümündedir. Hücresel atipiden yoksun skuamoz metaplazi ya da belirgin keratinizasyon benign bir durumdur. *Von Brunn's nests* lamina propriada yerleşmiş benign görünümlü adalardır. Sistitis sistika, *Von Brunn's nest*lerinde, yuvanın merkezindeki üretelyumun eozinofilik likefaksiyona uğramış şeklidir. Sistitis glandularis de sistitis sistikaya benzer, ancak farklı olarak transizyonel hücreler glandular metaplaziye uğrarlar. Sistitis glandularis adenokarsinom için bir prekürsör olabilir (70).

### **2.5.2. Displazi**

Displazi terimi normal ürotelyum ve karsinoma insitu (şiddetli displazi) arasındaki epitelyal değişikliktir. Displastik hücreler büyük, yuvarlak, çentikli normal epitelyal polaritede saptanmayan bazal yerleşimli çekirdeklere sahiptir. Cheng ve arkadaşları orta derecede displaziye sahip 26 hastadan 4'ünde (%15) yüksek dereceli ürotelyal kanser tespit etmişlerdir (71).

### **2.5.3. İverted Papillom**

İverted papillom kronik inflamasyona ya da mesane çıkışındaki obstrüksiyona bağlı gelişen benign proliferatif bir lezyondur. Papiller çıkıntılar mesane lümeninden çok fibromuskuler stromaya doğru ilerler. Lezyon genellikle ince bir normal ürotelyum tabakası ile kaplıdır. İverted papillomaların malign dönüşümü nadir olarak bildirilmiştir (41). Bununla birlikte inverted papillomaların transizyonel hücreleri karsinoma ile birlikteliği daha sıktır.

#### **2.5.4. Nefrojenik Adenom**

Histolojik olarak primitif renal kollektör tübüllerden kaynaklanan nadir bir lezyondur. Bu ürotelyumun travmaya, enfeksiyona ya da radyoterapiye metaplastik bir cevabı olup, sıklıkla dizüri ve pollaküriyle birlikte. Mezonefrik adenokarsinom nefrojenik adenomanın malign karşılığıdır.

#### **2.5.5. Vezikal Lököplaki**

Lököplaki belirgin keratinizasyon, aşağıya doğru büyüyen çıkıntılar (akontozis), sellüler atipi ve displazi ile karakterize bir metaplazidir. Normal ürotelyumun zararlı uyarana cevabı olarak ortaya çıktığına inanılmaktadır ve genel olarak hastaların %20'sinde skuamöz hücreli karsinomaya ilerleyebilen premalign bir lezyon olarak kabul edilebilir.

#### **2.5.6. Psödosarkom (Postoperatif iğ hücreli nodül)**

Postoperatif iğ hücreli nodül mesane sarkomuna benzeyen nadir bir lezyondur. Alt üriner sistem girişi ya da enfeksiyonundan bir kaç ay sonra iğ hücrelerinin reaktif proliferasyonu ile oluşur.

#### **2.5.7. Ürotelyal Karsinom**

##### **2.5.7.1. Karsinoma in situ (CİS)**

Yüzeyel, intraepitelyal ve anaplastik bir değişici epitel hücreli karsinomdur. Sistoskopik olarak eritematöz, kadife gibi yamalı bohça şeklinde görülür. Histolojik olarak az diferansiye transizyonel hücreler epiteli kuşatmıştır. CİS asemptomatik olabilir veya dizüri, pollaküri, acil işeme hissi gibi şiddetli semptomlara sebep olabilir. Tümör hücrelerinin zayıf tutunmaları nedeniyle idrarın sitopatolojik çalışmalarında %80-90 olguda pozitif sonuç alınır. Erkeklerde daha sık görülür. Semptomlar prostatizm, üriner sistem enfeksiyonu veya nörojenik mesane veya interstisyel sistit şeklinde yanlış yorumlanabilir.

CİS, nadiren iyi diferansiye yüzeyel mesane kanserli olgularda görülse de %25 veya daha fazla oranda yüksek dereceli yüzeyel mesane kanserlerinde bulunur.



Karsinoma in situ olgular yüksek tümör rekürens hızı gösterirler. %20-75 oranında yüksek dereceli kasa invazyon gösteren kanserler meydana gelir. Bunun yanında multipl tümörlü olgular da daha sıktır (72).

Daha önceleri radikal sistektomi önerilirken daha sonraki çalışmalar uzun klinik seyri olduğunu ve intravezikal tedaviye cevap verdiğini göstermiştir. En etkili intravezikal ajan da *Bacille Calmette-Guerin*'dir (BCG). Hastaların %70'inde tam yanıt almak mümkündür. Radyoterapi ve sistemik kemoterapinin etkisiz olduğu gösterilmiştir (72).

### **2.5.7.2. Değişici Epitel Hücreli Karsinom**

Mesane kanserlerinin %90'dan fazlası değişici epitel hücreli karsinomdur. Bu kanserler, epitel hücre tabakaları sayısında artış, mukozanın papiller katlanmaları, hücre polaritesinin kaybı, bazalden yüzeye anormal hücre olgunlaşması, dev hücreler, nükleer sıkışıklık, artmış çekirdek/sitoplazma oranı, kromatinde fazlalaşma şeklinde histopatolojik yapı gösterirler. Bu tablo enflamatuvar, reaktif veya rejeneratif bazı durumlarda da aynı şekilde gözlenebilir (72).

Değişici epitel hücreli karsinomlar; papiller, infiltratif, nodüler, mikst ya da intraepitelyal (karsinoma in situ) şekilde görülebilir. En sık olarak trigon ve mesane tabanı bölgesinde yerleşmesine rağmen, mesane içinde herhangi bir yerde gelişebilir. Değişici epitel hücreli karsinomların %70'i papiller, %10'u nodüler, %20'si mikst halde bulunur (72).

### **2.5.7.3. Skuamoz hücreli karsinom**

Skuamoz hücreli karsinomlar genellikle üriner taşlar, uzun süreli kateter kullanımı, mesane divertikülü gibi olayların neden olduğu kronik mesane irritasyonu sonucu meydana gelir. Bunların çoğu paraplejik olgulardır ve paraplejik olguların %80'inde mesanede skuamoz değişiklikler vardır, bunların da yaklaşık %5'inde skuamoz hücreli karsinom gelişir. Genellikle prognoz kötüdür. Çünkü tanı konulduğunda hastalık çoğu kez ileri evrededir. Ayrıca skuamoz

hücreli karsinomun bilharzial mesane kanserleri olarak bilinen ve *Schistosoma haematobium* enfeksiyonuna bağlı olarak meydana gelen bir tipi daha vardır. Bu olgularda ortalama yaş daha düşüktür ve hastalık nispeten daha selim seyreder. Skuamoz hücreli karsinomlar mesane karsinomlarının %1-7'sini oluşturmakla beraber *Schistosoma haematobium* enfeksiyonuna bağlı olarak Mısır'da %75 sıklıkla görülür (72).

#### **2.5.7.4. Adenokarsinoma**

Adenokarsinoma primer mesane kanserlerinin %2'sinden daha azını oluşturur. Üç kategoride incelenir.

- 1-) Primer vezikal
- 2-) Urakal
- 3-) Metastatik

Ayrıca adenokarsinomlar intestinal üriner konduitlerde, augmentasyonlarda, poşlarda ve üreterosigmoidostomili olgularda ortaya çıkar. Mesane adenokarsinomlarının en sık görülen türü metastatik olanlardır. Primer odak rektum, mide, endometrium, meme, prostat veya overler olabilir (72).

#### **2.5.8. Mesane Kanserlerinde Klinik Evrelenendirme**

Mesane kanserinin tedavisini ve prognozunu tayin edebilmek için klinik olarak tümörün lokalizasyonunun, mesane duvarına infiltrasyon olup olmadığının, infiltrasyon varsa derinliğinin, lokal veya uzak metastazlarının olup olmadığının bilinmesi yani tam olarak evrelenendirilmesi gereklidir. 2002 yılında UICC (*Union International Contre le Cancer*) tarafından kabul edilen tümör-nodül-metastaz (TNM) sınıflandırması (Tablo V) , geniş ölçüde kabul görmüştür (72).

**Tablo V: Mesane Kanserinde TNM 2002 Sınıflandırılması (72).**

<b>T (Primer tümör)</b>	
Tx	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Ta	Noninvazif papiller karsinom
Tis	Karsinoma insitu (Düz tümör)
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusunu tutar
T2	Tümör kası tutar
T2a	Tümör yüzeysel kası tutar ( İç yarı)
T2b	Tümör derin kası tutar ( Dış yarı)
T3	Tümör perivezikal dokuyu tutar
T3a	Mikroskopik olarak
T3b	Makroskopik olarak (Mesane dışı kitle)
T4	Tümör şu dokulardan her hangi birini tutar: prostat, uterus, vajen, Pelvik duvar, abdominal duvar
T4a	Prostat, uterus veya vajeni tutar
T4b	Pelvik duvar veya abdominal duvarı tutar
<b>N (Lenf nodları)</b>	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	En büyük boyutu 2cm veya altında tek bir lenf nodu metastazı
N2	En büyük boyutu 2 cm' den büyük ama 5 cm'den küçük tek bir lenf nodu metastazı veya her biri 5cm'den büyük olmayan çok sayıda lenf nodu metastazı
N3	En büyük boyutu 5 cm'den büyük lenf nodu metastazı
<b>M (Uzak metastazlar)</b>	
Mx	Uzak metastazlar değerlendirilemez
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

### 2.5.9. Mesane Kanserinde Histolojik Derecelendirilme

1998'de, non-invaziv ürotelyal tümörlerin yeni bir sınıflandırması Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği'nce (ISUP) teklif edildi. (1998 WHO/ISUP sınıflandırması). Bu yeni sınıflandırma sistemi WHO tarafından 2004'de yayınlandı (Tablo VI). Çeşitli derecelerin ayrıntılı histolojik tanımlanması, spesifik sitolojik ve yapısal kriterlerin kullanılması, WHO/ISUP sınıflandırmasının önemli bir katkısıdır. Yeni WHO/ISUP sınıflandırması, düşük malignite potansiyeli olan papiller ürotelyal neoplazmlar (PUNLMP) ile düşük-derece ve yüksek-derece ürotelyal karsinomları ayırt etmektedir. PUNLMP, malign sitolojik özellikleri olmayan, ama normal ürotelyal hücrelerin papiller bir konfigürasyonda gözlendiği lezyonlardır. Progresyon riskleri önemsiz olmakla beraber, tamamıyla benign değillerdir ve tekrarlama eğilimleri vardır (73).

**Tablo VI.** WHO ve International Pathology Consensus Committee Tarafından Yapılan Histolojik Sınıflandırma; 1973 ve 2004.

#### 1973 WHO derecelendirmesi:

Ürotelyal papillom

Derece 1: iyi differansiye

Derece 2: orta derece differansiye

Derece 3: kötü differansiye

#### 2004 WHO derecelendirmesi:

Ürotelyal papillom

Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmlar

Düşük derece papiller ürotelyal karsinomlar

Yüksek derece papiller ürotelyal karsinomlar

2004 WHO/ISUP derecelendirmesinde tümörlerin sınıflandırılması, PUNLMP ve ürotelyal karsinomlar içinde sadece iki dereceyi içerir: Düşük derece ve yüksek derece, (Tablo VI). Orta grup elimine edildi; bu grup ve PUNLMP, 1973 sınıflandırmasında çelişki konusuydu. Risk potansiyeline göre tümörü daha iyi sınıflandırdığından 2004 sınıflandırması kullanımı desteklenmektedir.

Bununla beraber, 2004 sınıflandırması daha fazla klinik çalışmalarla doğrulanıncaya kadar, daha doğru bir derecelendirme için her iki sınıflandırmanın birlikte kullanılması önerilmektedir (74).

Bu çalışmada, ülkemizdeki insidans çalışmalarına bir katkıda bulunmak için, otopsi yapılan kadavralarda prostat ve mesane kanseri insidansının araştırılmasını amaçlanmıştır.

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Eğitim ve Bilimsel Araştırma Komisyonu'nda 09.11.2004 tarih ve 367 sayı ile kabul edilen araştırma projemiz kapsamında, Mayıs 2005-Aralık 2005 tarihleri arasında İstanbul Adli Tıp Kurumu Başkanlığı'nda yaşları 25-85 arasında değişen (ortalama  $55\pm 11$  yıl) ürolojik kanser hikayesi bulunmayan, sadece yaşları bilinen 114 erkek adli vakanın, ardışık olarak yapılan otopsi sonucu prostatları alındı. Dokular, %10'luk formalin solüsyon içeren kutulara, her tarafını içerecek şekilde koyularak paketlenildi. Patolojik incelemenin yapılacağı Afyon Kocatepe Üniversitesi Ahmet Necdet Sezer Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'na getirildi.

Mayıs 2005-Aralık 2005 tarihleri arasında İstanbul Adli Tıp Kurumu Başkanlığı'nda yaşları 25 ila 86 yıl arasında (ortalama  $57\pm 13$  yıl) olan, ürolojik kanser hikayesi bulunmayan, sadece yaşları ve cinsiyetleri bilinen, travma, ateşli silah gibi sebeplerle hayatını kaybetmiş 106 erkek ve 19 kadın, toplam 125 adli vakanın, ardışık olarak yapılan otopsiler neticesinde mesaneleri alındı (Şekil 5-7). Dokular, %10'luk formalin solüsyon içeren kutulara, her tarafını içerecek şekilde koyularak paketlenildi. Patolojik incelemenin yapılacağı Afyon Kocatepe Üniversitesi Ahmet Necdet Sezer Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'na getirildi.

#### III.1. Vakalara Uygulanan Otopsi Tekniği

Kafatasının açılması için, her iki kulağın arka-üst kısımları hizasındaki kafatası derisine oksipital kemik üzerinden geçen bir kesi yapıldı. Deri-derialtı dokuları öne/arkaya doğru sıyrılarak kafatası kemikleri ortaya çıkarıldı. Massester kasları yukarıdan aşağı doğru sıyrıldı. El testeresi ile kafatasının üst kısmı kesilerek bir kapak biçiminde kaldırıldı.

Göğsün açılması için, boynun ön-orta-alt kısmından (fossa jugularis üzeri) başlayan ve göbeğin aşağısına (simfizis pubis) kadar uzanan bir kesi yapıldı. Bu

kesi, karnın açılması için de kullanıldı (Şekil 8-11). Kesilen deri, sağa ve sola doğru göğüs duvarından sıyrılarak sternum ve kostalar ortaya çıkarıldı. Kostaların sternuma yakın olan birkaç santimetrelik kıkırdak kısmı, kostanın kemikleştiği yerin hemen dibinden yukarıdan aşağı doğru birer birer kesildi. Sternoklaviküler eklemler bistüri yardımı ile kesildi. Sternum, iki yanında kıkırdak kosta parçalarıyla bir kapak gibi kaldırıldı. Göğüs boşluğundaki organlar yerlerinde incelendikten sonra, önce akciğerler ardından da kalp çıkarıldı. Göğüs organları alındıktan sonra, diyaframın da kesilmesiyle karın boşluğuna ulaşıldı. Önce, ince bağırsakların büyük kısmı (jejunum, ileum) ve kalın bağırsaklar uçları bağlanarak çıkarıldı. Daha sonra, mide, ince bağırsağın kalan kısmı (duodenum), pankreas ve dalak çıkarıldı. Karaciğer ve böbrekler çıkarıldıktan sonra, çalışmamız için kadında mesane, uterus ve rektum erkekte ise mesane, prostat ve rektum bütün olarak çıkarıldı.

### **III.2. Alınan Dokuların Patolojik Olarak İncenlemesi**

Tüm prostat titizlikle çıkartıldı. Çevre dokulardan ayrıldı (Şekil 12). Örnekler tartılıp, boyutları ölçülüp, (genişlik x uzunluk x yükseklik) numaralandırılarak kayıt edildi. Her iki lobun yüzeyleleri sağ taraf kırmızı, sol taraf ise mavi mürekkep ile boyanıp asidik asid ile fiske edildi. Prostatın her tarafına %10'luk formalin solüsyonu enjekte edilip 3 gün formalin solüsyonu içerisinde bekletildi.

Prostatın taban ve apeksi transvers kesilerle çıkartıldı. Geri kalan iki lob, prostatın uzun eksenine dik olacak şekilde kesildi. Prostatdan, özellikle perifer zondan olmak üzere toplam 8 kesit alındı. Kesilen parçalar dehidrate edilerek *xylene* ile temizlenip parafin bloklara gömüldü.

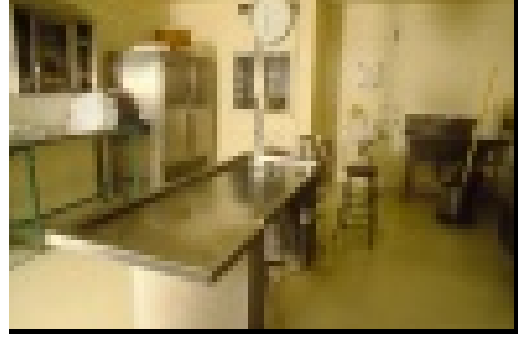
Parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında elde edilen mikroskopik dilimler numaralandırılarak kaydedilip hematoksilin&eoizin ile boyanarak ışık mikroskopu altında, aynı uzman patolog tarafından incelendi.

Mesane anteriordan kesilerek açıldı (Şekil 13). Makroskobik olarak incelendikten sonra 3 gün formalin solüsyonu içerisinde bekletildi. Her bir mesaneden; anterior duvardan 1, trigondan 2 ve posterior duvardan 3 kayıtlı olmak üzere 1 cm<sup>3</sup>'lük 3 parça örneklenip dehidrate edilerek parafine gömüldü. Parafine gömülü dokulardan hazırlanan 5 mikron kalınlığındaki kesitler hematoxilen&eoziin ile boyanarak, aynı uzman patolog tarafından ışık mikroskopu altında incelendi.





**Şekil 5:** Otopsi Yapan Ekibin Kıyafetleri.



**Şekil 6:** Otopsi Salonu.



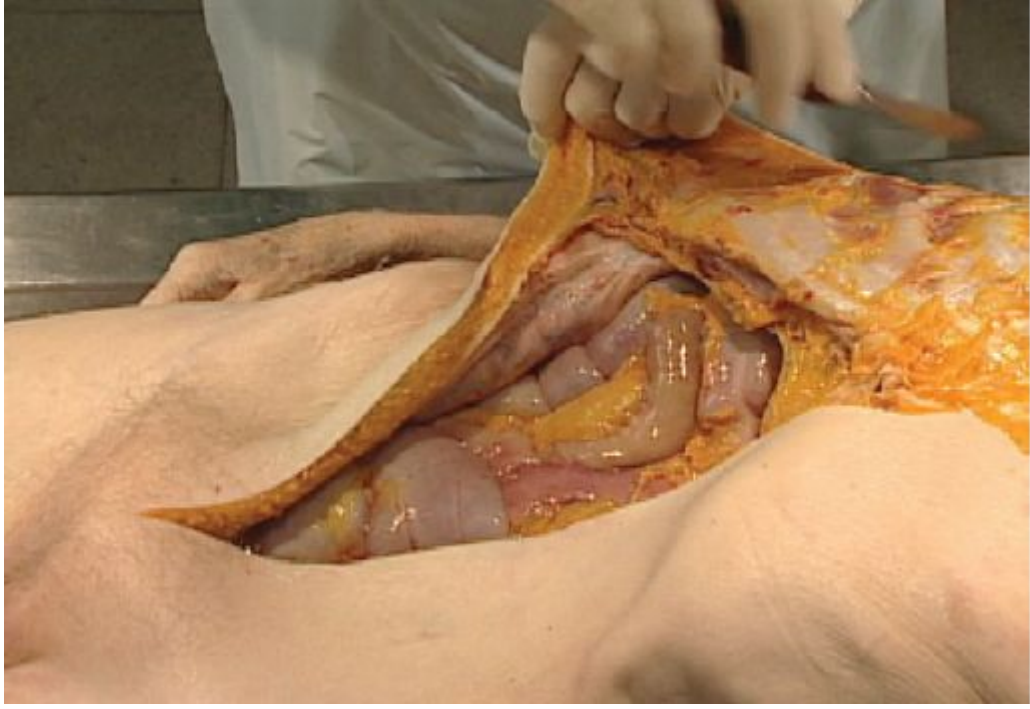
**Şekil 7:** Otopsi Masası.



**Şekil 8:** Göğüs ve Batının Aynı Kesi ile Açılması.



**Şekil 9:** Derinin Kaslardan Sıyırılması.



**Şekil 10:** Batının Açılması.



**Şekil 11:** Kemik Yapıların Elektrikli Testere ile Kesilerek Göğüsün Açılması.



**Şekil 12:** Prostatın Makroskopik Görünümü.



**Şekil 13:** Anteriyor Duvarından Açılmış Mesane.

## IV. BULGULAR

Prostatları alınan kadavraların yaşları 25 ila 85 arasında değişirken, ortalama yaş  $55\pm 11$  olarak bulundu. Prostatlar ve mesaneler ile ilgili bulgular sırasıyla aşağıdaki gibidir.

### IV.1 Prostat Verileri

Her bir prostattan 8 örneğe ait kesitlerin incelenmesinde, 11 (%9.64) olguda adenokarsinom saptandı. 40 yaşın altındaki vakalarda prostat kanseri saptanmazken, 41-50 yaşında 1 (%3.4), 51-60 yaşında 2 (%8.3), 61-70 yaşında 3 (%12.0), 71-80 yaşında 3 (%13.0) ve 80 yaş üstünde ise 2 (%33.3) vakada prostat kanseri saptandı (Şekil 14-17). Otopsi yapılan vakalardaki prostat kanseri oranları Tablo VII'de verilmiştir (Tablo VII).

**Tablo VII:** Otopsi Yapılan Vakalardaki Prostatların Kanser Açısından Değerlendirilmesi (PCa: Prostat kanseri).

Yaş Aralığı	n	PCa (n)	PCa (%)
20-30	3	0	0
31-40	5	0	0
41-50	29	1	3.4
51-60	24	2	8.3
61-70	25	3	12.0
71-80	22	3	13.0
> 80	6	2	33.3

İncelemelerde 8 (%7.01) olguda yüksek dereceli PIN (HGPN) saptandı. 40 yaşın altındaki vakalarda HGPN saptanmazken, 41-50 yaşında 2 (%6.8), 51-60 yaşında 1 (%4.1), 61-70 yaşında 1 (%4.0), 71-80 yaşında 3 (%13.0) ve 80 yaş üstünde ise 1 (%16.6) vakada HGPN saptandı (Şekil 18-21). Otopsi yapılan vakalardaki HGPN oranları Tablo VIII'de verilmiştir (Tablo VIII).

**Tablo VIII:** Otopsi Yapılan Vakalardaki Prostatların HGPIN Açısından Değerlendirilmesi.

Yaş	n	HGPIN (n)	HGPIN (%)
20-30	3	0	0
31-40	5	0	0
41-50	29	2	6.8
51-60	24	1	4.1
61-70	25	1	4
71-80	22	3	13.0
> 80	6	1	16.6

#### IV.2 Mesane Verileri

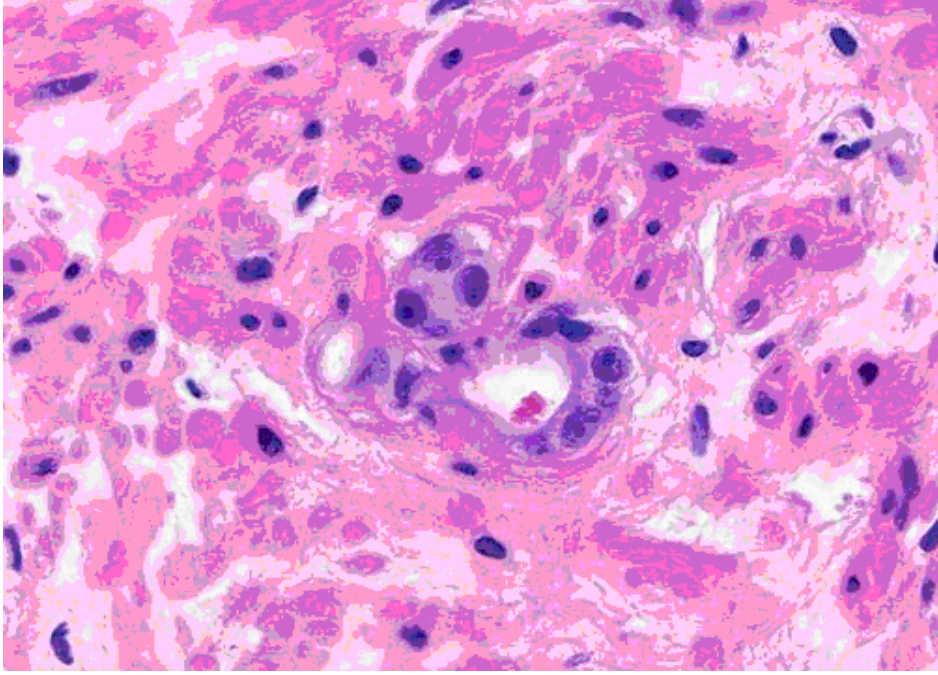
Makroskopik veya mikroskopik olarak 106 erkek, 19 kadın vakanın hiçbirisinde malign tümöral oluşum izlenmedi. Mesanenin benign lezyonları ise sırasıyla; 6 erkek, 4 kadın toplam 10 vakada (%8.0) mukozada metaplazik değişiklik, 5 erkek, 3 kadın toplam 8 vakada (%6.4) ise sistit olarak tanımlandı (Şekil 22-29). Bu sistit vakalarının 4'ü kronik, 2'si foliküler, 1'i polipoid ve 1'i de hemorajik sistitti. Mikroskopik olarak tespit edilen bulgular erkekler ve kadınlar için sırasıyla (Tablo IX ve X'da) gösterilmiştir.

**Tablo IX:** Otopsi Yapılan Erkeklerde Mesanelerin Değerlendirilmesi.

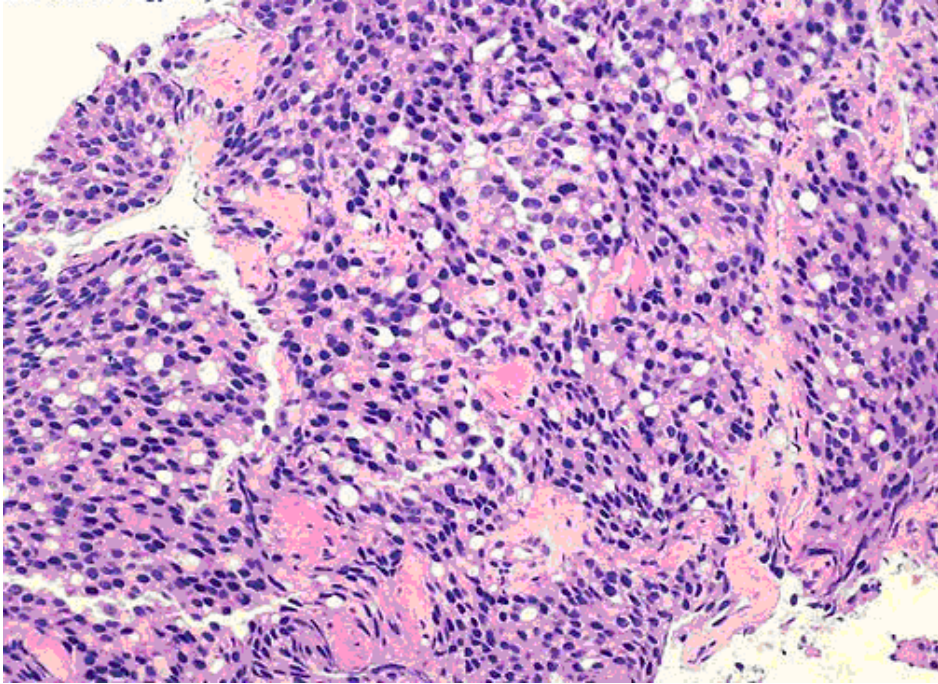
Yaş	n	Mesane Tm (n)	Metaplazi (n)	Metaplazi (%)	Sistit (n)	Sistit (%)
<50	42	0	3	7.1	0	0
50-59	22	0	0	0	2	9.1
60-69	20	0	2	10	0	0
70-79	16	0	1	6.2	2	12.5
80>	6	0	0	0	1	16.6
Genel	106	0	6	5.6	5	4.5

**Tablo X:** Otopsi Yapılan Kadınlarda Mesanelerin Değerlendirilmesi.

<b>Yaş</b>	<b>n</b>	<b>Mesane Tm (n)</b>	<b>Metaplazi (n)</b>	<b>Metaplazi (%)</b>	<b>Sistit (n)</b>	<b>Sistit (%)</b>
<b>&lt;50</b>	6	0	0	0	2	33.3
<b>50-59</b>	2	0	0	0	0	0
<b>60-69</b>	2	0	1	50	0	0
<b>70-79</b>	3	0	1	33.3	1	33.3
<b>80&gt;</b>	6	0	2	33.3	0	0
<b>Genel</b>	19	0	4	21	3	15.7

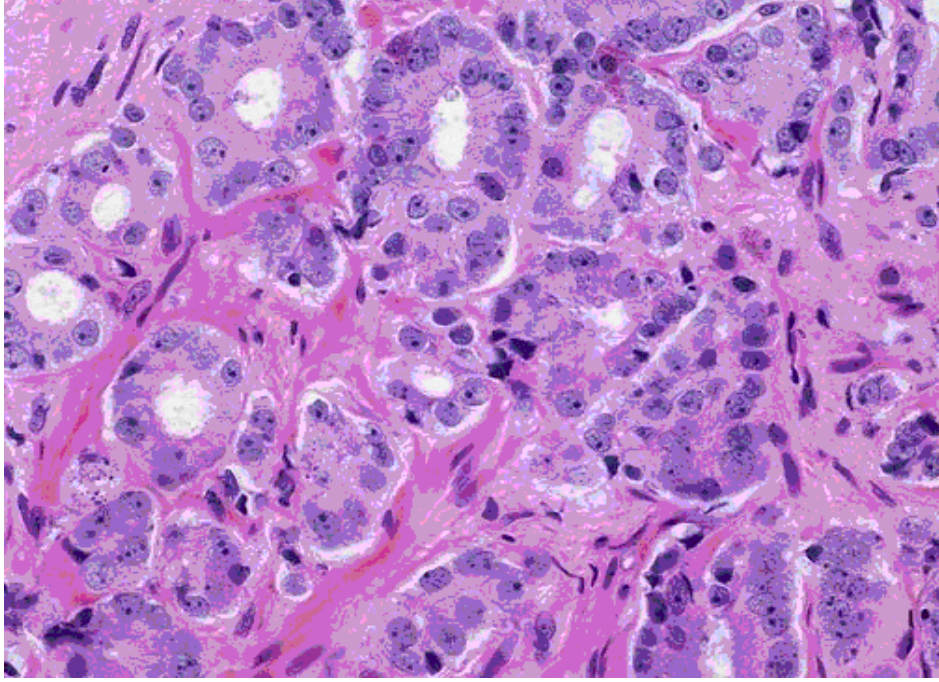


**Şekil 14:** 55 Yaşındaki Hastada Prostat Adenokarsinomu (H&E, x200)

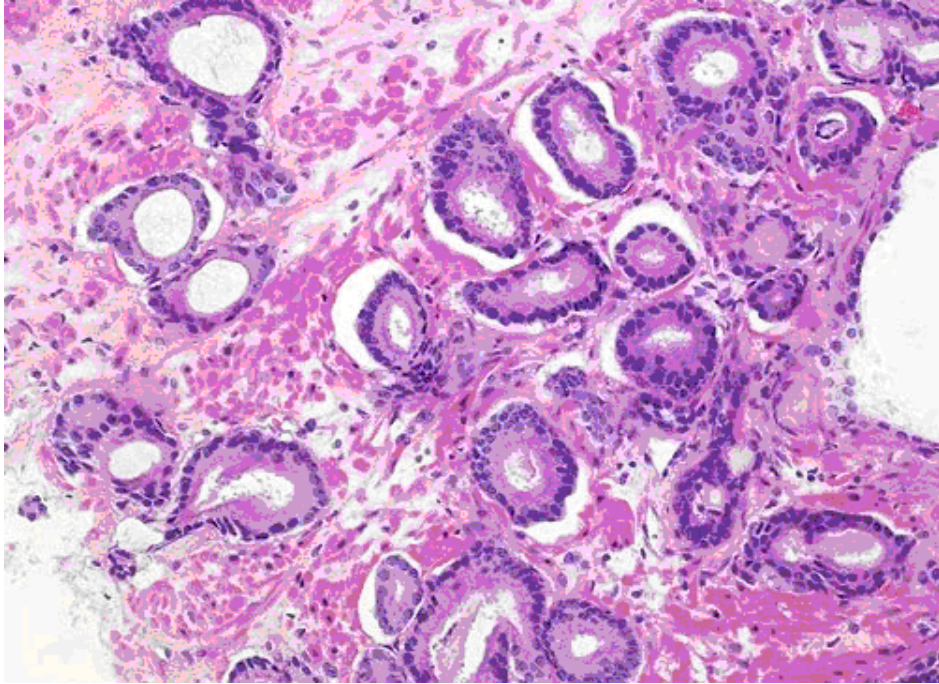


**Şekil 15:** 82 Yaşındaki Hastada Prostat Adenokarsinomu (Yüksek Dereceli) (H&E, x200)

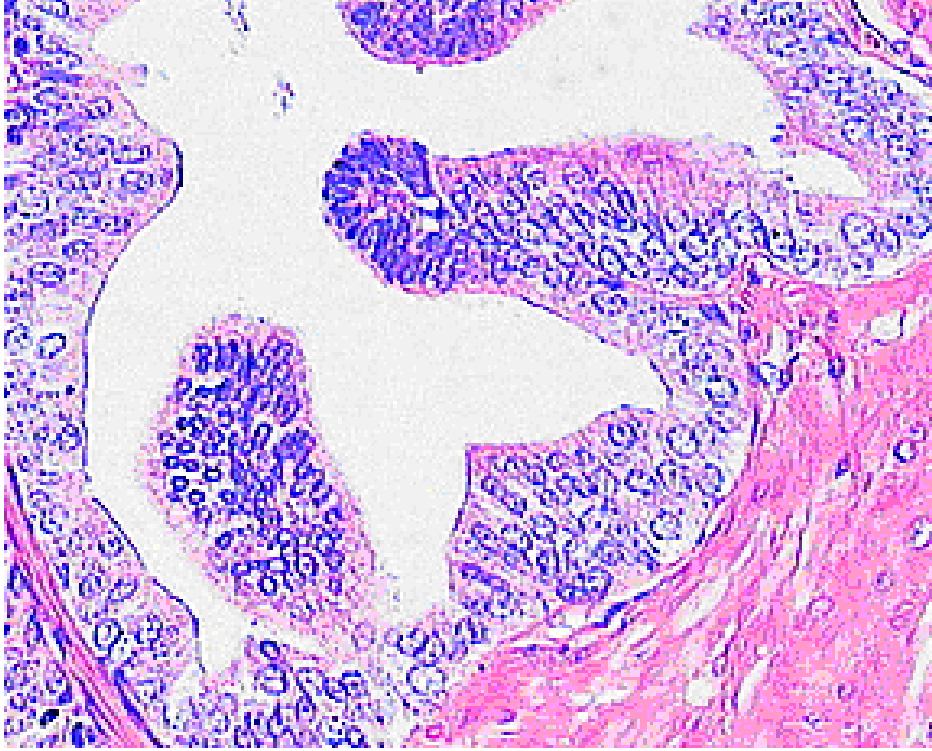




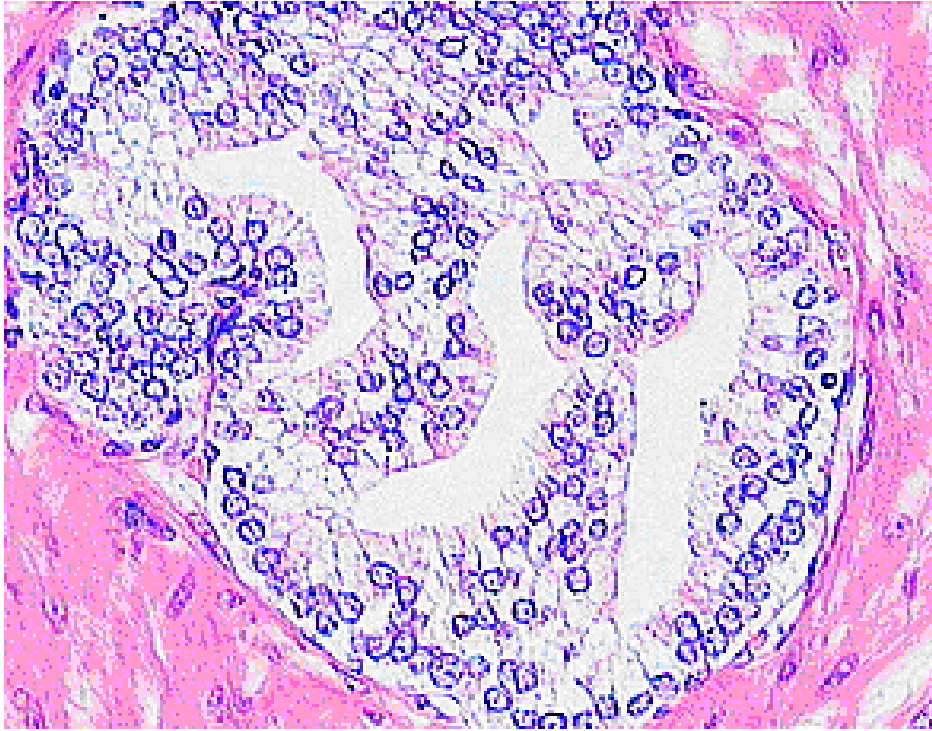
**Şekil 16:** 62 Yaşındaki Hastada Prostat Adenokarsinomu (Düşük Dereceli ‘Grade 3’) (H&E, x200)



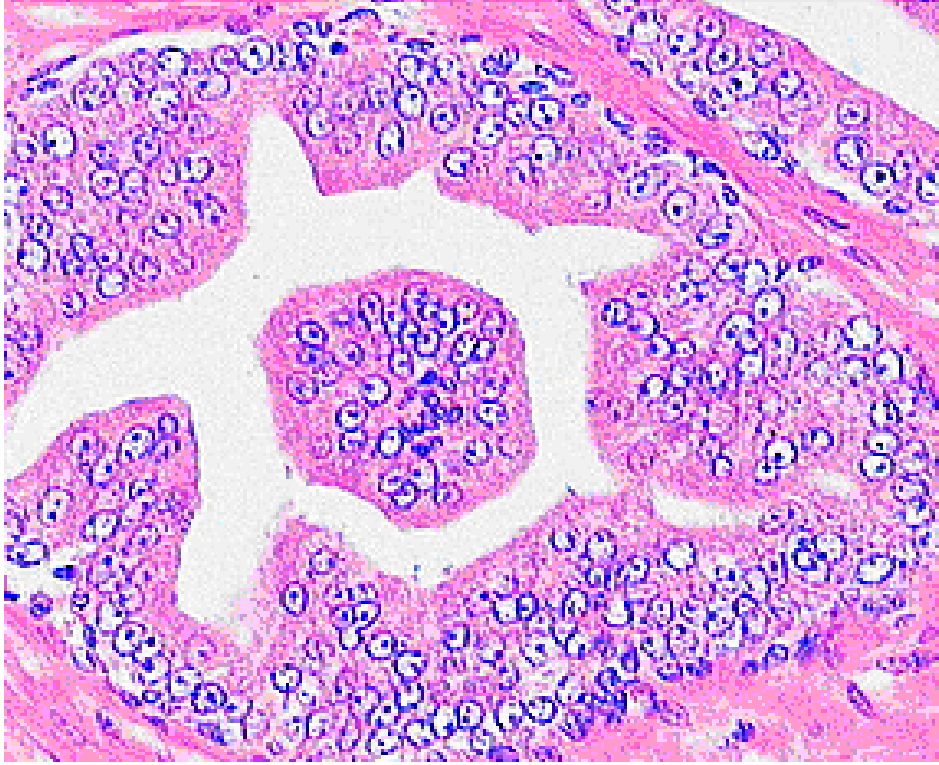
**Şekil 17:** 57 Yaşındaki Hastada Prostat Adenokarsinom (Düşük Dereceli ‘Grade 2’) (H&E, x200)



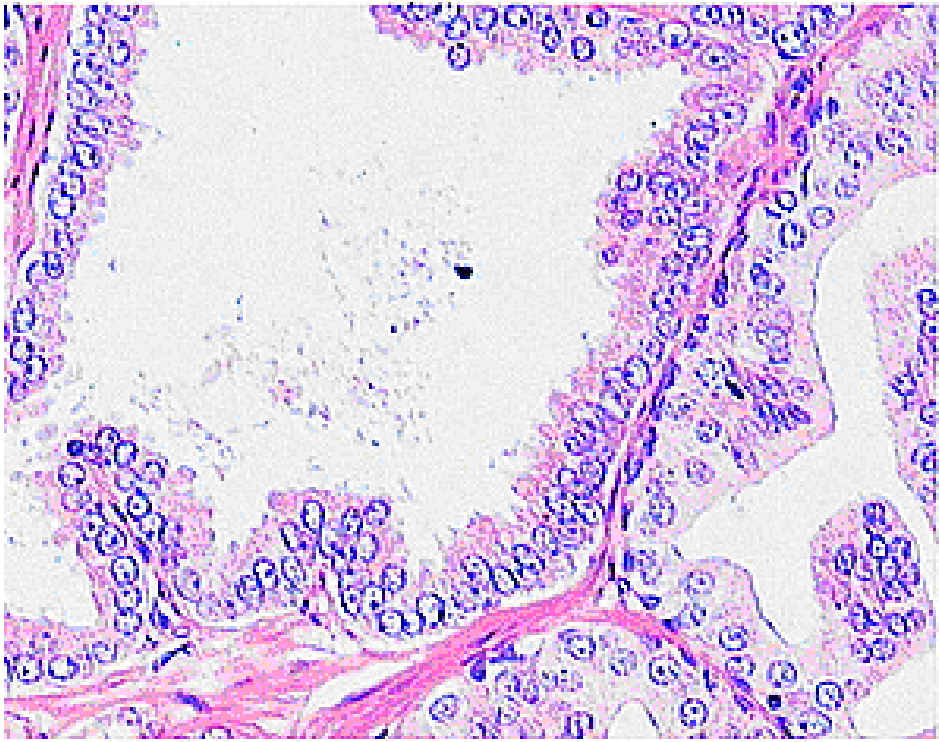
**Şekil 18:** 72 Yaşındaki Hastada Yüksek Dereceli PIN Mikropapillar Tip (H&E, x400)



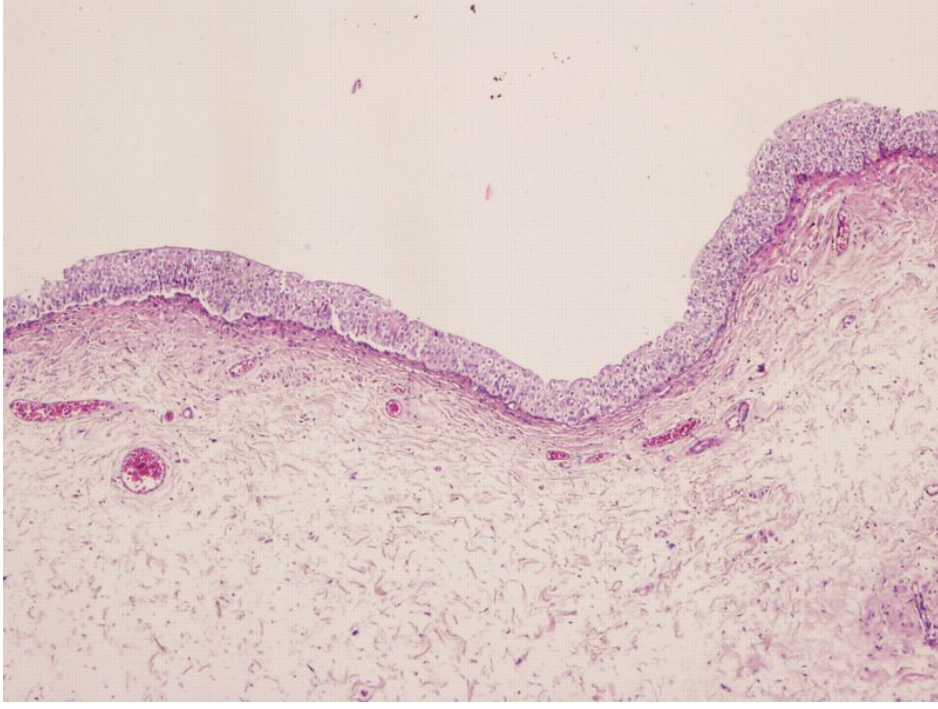
**Şekil 19:** 67 Yaşındaki Hastada Yüksek Dereceli PIN Kribriform Tip (H&E, x400)



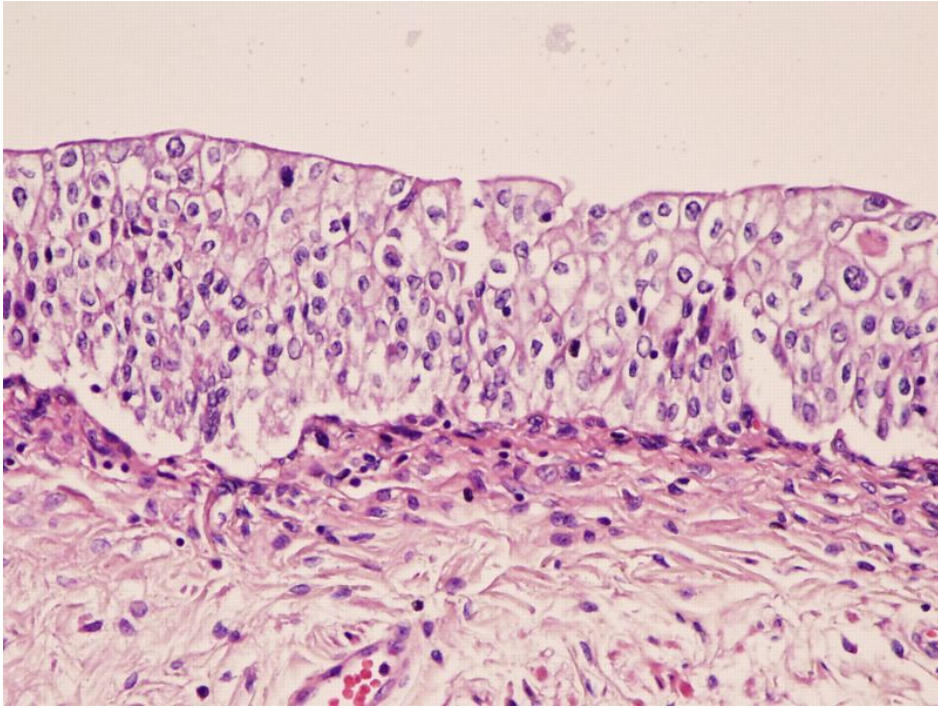
**Şekil 20:** 75 Yaşındaki Hastada Yüksek Dereceli PIN Tufting Tip (H&E, x400)



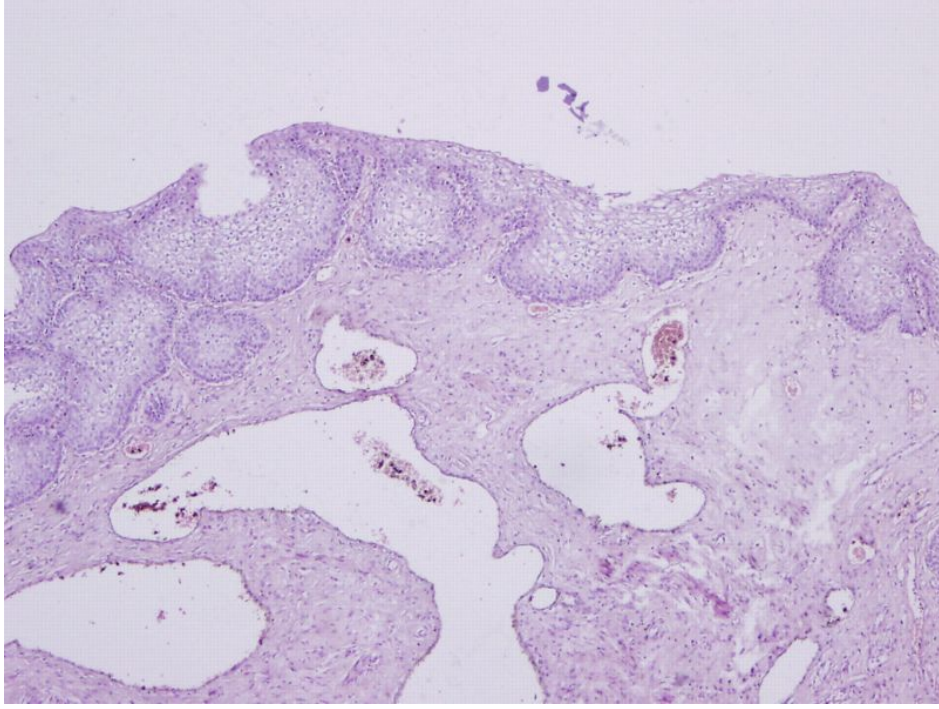
**Şekil 21:** 83 Yaşındaki Hastada Yüksek Dereceli PIN Flat Tip (H&E, x400)



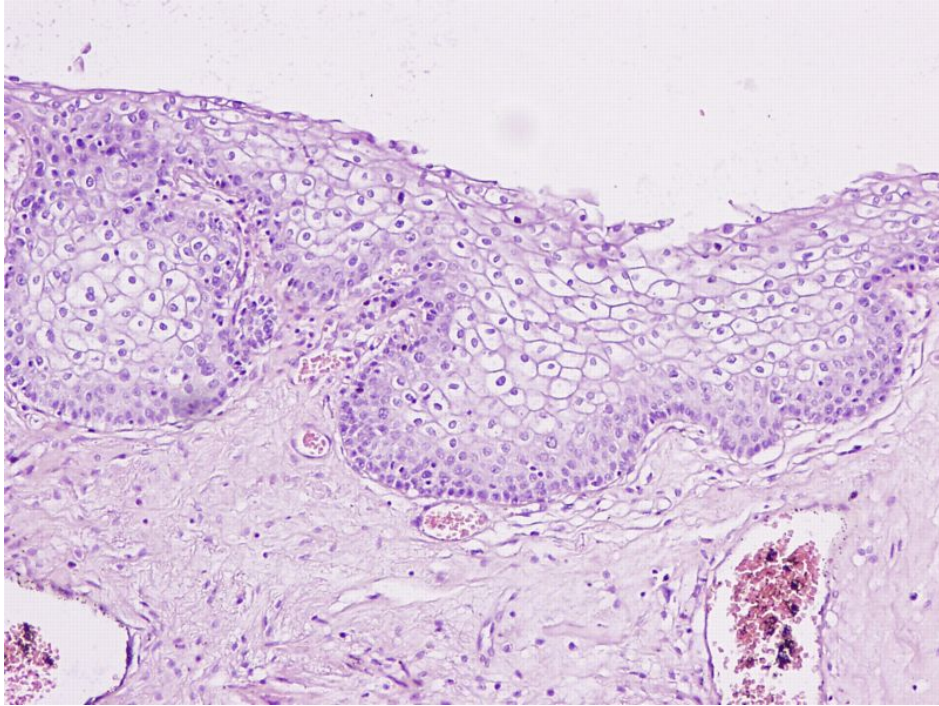
**Şekil 22:** 45 Yaşındaki Kadın Hastada Normal Mesane Mukozası (H&E, x40)



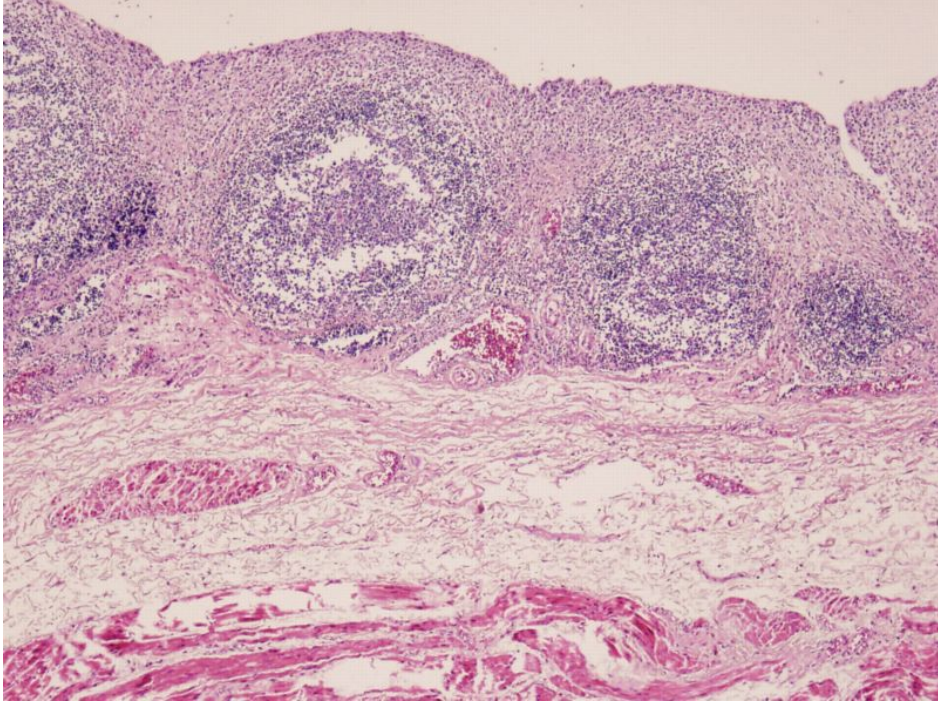
**Şekil 23:** 45 Yaşındaki Kadın Hastada Normal Mesane Mukozasının Büyük Büyütme İle Görüntüsü (H&E, x200)



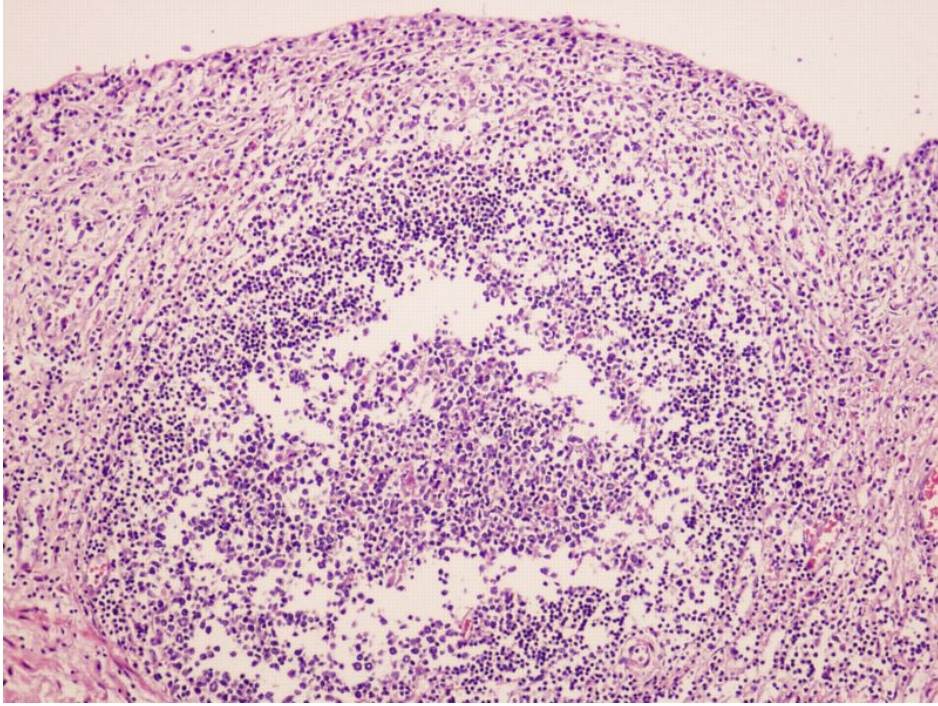
**Şekil 24:** 65 Yaşındaki Erkek Hastada Mesane Mukozasında Skuamöz Metaplazi (H&E, x40)



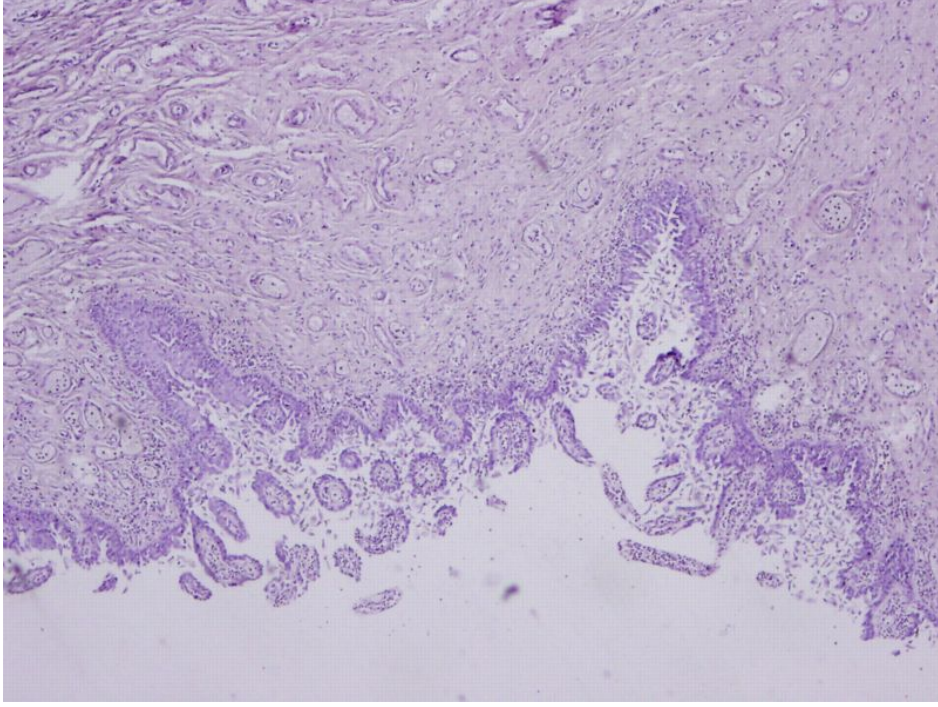
**Şekil 25:** 65 Yaşındaki Erkek Hastada Mesane Mukozasında Skuamöz Metaplazinin Yakından Mikroskopik Görünümü (H&E, x200)



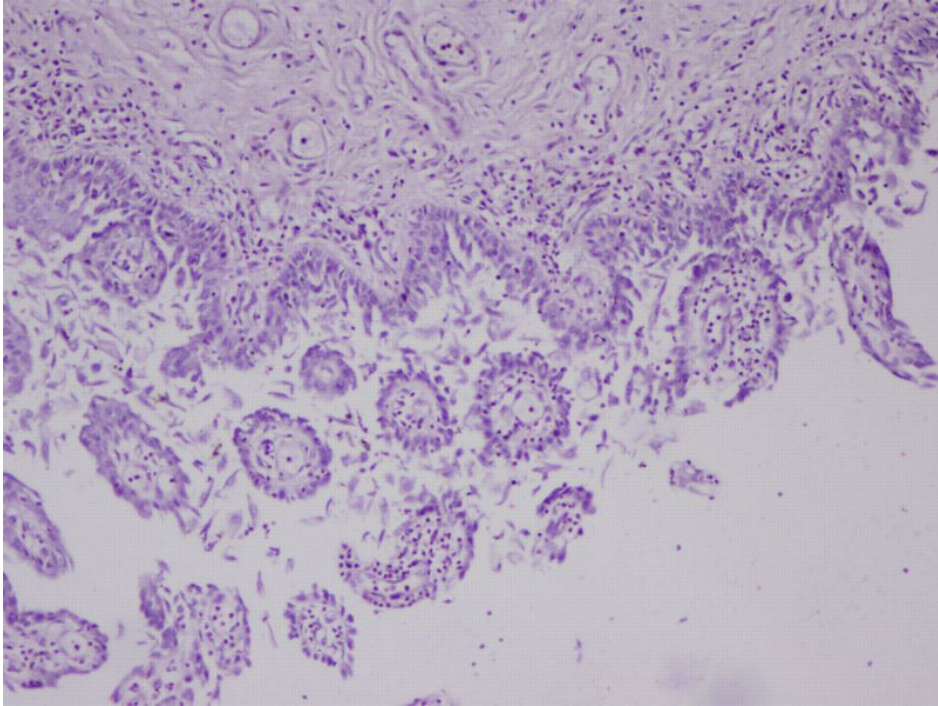
**Şekil 26:** 72 Yaşındaki Kadın Hastada Mesanede Lamina Propriada Yerleşmiş Lenfoid Follikül Yapıları (H&E, x40)



**Şekil 27:** 72 Yaşındaki Kadın Hastada Mesanede Lamina Propriada Yerleşmiş Lenfoid Follikül Yapılarının İzlendiği Folliküler Sistitin Büyük Büyütme İle Mikroskopik Görüntüsü (H&E, x200)



**Şekil 28:** 67 Yaşındaki Kadın Hastada Polipoid Sistit (H&E, x40)



**Şekil 29:** 67 Yaşındaki Kadın Hastada Polipoid Sistitte Hiperplastik Ürotelyal Epitelle Örtülü, Ödematöz, İnflamatuvar Hücreleri İçeren Stromaya Sahip Polipoid Yapıların Büyük Büyütme İle Mikroskopik Görüntüsü (H&E, x200)

## V. TARTIŞMA

ABD’de 2007 yılında 218.890 yeni prostat kanserli hasta tespit edilmiş olup, 27.050 hasta prostat kanserine bağlı kaybedilmiştir. Prostat kanserinin prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Prostat kanserine nadiren 40 yaşın altında tanı konulmaktadır ve genellikle de 50 yaşından gençlerde nadiren tespit edilmektedir. Prostat kanserini 40 yaşın altında görülme olasılığı 1/10.000, 40-59 yaş arasında 1/103 iken, bu oran 60-79 yaşları arasında ise 1/8’dir (75,76). 2008 yılında ise ABD’de 186.320 yeni prostat kanseri tanısı konulacağı tahmin edilmektedir (77).

Prostat kanseri insidansı, 1975 ile 1985 arasında yıllık olarak %2.3 oranında artış göstermiştir. Bu artış, 1985 ile 1989 yılları arasında (PSA’nın kullanıma başlandığı yıllar) yıllık yaklaşık %6’ya ulaşmıştır. Takiben 1989 ile 1992 yılları arasında, yıllık artış büyük bir sıçrama göstererek yaklaşık %18.4’e ulaşmıştır. Bununla birlikte, 1992-1995 yılları arasında prostat kanseri insidansı, yıllık yaklaşık %14’e gerilemiştir (78).

ABD’de, Afrikalı –Amerikalı erkekler prostat kanseri açısından en yüksek insidansa sahiptir. 1986 ve 1993 yılları arasında, Afrikalı-Amerikalı erkekler arasında prostat kanseri insidansı, 100,000’de 124’dan, 100,000’de 250’ye artış göstermiştir ki bu da %102’lik bir artış demektir. Beyaz Amerikalı erkeklerde prostat kanseri insidansı, 1986’da 100,000’de 86 ve 1992’de 100,000’de 179’dur (78).

1990-1995 yılları arasında prostat kanseri insidansı, Asya-Amerikalı erkeklerde 82/100,000 oranı ile en düşüktür. Latin-Amerikalı erkeklerde ise insidans 100,000’de 104’dür (78).

Prostat kanseri dünyada dördüncü en sık görülen erkek kanseridir. İnsidans ve mortalite oranları ülkeler arasında çok değişkendir. İnsidans ve mortalite oranları, gelişmekte olan ülkelere göre batı ülkelerinde genellikle daha yüksektir.



İskandinav ülkeleri, güney Avrupa ülkeleri ile mukayese edildiğinde, daha yüksek insidans ve mortalite oranlarına sahiptir.

Prostat kanseri mortalitesi, Norveç'te İspanya'dakinin iki katı kadar yüksektir. (Norveç'de 100,000'de 24 iken, İspanya'da 100,000'de 13'dür.) Asya ülkeleri içlerinde beli başlıları olarak Çin ve Japonya, dünyada en düşük prostat kanseri insidansı ve Mortalite oranına sahiptir. Japonya'da 1992 ile 1995 yılları arasında prostat kanseri mortalitesi 100,000'de 4'dür (79).

Prostat kanseri insidansının, dünyada ve etnik açıdan değişiklik göstermesinin birçok nedeni vardır. İki major faktör genetik ve çevredir. Epidemiyolojik çalışmalar, Afrika kalıtlı erkeklerin, Amerika'da yüksek prostat kanseri insidansına sahip olduğunu göstermiştir. Örneğin, Jamaika'da prostat kanseri insidansı 100,000'de 305 olarak tespit edilmiştir (80). Ulusların karşılaştığı çevresel risklerin, bu artmış insidansa katkıda bulunması ihtimaline rağmen, Afrikalıların klinik prostat kanseri gelişmesi bakımından genetik bir yatkınlıklarının olduğu görülmektedir. Bu hipotez, aynı zamanda Nijerya'lı erkeklerde prostat kanseri insidansının, zencilerde görüleninkine benzer olduğunu gösteren bir yayın tarafından da desteklenmiştir (81).

Çevrede, prostat kanseri insidansında önemli bir rol oynar. ABD'de yaşayan Çinli ve Japonlar, Çin ve Japonya'da yaşayan akrabalarına göre daha yüksek riske sahiptir (82).

Prostat kanseri, esas olarak yaşlı erkeklerin hastalığıdır. Yeni prostat kanseri tanısı konmuş erkeklerin %75'i, 65 yaşın üstündedir. 50-59 yaş arası erkeklerde insidans 1973'de 100,000'de 35 iken, 1989'da 100,000'de 70'e yükselmiştir (78).

Prostat kanseri mortalitesi, ABD'de 1987 ve 1991 arası, yıllık oran ortalama %3.1 iken daha sonra 1995 süresince yıllık ortalama %1.9'a gerilemiştir (78).

1991 ve 1992'den bugüne ABD'de prostat kanseri mortalitesinde devam eden azalmanın yansıması olarak, Amerikan Kanser Birliği ABD'de prostat kanserinden ölümlerin total sayısının 1999'da 37.400'den, 2000'de 31.900'e kadar azaldığını belirtmiştir.

ABD'nin aksine, Avrupa'nın bazı bölgelerinde prostat kanseri Mortalite oranı azalmamıştır. Güneydoğu Hollanda'daki Mortalite oranı artmaya devam etmiş ve 100,000'de 33 seviyelerine ulaşmıştır (83). İsveç'in güneydoğu bölgesinde, prostat kanseri mortalitesi 1987 yılından 1995'e kadar azalma göstermeden 100,000'de 28 ve 33 arasında kalmıştır (84).

ABD'de yapılan çalışmada prostat kanserinin, erkeklerde %29 ile en sık görülen kanser olduğu ve kanser ölümlerinde de %11 ile akciğer kanserinden sonra geldiği tespit edilmiştir (85).

Ayrıca 50 yaşında bir kişide prostat kanserinin otopside tespit edilme olasılığı %10-34, klinik olarak ise %9.5 olup prostat kanserine bağlı ölüm olasılığı ise %2.9'dur. Latent (otopside tespit edilen) prostat kanserinin görülme olasılığı klinik prostat kanserine göre çok fazla olup bu oran 80 yaşındaki bir kişide yaklaşık olarak %60-70'lere ulaşabilmektedir.

Kuzey Amerika ve Avrupa'da yapılan otopsi çalışmalarında, 50 yaş ve üzerinde latent prostat kanseri oranı %10-30 arasında rapor edilmiştir (86).

50 ve üzeri yaşlarda latent prostat kanseri oranının, %34 olduğu 80 yaşın üzerindekielerde ise %70 ulaştığı bildirilmiştir (87).

Otopsi çalışmaları, 50 yaş ve üzerindekielerde latent prostat kanserinin %15-30, 80 yaşın üzerindekielerde ise %60-70 oranında olduğunu ortaya koymuştur (88).

1967-1995 yılları arasında yapılan, 19.316 otopside 1,589'un (%8.2) da prostat kanseri saptanmış olup %35'inde de metastaz tespit edilmiştir (89).

50 yaş üstü erkeklerde latent prostat kanseri oranı; Amerikalı siyahlarda %36.9, beyazlarda %34.6, Kolombiyalılarda %31.5, Hawaii'de yaşayan Japonlarda %25.6 ve Japonya'da yaşayan Japonlarda %20.5 olarak tespit edilmiştir (90).

Yaşları 10-49 arasında olan incelenen 152 prostat bezinde (98 Amerikalı siyah, 54 beyaz) latent prostat kanser oranı 2. dekatta %0, 3. dekatta %0, 4. dekatta %27 ve 5. dekatta %34, PIN oranı ise 2. dekatta %0, 3. dekatta %9, 4. dekatta %20 ve 5. dekatta %44 olarak tespit edilmiştir (91).

Dünyada çeşitli ülkelerin içinde bulunduğu, (Çin, İsveç, İsrail, Jamaika, Uganda) bir çalışmada incelenen 1327 prostat dokusundan 350'in de (%26) latent prostat kanseri tespit etmişlerdir (92).

Japonya'da yapılan çalışmada latent prostat kanser oranı, 1965-1979 yıllarında %22.5 iken 1982-1986 yılları arasında bu oranın %34.6'ya yükseldiği tespit edilmiştir (93).

Türkiye'de yapılan çalışmada, 2002-2004 tarihleri arasında mesane kanseri nedeniyle radikal sistoprotektomi (RSP) yapılan ve ameliyat öncesi prostat kanser bulgusu olmayan 50 hastanın 5'inde (%10) rastlantısal prostat adenokarsinomu saptandığı belirtilmiştir. Prostat adenokarsinom saptanan hastaların yaş ortalaması, prostat adenokarsinomu saptanmayan hastaların yaş ortalamasından daha büyük bulunmuştur (70.2 yıla karşı 62.0 yıl). Prostat adenokarsinom saptanan 5 hastanın 2'sinde ek olarak PIN alanlarının mevcut olduğu rapor edilmiştir (94).

Kabalin ve arkadaşları mesane kanseri nedeniyle RSP yapılan 66 hastanın 25'inde (%38) rastlantısal prostat adenokarsinomu saptarken (95), Chun ve arkadaşları bu oranı %17 olarak bulmuşlardır (96).

Stamatiou ve arkadaşları, Ağustos 2002-Ağustos 2004 yılları arasında yaşları 30-98 arasında değişen, 212 otopside alınan prostatların dahil edildiği çalışmalarında, bizim çalışmamıza benzer şekilde prostatların her iki lob yüzeylerinin, sağ tarafının kırmızı, sol tarafının ise mavi mürekkep ile boyandığı ve asidik asid ile fiske edildiğini bildirmişlerdir. Prostatın her tarafına %10'luk formalin solüsyonu enjekte edilip 3 gün formalin solüsyonu içerisinde bekletildikten sonra prostatın taban ve apeksinin transvers kesilerle 4 mm'lik kalınlıktaki dilimlerle çıkartılmıştır. Geri kalan iki lobun, prostatın uzun eksenine dik olacak şekilde 4 mm'lik kalınlıkta dilimlendiği, dehidrate edilerek xylene ile temizlenip parafin bloklara gömüldüğü ve hematoksilin&eoizin ile boyanarak ışık mikroskopu altında, bir uzman patolog tarafından incelendiği, 40-50 yaşlarında %2.6, 51-60 yaşlarında %5.2, 61-70 yaşlarında %13.8 ve 80 yaş üzerinde %30.5 oranında prostat kanseri oranı saptandığı belirtilmiştir (97).

Gyorgyike ve arkadaşlarının yaşları 18-95 olan 139 otopside alınan prostatların dahil edildiği çalışmalarında, Prostatın 36 saat %10'luk formalin solüsyonu içerisinde bekletildikten sonra, prostatın 3-5 mm'lik kalınlıkta dilimlendiği, dehidrate edilerek parafin bloklara gömüldüğü ve hematoksilin&eoizin ile boyanarak ışık mikroskopu altında, iki ayrı uzman patolog tarafından incelendiği, 40-50 yaşlarında %26, 51-60 yaşlarında %32.1, 61-70 yaşlarında %50 ve 80 yaş üzerinde ise %64.7 oranında prostat kanseri saptadıklarını belirtmişlerdir (98).

Sakr WA ve arkadaşlarının 249 otopside alınan prostatların dahil edildiği çalışmalarında ise, 40-50 yaşlarında %29, 51-60 yaşlarında %32, 61-70 yaşlarında %55 ve 80 yaş üzerinde %64 oranında prostat kanseri saptadıkları belirtilmiştir (99).

Konety ve arkadaşları, 1955-1960 ve 1991-2001 yıllarının kapsayacak şekilde 40 yaşın üstündeki otopsi kayıtlarını retrospektif olarak incelemişler, 2 dönemde otopsi yönteminde küçük farklılıklar olmasına karşın, prostatın muayenesinde, kesilmesinde ve tespit işleminde fark olmadığını bildirmişlerdir.

Visseral pelvik organların (mesane, prostat, rektum) bütün olarak çıkarılmış, prostat diğer organlardan ayrıldıktan sonra %10'luk formalin içerisinde 24 saat bekletilmiştir. Mid-prostatik alandan 4 mm kalınlığında, tek bir tam kat kesi alınarak hematoksilin&eoizin ile boyanarak, prostat kanseri bulunduğu ilave kesiler yapılmış ve tek bir uzman patolog tarafından incelenmiştir. 1955-1960 döneminde yapılan 1578 otopsinin 76'sında (%4.8), 1991-2001 döneminde yapılan 1380 otopsinin ise 16'sında (%1.2) kanser saptadıklarını bildirmişlerdir (100).

Tüm bu literatür verilerinden sonra, temelde teknik benzerliklerine rağmen ülkemizle ilgili bir kesit oluşturan çalışmamızın sonuçlarını irdeleyecek olursak; bizim çalışmamızda latent prostat adenokarsinom oranı 50'li yaşlarda %8.3 iken, 80 yaş ve üzerinde ise %33.3 olduğu tespit edilmiştir. Bu oranların, Wagner ve arkadaşları, Hızlı ve arkadaşları, Chun ve arkadaşları, Stamatou ve arkadaşlarının oranlarına yakın olmakla beraber, genel olarak tüm literatür verilerine kıyasla düşük olduğu görülmektedir. Bu durum; çalışmamızdaki olgu sayısının az olması, dokulardan alınan örnek sayısının yetersiz olmasının yanı sıra ırk, genetik ve çevresel faktörlere bağlanabilir.

Batı dünyasında erkeklerde en sık tanı alan kanser olan prostat kanseri, ülkemizde en sık tanı konulan 6. kanserdir (4). Elimizde bu durumu net olarak açıklayacak kanıtlar olmasa da, ülkemizde PSA'nın gerek tarama amaçlı gerekse de rutin klinik pratikte yaygın kullanılıyor olmaması, ülkemizde prostat kanseri sıklığının bu kadar düşük olmasında etkili olan faktörlerden bir tanesi olabilir. Çevresel, beslenme faktörleri ve genetik faktörlerin önemi de yadsınamaz. Ülkemizde ortalama yaşam beklentisinin de İskandinav ülkelerine kıyasla düşük olması da, prostat kanseri insidansını yansıtan parabolün erken dönemlerinde insanların prostat kanseri tanısı alamadan hayatlarını farklı nedenlerle kaybettikleri gerçeğini bir kez daha hatırlatmaktadır.

Latent prostat kanseri oranı, proteinin ve hayvansal yağların hakim olduğu, beslenme tarzı benimseyen batı ülkelerinde yüksek iken, Akdeniz beslenme tipini

benimseyen, Akdeniz ülkelerinde ve özellikle soya ve yeşil çay tüketiminin fazla olduğu, Çin gibi güney Asya ülkelerinde, bu oranın daha düşük olduğu görülmektedir.

Ayrıca latent prostat kanseri için yapılmış çalışmalara bakıldığında da prostatın tümünün işleme tabii tutulduğu görülmektedir. Oysa bizim çalışmamızda prostatdan, özellikle periferik dokulardan olmak üzere 8 parça alınarak örneklenmiştir. Dolayısı ile çalışmamızda ki oranlar genel literatür çalışmalarına göre düşük bulunmuştur. Çalışmamızda literatüre uygun olarak prostat kanseri oranının yaşla birlikte arttığı bulunmuştur. Literatürde, latent prostat kanseri için yapılmış çalışmalarladaki rakamların karşılaştırılması (Tablo XI'de) gösterilmiştir.

**Tablo: XI** Latent Prostat Kanseri Litaratür Rakam Verilerinin Karşılaştırılması

Litaratür	Yıl	Ülke	n	Prostat kanseri ( %)				
				40-50 yaş	51-60 yaş	61-70 yaş	80 ve üzeri	Genel
<b>Sakr WA</b> <sup>87</sup>	1995	ABD	370 (218 siyah 152 beyaz)	siyah 31, beyaz 21	Siyah 69, beyaz 38	Siyah 78, beyaz 50	Siyah 86, beyaz 63	-
<b>Gu FL</b> <sup>111</sup>	1994	Çin	321	2.2	9.3	5.9	25	4.9
<b>Pu YS</b> <sup>112</sup>	2000	Taivan	49	-	-	-	-	32.7
<b>Sakr WA</b> <sup>99</sup>	1994	ABD	249	29	32	55	64	-
<b>Gyorgyike S</b> <sup>98</sup>	2005	Macaristan	139	26.6	32.1	50	64.7	38.8
<b>Stamatiou K</b> <sup>97</sup>	2006	Yunanistan	212	2.6	5.2	13.8	30.5	-
<b>Sanchez Chapado M</b> <sup>113</sup>	2001	İspanya	162	14.7	28.5	33.3	45.4	-
<b>Hass GP</b> <sup>91</sup>	1992	ABD	152	27	34	-	-	-
<b>Gatling RR</b> <sup>114</sup>	1990	ABD	1641	-	-	-	-	10
<b>Lee YS</b> <sup>115</sup>	1972	Çin+Singapur	156	-	-	-	-	8.3
<b>Breslow N</b> <sup>92</sup>	1977	Çok merkezli	1327	-	-	-	-	26
<b>Arnold R</b> <sup>116</sup>	1935	ABD	292	-	-	-	-	14
<b>Andrews GS</b> <sup>117</sup>	1949	ABD	142	-	-	-	-	12
<b>Franks LM</b> <sup>118</sup>	1954	ABD	220	-	-	-	-	31
<b>Karube K</b> <sup>119</sup>	1961	Japonya	229	-	-	-	-	11
<b>Polat K.</b>	2008	Türkiye	114	3.4	8.3	12	33.3	9.6

Prostat kanserlerinin %95'inden fazlası adenokanser, yaklaşık %4'ü transizyonel hücreli kanser, diğerleri ise nöro-endokrin karsinom (küçük hücreli) ve sarkomlar oluşturmaktadır.

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) prekürsör lezyondur. PIN, sitolojik olarak prostat kanserine benzemekle birlikte glandüler yapısında bazal hücre tabakası bulunmasıyla prostat kanserinden ayrılır. PIN genellikle yüksek dereceli

PIN (HGPN) ve düşük dereceli PIN (LGPIN) olmak üzere 2 kategoride incelenir. Bu ayrımın klinik önemi, prostat iğne biyopsisinde HGPN tespit edildiğinde olguların yaklaşık %80'inde bu lezyona prostat kanseri eşlik ederken, bu oranın LGPIN'de %20 olmasıdır. Prostat kanseri olguların %70'inde periferik zondan, %15-20'si santral zondan ve %5-10'u transizyonal zondan gelişmektedir. Çoğu prostat kanseri multifokal olup prostatın değişik zonlarında farklı derecelerde bulunabilmektedir (101).

Sanayileşmiş hemen bütün batı ülkelerinde, her yıl her 100 bin erkekte 18-30 yeni vakanın teşhis edilmekte olması nedeniyle mesane kanseri, erkeklerde en çok görülen ilk 5 kanser arasına girmektedir. Bu kanserin kadınlarda, erkeklerdekinin üçte biri ile dörtte biri arasında değişen oranlarda olmak üzere niçin daha az görüldüğü bilinmemektedir. Mesane kanseri, vakaların %75 kadarında, genellikle makroskopik ya da mikroskopik hematüri nedeniyle, erken yüzeysel dönemdeyken teşhis edilmektedir (102).

Gelişmiş ülkelerde; kansere bağlı ölüm oranı, (%23) ile kardiovasküler sistem hastalıklarına bağlı ölüm oranından sonra ikinci sırada yer alır (103).

Hastalığın en sık görülen formu idrar yolu hücrelerini kapsayan transitional cell carcinoma (TCC) dir. Bu durum Mesane Kanseri vakalarının %90 da görülmektedir. 1973 ile 1987 yılları arasında SEER'de bildirilen 76,303 üriner sistem tümörlerinin (renal pelvis, üreter ve mesane) %72'nin TCC, %22'nini adenokarsinom olduğu rapor edilmiştir (104).

Japonya'da 1972-1990 yılları arasında yapılan, ortalama yaşı 78.1±9.1 olan 4,894 ardışık otopside; 60 yaş üzerindekiilerin %45,5 de kanser saptanmış (erkeklerde %49.1, kadınlarda %41.9) olup, en çok bulunan kanserler; her iki cinste de: mide %15, akciğer %10.7, Colon %5.9 daha sonra sırasıyla, erkeklerde; prostat, karaciğer, özafagus, safra kesesi, pankreas, böbrek ve mesane, kadınlarda ise karaciğer, safra kesesi, endometrium, pankreas, tiroid, özafagus böbrek ve mesane kanseri olduğu, ayrıca yaş ilerledikçe bulunan kanser oranının azaldığı



belirtilmiştir. (60'lı yaşlarda %50, 70'lerde %47.9, 80'lerde %43.2, 90'larda %39.3) (105).

Shirai ve arkadaşları, 313 otopside makroskopik olarak normal olan mesaneleri mikroskopik olarak incelediklerinde; erkeklerde %16.3, kadınlarda %10.6 hiperplazi ve erkelerde %6.8, kadınlarda %5.7 oranında displazi izlendiği, lezyonların özellikle trigonda ve anterior duvarda bulunduğu, sadece 1 vakada (erkek) kanser tespit edildiği belirtilmiştir. Von Brunn nest, sisittis glandülaris gibi proliferatif lezyonlar ve kolumnar veya cuboidal metaplazi ve skuamoz metaplazi gibi metaplastik lezyonların, her iki cinsten ve yaşta sık izlendiği ve bunların sıklıkla lenfatik infiltrasyonla ilişkili olduğu belirtilmiştir (106).

Ito ve arkadaşları, 125 otopside makroskopik olarak normal olan mesaneleri mikroskopik olarak incelediklerinde; von Brunn nest, sisittis glandülaris gibi proliferatif lezyonlar ve kolumnar veya cuboidal metaplazi ve skuamoz metaplazi gibi metaplastik lezyonların her iki cinsten ve yaşta sık bulunduğu ve bu durumların sıklıkla lenfatik infiltrasyonla ilişkili olduğu, bayanlarda skuamoz metaplazini daha sık izlendiği, bu lezyonların özellikle trigon ve anterior duvarda tespit edilmesine karşın kolumnar veya cuboidal metaplazi ve displazisinin ise tüm mesanede dağılım gösterdiği, bunların premalign lezyon olarak adlandırılmayacağı belirtilmiştir (107).

van Velzen ve arkadaşları; kırk (40), Paraplejik ve tetraplejik olan hastaların trigonundan alınan biyopsilerinde; 4'de foliküler sistit, 4'de skuamoz metaplazi, 1'de geniş skuamoz metaplazi ile fokal atipi, 1'de fokal atipi, 1'de geniş glandüler metaplazi, 1'de intestinal metaplazi ve foliküler sistit, 1'de intestinal metaplazi, 1'de hafif atipi, 1'de epitelde geniş kalsifikasyon izlendiği. Mesane kubbesinden alınan biyopsilerde ise; 2'de foliküler sistit, 2'de skuamoz metaplazi, 1'de intestinal metaplazi, 1'de skuamoz metaplazi ile adenomatoid metaplazi ve hafif atipi, 1'de interstisyel sistit, 1'de hafif displazi, 1'de hafif displazi ve hafif atipi bulunduğu belirtilmiştir (108).

Goertchen ve arkadaşları, 1117 otopsiden alınan mesanelerin mikroskopik olarak incelenmesinde; %58'de metaplazi, %13'de displazi tespit edildiği ve cins ile ilişkili bir farklılık bulunmadığı, Ürosistitin %50 den fazla tespit edildiği, ürosistitin (iltabi durumun) displazi için risk faktörü olduğu, atipi hücrelerinin olmadığı metaplazinin (skuamoz ve glandüler metaplazi) ve von Brunn nest'lerinin prekarsinom olarak düşünülmemesi gerektiği belirtilmiştir (109).

Wiener ve arkadaşları, 100 otopsiden alınan mesaneleri von Brunn nest, sistitis sistika ve skuamoz metaplazi açısından araştırmışlar; %93'de bu lezyonlardan en az birinin bulunduğu, von Brunn nest %89'da, sistitis sistika %60'da tespit edilmiş. Lezyonların sıklıkla mesane boynunda ve trigonda saptandığı. Cinsler arasında fark olmadığı, skuamoz metaplazinin ise kadınların %46'da, erkelerin ise %7'de tespit edildiği belirtilmiştir (110).

Diğer tüm malignitelerden farklı olarak, mesane kanseri daha önce otopside insidental bulgu olarak hemen hemen hiç rapor edilmemiştir. Bu prostat (Franks, 1954). Böbrek (Helsten ve arkadaşları 1981) ve diğer bir çok organ kanserinden açıkça farklıdır. Zira bu sayılan diğer kanserlerdeki, 'otopsi kanserleri' klinik kanserlerden daha sık tespit edilir. Bu durum, postmortem ürotelyal otolizle ya da kateterlerin eroziv etkileri ile açıklanabilirse de, ürologların arasına diğer hastalıklar için yaptıkları sistoskopik incelemelerde nadiren insidental olarak mesane tümörü saptamaları da (Kim & Ignatof, 1994; Watson ve arkadaşları 1995), dikate değer bir gözlemdir. Bu da ölmeden önce hemen hemen bütün mesane kanserli hastaların klinik olarak teşhis edildiğine işaret edebilir.

Çalışmamızda da, literatüre uygun olarak hiç mesane kanseri tespit edilmedi. Olgu sayımız -kadavra sayımız- ileri yorumlar yapmak için yetersiz olmakla birlikte ülkemizde tıp eğitimi için bile kadavra bulmak konusunda sorunlar yaşanırken, böyle bir insidans çalışmasında bu durum çok da yadırganmamalıdır. Ancak ülkemizle ilgili ilk olması açısından bir bakış açısı sağlayabilir.

Sonuç olarak, mesane tümörünün preklirik latent evresi, yani sistoskopik olarak ya da otopside görünebilecek büyüklüğe gelene kadarki ve gerçekten semptomatik olana kadar ki süre, nispeten kısa olmaktadır. Bundan dolayı otopsi serilerinde mesane kanseri sıklığının araştırılması, klinik bir yarar sağlamayacaktır. Her ne kadar mesane kanserleri prostat kanseri gibi uzun bir klinik seyir ve latent bir periyoda sahip olmasalar ve otopsi serilerinde saptanamıyor olsalar da, klinik açıdan bakıldığında ölümcül bir kanser olan ve ülkemizde en sık görülen ürolojik kanser olan mesane kanserlerini tarama çalışmalarıyla erken tanıma yönelik araştırmalara devam edilmesi gerekliliği tartışma götürmez bir gerçektir.

## VI. SONUÇLAR

Çalışmamızda latent prostat adenokarsinom oranı 50'li yaşlarda %8.3, 80 yaş ve üzerinde ise %33.3 olarak tespit edilmiştir. Bu oranın; Akdeniz ülkeleri (Yunanistan, İspanya) ile uzak doğu ülkelerindeki (Çin, Japonya) verilere yakın olmakla beraber genel olarak tüm literatür verilerine göre düşük olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda, mesane kanseri tespit edilmemesi, postmortem ürotelyal otolizle ya da açıklanabilirse de, ürologların arasına diğer hastalıklar için yaptıkları sistoskopik incelemelerde nadiren insidental olarak mesane tümörü saptamalarına da bağlanabilir.

## VII. ÖZET

**AMAÇ:** Latent prostat kanseri insidansında, etnik ve coğrafi koşullara bağlı olarak anlamlı farklılıklar olduğu epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca otopsi serilerindeki mesane kanseri insidansı bilinmemektedir. Çalışmamızda, ülkemizde önemli bir eksiklik olan insidans çalışmalarına bir katkıda bulunmak için otopsi yapacağımız kadavralarda prostat kanseri, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ve mesane kanseri insidansının araştırılmasını amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** İstanbul Adli Tıp Kurumu Başkanlığı'nda travma sonucu ölen 114 kadavranın prostatları ve 125 (106 erkek, 19 kadın) kadavranın da mesaneleri otopsi ile alındı. Prostatlardan alınan 8 kesit dehidrate edilerek xylene ile temizlenip parafin bloklara gömüldü. Her bir mesaneden; anterior duvardan, trigondan ve posterior duvardan olmak üzere 3 parça örneklendi. Mesane ve prostattan alınan tüm kesitler hematoxilen&eoizin ile boyanarak incelendi. Prostat dokuları için *whole mount sectioning* yapılmadı.

**BULGULAR:** Ortalama ve ortanca yaşlar sırasıyla 57 ve 58 yıl (aralık 25-86) idi. İnsidental prostat kanseri genel prevalansı %8.7 idi ve insidans yaşla artmaktaydı. 3., 4., 5., 6., 7. ve 8. dekatlar için prostat kanseri prevalansları sırasıyla % 0, %0, %3.4, %8.3, %12, %13 ve % 33 olarak bulundu. Prostat dokularının %7'sinde yüksek dereceli PIN bulundu. 106 erkek ve 19 kadın mesanesinin hiç birinde makroskopik veya mikroskopik malign değişimler tespit edilmedi. Benign mesane lezyonları ise kadınların %36.8'inde ve erkeklerin %10.3'ünde saptandı. Bunlar, 6 (%5.5) erkek ve 4 (%21) kadında mukozal metaplastik değişiklikler; 5 (%4.1) erkek ve 3 (%15.7) kadında sistit olarak tespit edildi. Sistit olgularının 4'ü kronik, 2'si foliküler, 1'i polipoid ve 1'i hemorajik sistit idi.

**SONUÇ:** Çalışmamızda Türk toplumunda insidental prostat kanseri prevalansı düşük olarak saptandı. Genetik, çevresel, beslenme ve yaşam tarzı prostat kanseri insidansının düşük olmasında etkili olabilir. Çalışmamızda mesane kanseri saptanmadı

**Anahtar Kelimeler:** Otopsi, Latent Prostat Kanseri, Mesane tümörü.

## VIII. SUMMARY

**OBJECTIVE:** Epidemiological studies revealed that the incidence of latent prostate cancer differs significantly according to ethnicity and geographical location. Also the incidence of bladder cancer in autopsy series is not known either. Because relevant epidemiological data are lacking for the Turkish population, we undertook an autopsy study to assess the prevalence of prostate cancer, high grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and bladder cancer.

**MATERIALS & METHOD:** Prostate glands of 114 consecutive men who deceased of trauma and bladders of 125 cadavers (106 men, 19 women) were obtained at autopsy at the morgue department of Council of Forensic Medicine Istanbul. Eight sections were prepared for each prostate gland and were dehydrated, washed with xylene and were taken in parafine blocks. For each bladder, tissue samples from anterior wall, trigon and from posterior wall were taken. All sections were prepared for each prostate and bladder, and examined after staining with hematoxylin and eosin. Whole mount sectioning was not performed for the prostate.

**RESULTS:** The mean and median ages were 57 (range, 25-86) and 58, respectively. The overall prevalence of incidental prostate cancer was 8.7 % and the incidence increased with age. The prevalence of prostate cancer in the 3<sup>rd</sup>, 4<sup>th</sup>, 5<sup>th</sup>, 6<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup>, and 8<sup>th</sup> decades was 0 %, 0%, 3.4 %, 8.3 %, 12 %, 13 % and 33 %, respectively. High grade PIN was detected in 7 % of the prostate glands. At the bladders, none of the 106 men and 19 women had any malignant changes either macroscopicly or microscopicly. Benign bladder lesions were detected in 36.8 % of the women and 10.3 % of the men. Those were mucosal metaplastic changes in 6 (5.5%) men and 4 (21%) women, and cystitis in 5 (4.1%) men and 3 (15.7%) women. For the cystitis cases, four were chronic, two were follicular, one was polypoid and one was hemorrhagic cystitis.

**CONCLUSION:** Our preliminary autopsy data indicate that the prevalence of incidental prostate cancer appears to be low in the Turkish population. There was no bladder cancer in our study. Genetic, environmental, dietary and lifestyle factors may be responsible for this low incidence for the prostate cancer.

Key Words: Autopsy, Latent Prostate Cancer, Bladder Tumor.



## IX. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. CA Cancer J Clin. 2005 Jan-Feb;55(1):10-30. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2005 Jul-Aug;55(4):259-265.
2. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics 1995. CA Cancer J Clin 1995;45(1):8-30.
3. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000; 50(1):7-33.
4. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in İzmir in 1992-1993: first results from İzmir cancer registry, Eur J Cancer 2001; 37: 83-92.
5. Westerhouse J, Muri C, Shanmugartanam K. Cancer incidence in five countries. Lyon International Agency for research on cancer 1979;7:523-527.
6. Yaman LS, Göğüs O, Müftüoğlu YZ, Küpeli S, Anafarta K, Arıkan N. Mesane Tümörleri. Üroloji 1989; 360-365.
7. Feldman AR, Kessler L, Myers MH, Naughton MD. The prevalence of cancer: Estimates based on the Connecticut Tumor Registry. N Engl J Med 1986; Nov 27; 315 (22):1394-1397.
8. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005; Mar-Apr;55(2): 74-108.
9. Begun F.P. Epidemiology and natural history of prostate cancer. W.B. Saunders Company, 1993. 257-268.
10. Lynch CF, Cohen MB. Urinary system. Cancer 1995 Jan 1;75(1 suppl):316-329.
11. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Mariotto A, Feuer EJ, Edwards BK. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2002/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/), based on November 2004 SEER data submission, posted to the SEER web site 2005.
12. Carter BS, Beaty TH, Steinber GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc Natl Acad Sci 1992 Apr 15; 89(8); 3367-3371.

13. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC. Hereditary prostate cancer epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993 Sep; 150(3):797-802.
14. Klemeney LA, Moret NC, Witjes JA, Schoenberg MP, Tulinus H. Familial transitional cell carcinoma among the population of Iceland. *J Urol* 1997 May; 157(5):1649-1651.
15. Brawer MK. Prostate cancer epidemiology and screening. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 1999 Jan; 2(S1); 2-6.
16. Fleshner N, Herr H, Stewart AK, Murphy GP, Mettlin C, Menck HR. The National Cancer Database Report on Bladder Carcinoma. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1996 Oct (1); 78 (7):1505-1513.
17. Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Eraser GE. Cohort study of diet, lifestyle and prostate cancer in Adventist men. *Cancer* 1989 Aug 1; 64(3):598-604.
18. Clinton SK, Palmer SS, Spriggs CE, Visek WJ. Growth of Dunning transplantable prostate adenocarcinomas in rats fed diets with various fat contents. *J Nutr* 1988 Jul; 118(7):908-914.
19. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: Incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998 Mar 18; 90(6): 440-446.
20. Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm EB, Giovannucci E. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(16): 1219-1224.
21. Knowless MA, Willimson M. Mutation of H-ras is infrequent in bladder cancer: Confirmation by single-strand conformation polymorphism analysis, designed restriction fragment length polymorphisms, and direct sequencing. *Cancer Res* 1993; 53(1):133-139.
22. Özen H, Türkeri L, Akdoğan B. *Üroonkoloji kitabı; birinci basım, Ankara* 2007; cilt 1:153-154.

23. Villers A, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J. Urol.* 1989;142(3): 763-768.
24. Tanagho EA. Anatomy of the lower urinary tract. *Campbell's Urology*, 6th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992: 40-65.
25. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005 Jan-Feb;55(1):10-30. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2005 Jul-Aug;55(4):259-269.
26. Mc Cormack TR, Rittenhouse HG, Finlay JA. Molecular form of prostate specific antigen and the human kallikrein gene family: A new era. *Urology* 1995; 45: 729-734.
27. Roehrborn CG, Oesterling JE, Olson PJ. Hytrin Community Assessment Trial: Serial prostate-specific antigen measurements in men with clinically benign prostatic hyperplasia during a 12-month placebo-controlled study with terazosin. *Urology* 1997; 50:556-561.
28. Babaian J, Johnston DA, Naccarato W. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2,5-4,0ng/ml: relation to biopsy strategy. *J Urol* 2001;165: 757-760.
29. Bree RL. The prostate, *Diagnostic Ultrasound* Icumack: Wilson, Charboneau, Volume 1, 1991: 15-17.
30. Mansson A, Anderson H, Colleen S. Time lag to diagnosis of bladder cancer - influence of psychosocial parameters and level of health-care provision. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27: 363-365.
31. Mariani AJ, Mariani MC, Machhioni C, Stams UK, Hariharan A, Moriera A. The significance of adult haematuria: 1,000 haematuria evaluations including a risk-benefit and cost effectiveness analysis. *J Urol* 1988; 141: 350-355.
32. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LI. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population based study. *JAMA* 1986; 256: 224-229.
33. Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, Baxby K. Microscopic haematuria: urological investigations using a standard protocol. *Br J Urol* 1996; 78: 691-698.
34. Freedman A, Pimlott N, Naglie G. Preventive care for the elderly. Do family physicians comply with recommendations of the Canadian Task Force on

Preventive Health Care? *Can Fam Physician*. 2000 Feb;46:350-7. Erratum in: *Can Fam Physician* 2000 Apr;46(4):783-789.

35. Hutter RV. Cancer prevention and detection. Status report and future prospects. *Cancer*. 1988 Jun 1;61(11 Suppl):2372-2378.

36. Strabanek R, Walsh A. Bladder cancer. UICC Technical Report Series, vol. 60. Workshop on the Biology of Human Cancer. Report no. 13. UICC: Geneva.

37. Dershaw DD, Panicek DM. Imaging of invasive bladder cancer. *Semin Oncol* 1990; 17: 544-550.

38. Husband JE. Staging bladder cancer. *Clin Radiol* 1992; 46:153-159.

39. Malmstrom PU, Lonnemark M, Busch C, Magnusson A. Staging of bladder carcinoma by computer tomography- guided trans-mural core biopsy. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27:193-198.

40. Davey P, Merrick MV, Duncan W, Redpath T. Bladder cancer: the value of routine bone scintigraphy. *Clin Radiol* 1985; 36: 77-79.

41. Badalament RA, Fair WR, Whitmore WF, Melaned MR. The relative value of cytometry and cytology in the management of bladder cancer. *Semin Urol* 1988; 6: 22-30.

42. Tribukait B, EI-Bedeiwy A, Shaaban AA, Ghoneim MA. Prediction of lymph node metastases in bladder carcinoma with deoxyribonucleic acid flow cytometry. *J Urol* 1990; 144:884-887.

43. Serretta V, Pomara G, Rizzo I, Esposito E. Urinary BTA-Stat, BTATrak and NMP22 in surveillance after TUR of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2000; 38: 419-425.

44. Rosai J. Male Reproductive system. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Volume 1. 9th ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Mosby 2004: 1361-1411.

45. Estein JI: The prostate and seminal vesicles. Carter D, Reuter VE, Greenson JK, Stoler MH, Oberman HA (eds). Stenberg's diagnostic surgical pathology. Volume 2. Fourth ed. Philadelphia, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 2083-2132.

46. Pins MR, Betlej TM, Dysico G, Spitz DJ. Male Genitourinary System. In: Haber MH, Gattuso P, Spitz DJ, David O (eds). *Differential Diagnosis in Surgery*

- Pathology. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2002: 519-590.
47. Montironi R, Bostwick DG, Bonkhoff H, Cockett ATK, Helpap B, Workgroup1: Origins of prostate cancer. *Cancer* 1996; 78(2): 362-365.
  48. Helpap B, Köllermann J, Oehler U. Limiting the diagnosis of atypical small glandular proliferations in needle biopsies of the prostate by the use of immunohistochemistry. *J Pathol* 2001; 193:350-353.
  49. Iczkowski KA, MacLanum GT, Bostwick DG. Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies. *Am J Surg Pathol* 1997; 21 (12): 1489-1495.
  50. Yıldız E, Göze F. Prostatın iğne biyopsilerinde atipik küçük asiner proliferasyonu (ASAP) ve minimal volüm adenokarsinomunda ayırıcı tanı kriterleri. *Türk Neoplazi Dergisi*. 2001; 9 (3-4): 46-53.
  51. Epstein JI. The prostate and seminal vesicles, Chapter 45, in Sternberg's *Diagnostic Pathology*, 4th ed, Vol:III, Philadelphia: Lippincot Williams &Wilkins, 2004: 2083-2132.
  52. Allen EA, Kahane H, Epstein JI. Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnoses on initial prostate needle biopsy. *Urology* 1998; 52: 803-807
  53. Rosai J. Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*, Chapter 18, Male reproductive system, 9th ed, Elsevier Inc, 2004: 1361-1411.
  54. Epstein JI. Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Mod Pathol* 2004; 17: 307-315.
  55. Epstein JI, Potter SR. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: Implications and current controversies. *The Journal of Urology* 2001; 166: 402-410.
  56. Cheville JC, Reznicek MJ, Bostwick DG. The focus of " Atypical glands, suspicious for malignancy" in prostatic needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 633-640.
  57. Algaba F, Epstein JI, Aldape HC, Farrow GM. Assesment of prostate carcinoma in core needle biopsy-Definition of minimal criteria for the diagnosis of cancer in biopsy materyal. *Cancer* 1996; 78 (2): 376-381.
  58. Helpap B, Köllermann J. Atypical acinar proliferations of the prostate. *Pathol Res Pract* 1999; 195: 795-799.

59. Ellis WJ, Brawer MK. Repeat prostate needle biopsy: Who needs it? *The Journal of Urology* 1995; 153: 1496-1498.
60. Iczkowski KA, Bassler TJ, Schwob V. Diagnosis of “suspicious for malignancy” in prostate biopsies: predictive value for cancer. *Urology* 1998; 51: 749-758.
61. Carter HB. Diagnosis and staging of prostate cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). *Campbell’s Urology, Volume 4. 8th ed.*, Philadelphia, London New York, St. Louis, Sydney, Toronto: Saunders 2002; 3055-3079.
62. Hekimgil M. İğne biyopside yüzdelenendirme ve evrelendirme. Adana: Prostat Patolojisi Kursu, 2004; 37-41.
63. Grignon DJ, Hammond EH. College of American Pathologists Conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors (report of prostate cancer working group). *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 1122- 1126.
64. Epstein JI. The Lower Urinary Tract and Male Genital System. In: Kumar V, AK, Fausto N (eds). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th edition*, Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders Company 2005; 1023-1058.
65. Epstein JI. Pathology of Prostatic Neoplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). *Campbell’s Urology, Volume 4. 8th ed.*, Philadelphia, London New York, St. Louis, Sydney, Toronto: Saunders 2002; 3025-3037.
66. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Hum Pathol* 1992; 23: 273-279.
67. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM: Cancer Surveillance Series: Interpreting trends in prostate cancer- Part-I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence mortality, and survival rates. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91(12) 1017- 1024.
68. Epstein JI. Grading of prostatic adenocarcinomas. *Prostate Biopsy Interpretation. Second ed.* Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publishers 1995; 65-85.
69. Montie JE. Current prognostic factors for prostate carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 341-344.

70. Edwards PD, Hurn RA, Jaeschke WH. Conversion of cystitis glandularis to adenocarcinoma. *J Urol* 1972;108(4):568-570.
71. Cheng L, Darson M, Cheville JC, Neumann RM, Zincke H, Nehra A, Bostwick DG. Urothelial papilloma of the bladder. *Cancer* 1999;86(10):2098-3001.
72. Sobin DH and Witteking Ch (eds.) *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th edn. New York: Wiley-Liss, 2002; 199-202.
73. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/ International Society of Urologic Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasm of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol*. 1998; 22: 1435-1448.
74. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasm; according to the most recent WHO classification. *Eur Urol* 2004; 46: 170-176.
75. Rosai J. Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology* (9th ed). Guidelines for handling of most common and important surgical specimens. Mosby, USA: Vol.2, 2004;2913-2914.
76. Parker SL, Tone T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 1997; 47: 5-27.
77. Kramer BS, Gohagan J, Prorok PC. A National Cancer Institute sponsored screening trial for prostatic, lung, colorectal, and ovarian cancers. *Cancer* 1993; 71:589-593.
78. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX. Cancer surveillance, series: interpreting trends in prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91: 1017-1024.
79. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistic 1999. *CA Cancer J Clin*. 1999; 49: 8-12.
80. Glover FE Jr, Coffey DS, Douglas LL. The epidemiology of prostate cancer in Jamaica. *J Urol*. 1998; 52b: 441-449.
81. Osegbe DN. Prostate cancer in Nigerians. Facts and nonfacts. *J.Urol*. 1997; 157: 1340-1344.
82. Muir CS, Nectoux J, Staszewski J. The epidemiology of prostatic cancer. *Acta Oncol*. 1991; 30: 133-136.

83. Post PN, Kil PJ, Coeberg JW. Trends in survival of prostate cancer in southeastern Netherlands. *Int J Cancer*. 1999; 81: 551-557.
84. Sandblom G, Dufmats M, Nordenskjold K, Varenhorst E. Prostate carcinoma trends in tree counties in Sweden 1987-1996. *Cancer*. 2000; 88: 1445-1451.
85. Robert T. Greenlee MPH, Taylor Murray, Sherry Bolden, Phyllis A, Wingo PhD, MS. *Cancer Statistics, 2000 C A C a n c e r J C l i n 2 0 0 0 ; 5 0 : 7 - 3 3*.
86. Yatani R, Chigusa I, Akazaki K. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer* 1982; 29:611–616.
87. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993;150 (2 Pt 1): 379-385.
88. Lundberg S, Berge T. Prostate carcinoma: an autopsy study. *Scand J Urol Nephrol*. 1970; 4:93-97.
89. Bubendorf A, Schöpfer U, Wagner G, Sauter H , Moch N, Willi T , Gasser M. Metastatic patterns of prostate cancer: An autopsy study of 1,589 patients; *Human Pathology* , Volume 31 , Issue 5: 578 - 583.
90. Akazaki K, Stemmermann J. Comparative study of latent carcinoma of the prostate among Japanese in Japan and Hawaii. *J Natl Cancer Inst*. 1973; 50:1137-1144.
91. Haas GP, Sakr W, Cassin B, Crissman J, Pontes JE. The prevalence of prostate cancer in young black and white males (Abstract). *J Urol*. 1992; 147:290.
92. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B. Latent carcinoma of prostate in seven areas. *Int J Cancer*. 1977; 20:680-688.
93. Yatani R, Shiraishi T, Nakakuki K, Kusano I, Takanari H, Hayashi T. Trends in frequency of latent prostate carcinoma in Japan from 1965-1979 to 1982-1986. *J Natl Cancer Inst*. 1988; 80:683-687.
94. Hizli F, Arik AI, Başay S, Benzer E, Uygur MC. Mesane Kanseri Nedeniyle Radikal Sistoprostektomi Yapılan Hastalarda Rastlantısal Prostat Kanseri Oranı *Türk Üroloji Dergisi*: 2005; 31 (4): 490-494.
95. Kabalin JN, McNeal JE, Price HM, Freiha FS, Stamey TA. Unsuspected adenocarcinoma of the prostate in patients undergoing cystoprostatectomy for



- other causes: Incidence, histology and morphometric observations. *J Urol* 1989;141: 1091-1094.
96. Chun TY. Coincidence of bladder and prostate cancer. *J Urol* 1997;157: 65-67.
97. Stamatiou K, Alevizos A, Perimeni D, Sofras F, Agapitos E. Frequency of impalpable prostate adenocarcinoma and precancerous condition in Grek male population: an autopsy study. *Prostate Cancer and Prostate Diseases* 2006; 9: 45-49.
98. Gyorgyike S, Ioannis T, Janos, Csaba T, Gabriel H, Balazs D. The prevalence of prostate carcinoma and its precursor in Hungary: an autopsy study. *Eur Urol* 2005;48:739-744.
99. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pantes J, Haas GP. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994 May-Jun;8(3):439-443.
100. Konety BR, Bird VY, Deorah S, Dahmouh L. Comparison of the incidence of latent prostate cancer detected at autopsy before and after the prostate specific antigen era. *J of Urol. Kasım* 2005; 174: 1785-1788.
101. Page HS, Asire AJ. *Cancer Rates and Risks*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; NIH publication. 1985;85-691.
102. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999; 271-275.
103. Anton B Alexandroff, Andrew M Jackson, Michael A O'Donnell, Keith James *Lancet* 1999; 353: 1689-1694.
104. Lynch CF, Cohen MB. Urinary system; *Cancer*. 1995 Jan 1;75(1 Suppl):316-329. Links PMID: 8001003 [PubMed - indexed for MEDLINE]
105. Kuramoto K, Matsushita S, Esaki Y, Shimada H. Prevalence, rate of correct clinical diagnosis and mortality of cancer in 4,894 elderly autopsy cases. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*. 1993 Jan;30(1):35-40.
106. Shirai T, Fukushima S, Hirose M, Ohshima M, Ito N. Epithelial lesions of the urinary bladder in three hundred and thirteen autopsy cases. *Jpn J Cancer Res*. 1987 Oct;78(10):1073-1080.

107. Ito N, Hirose M, Shirai T, Tsuda H, Nakanishi K, Fukushima S. Lesions of the urinary bladder epithelium in 125 autopsy cases. *Acta Pathol Jpn.* 1981 Jul;31(4):545-557.
108. van Velzen D, Krishnan KR, Parsons KF, Soni BM, Fraser MH, Howard CV, Vaidyanathan S. Comparative pathology of dome and trigone of urinary bladder mucosa in paraplegics and tetraplegics. *Paraplegia.* 1995 Oct;33(10):565-572.
109. Goertchen R, Schiche I, Modelmog D, Kunze K. The epidemiology and importance of metaplasia and dysplasia of the urinary bladder mucosa in autopsy material from a middle-size industrial city (study of Görlitz)]. *Zentralbl Allg Pathol.* 1990;136(7-8):663-670.
110. Wiener DP, Koss LG, Sablay B, Freed SZ. The prevalence and significance of Brunn's nests, cystitis cystica and squamous metaplasia in normal bladders. *J Urol.* 1979 Sep; 122(3): 317-321.
111. Gu FL, Xia TL, Kong XT. Preliminary study of the frequency of benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer in China. *Urology.* 1994 Nov;44(5):688-691.
112. Pu YS. Prostate cancer in Taiwan: epidemiology and risk factors. *Int J Androl.* 2000;23 Suppl 2:34-36.
113. Sanchez Chapado M, Angulo J, Cabeza M, Donat E, Ruiz A, Olmedilla G, Rodríguez Vallejo JM. Prevalence of prostatic intraepithelial neoplasia in Spain. *Arch Esp Urol.* 2001 Dec;54(10):1103-1109.
114. Gatling RR. Prostate carcinoma: an autopsy evaluation of the influence of age, tumor grade, and therapy on tumor biology. *South Med J.* 1990 Jul;83(7):782-784.
115. Lee YS, Shanmugaratnam K. Latent prostate carcinoma in Singapore Chinese. *Singapore Med J.* 1972 Feb;13(1):1-6.
116. Steven HS. Latent carcinoma of the prostate: a medical misnomer? *Urology* 2000; 56: 708–711.
117. Andrews GS. Latent carcinoma of the prostate. *J Clin Pathol.* 1949 Aug;2(3):197-208
118. Franks LM. Latent carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl.* 1954 Oct;15(4):236-249.

119. Karube K. Study of latent carcinoma of the prostate in the Japanese based on necropsy material. *Tohoku J Exp Med.* 1961 Aug 25;74:265-285.