

Ürotelyal Karsinomlu 191 Olgunun Radikal Sistektomi Materyalinde Histopatolojik İnceleme

Ayşegül Sarı*, Murat Ermete*, Aylin Çallı*, Cengiz Girgin**

*İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İzmir

** İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, I. Üroloji Kliniği, İzmir

Amaç: Bu çalışmada 1997 Ocak -2005 Aralık yılları arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji bölümünde ürotelyal karsinom tanısı alan 191 adet radikal sistektomi materyalinin histopatolojik özelliklerini (tümör boyutu, karsinoma insitu varlığı, vesikula seminalis tutulumu, prostat tutulumu, lenfovasküler ve sinir invazyonu ile lenf nodu metastaz varlığı) değerlendirilerek, bu parametrelerin birbirleri ile ilişkisini araştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Tümör evresi ve derece arasındaki ilişki spearman korelasyon analizi ile, evre ve diğer değişkenler arasındaki ilişki ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Derece ile diğer parametreler arasındaki ilişki incelenirken derece 1 ve derece 2 tümörler bir grup altında birleştirilerek ki-kare testi uygulandı. Diğer kategorik veri setlerinin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Evrelemede TNM sınıflaması, Ürotelyal karsinomun derecelendirilmesinde ise Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflaması kullanıldı.

Bulgular: Yüzdoksanbir olgunun (13 kadın; 178 erkek) ortalama yaşı 61,3 idi. Olguların evrelere göre dağılımı: %15 (n=29) pT1; %12 (n=23) pT1; %26,7 (n=51) pT2; %26,2 (n= 50) pT3; %19,9 (n=38) pT4 şeklinde, derecelere göre dağılımı ise: %3 (n=6) derece I; % 12 (n=23) derece II; % 84,8 (n=162) derece III şeklinde idi. Olguların %33'ünde (n=63) lenfovasküler invazyon, %8'inde (n=15) ise sinir invazyonu vardı. Lenf nodu disseksiyonu uygulanmış 119 olgunun % 29,4'ünde (n=35) metastaz mevcuttu. Lenfovasküler invazyon, sinir invazyonu, vesikulo seminalis infiltrasyonu veya lenf nodu metastazı bulunan olguların tamamını kas invaziv ve derece III tümörler oluşturmaktaydı. Yüzyetmişsekis erkek olgunun % 13'ünde (n=23) prostat tutulumu, %9,6'sında (n=17) vesikula seminalis tutulumu gözlemlendi. Prostat insidental karsinomu ise 16 (%9) olguda izlendi.

Sonuç : Tümör patolojik evresi ve derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. İleri patolojik evreye sahip tümörler yanı sıra derece III tümörlerde lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı bulunma olasılığının istatistiksel olarak arttığı izlendi. Lenfovasküler invazyonun lenf nodu metastazı için risk oluşturduğu gözlemlendi. Vesikulo seminalis infiltrasyonu olan tümörlerin hepsi derece III olup, bu olgularda lenfovasküler invazyon bulunma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Anahtar Kelimeler: Mesane karsinomları, Sistektomi, Ürotelyal karsinom

Overview of Histopathologic Features in 191 Radical Cystectomy Specimens with Urothelial Carcinoma

Aim: All cases of urethelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy between 1997 January and 2005 December were retrieved from the files of İzmir Atatürk Training Hospital, Pathology department and reviewed. The aim of this study was to evaluate the histopathological features (such as tumor size, presence of carcinoma in-situ, infiltration of vesicula seminalis and prostatic gland, vascular invasion, perineural invasion, and lymph node status) of these 191 radical cystectomy specimens and to detect if there was a relation between these parameters.

Material and Method: The tumours were staged according the TNM staging system and graded according to grading schema proposed by World Health Organization. The relationship between pathologic stage and grade was analysed by Spearman correlation test. Mann Whitney U tests were used to determine the relation between stage and other parameters. Grade 1 and grade 2 tumors were gathered as one group and chi-square tests were performed to determine the relation between grade and other parameters. The relationship of the other parameters with each other were analysed by chi-square tests.

Results: The male/ female ratio was 13/178, and the mean age was 61,3. The pathologic stages of the cases was as follows: 15% (n=29) pTa; 12% (n=23) pT1; 26,7% (n=51) pT2; 26,2% (n= 50) pT3; 19,9% (n=38) pT4. The grades of the tumors were as follows: 3% (n=6) grade I; 12% (n=23) grade II; 84,8 % (n=162) grade III. Lymphovascular invasion was seen in 33% (n=63) of patients and perineural invasion in 8% (n=15). Lymph node metastases was observed in 29,4% (n=35) of the 119 lymph nodes extracted cases. Cases with lymphovascular

invasion, perineural invasion, vesicula seminalis infiltration or lymph node metastases were composed of muscle invasive and grade III tumors. Among 178 male patients, prostatic infiltration and vesicula seminalis infiltration was present in 13% (n=23) and %9,6 (n=17) of the cases respectively. Incidental adenocarcinoma of prostat was detected in 9% (n=16) of the specimens.

Conclusions: There was a statistically significant relationship between tumoral pathologic stage and grade. High pathologic stage or grade III tumors had statistically significant correlation with the presence of lymphovascular invasion and lymph node metastases. Presence of lymphovascular invasion was found to be a risk factor for the lymph node metastases. All the tumors which showed vesicula seminalis infiltration were grade III and these tumors were statistically associated with the presence of lymphovascular invasion.

Key Words: Bladder carcinomas, Cystectomy, Urothelial carcinoma

Mesane tümörleri, ürogenital tümörler içinde en sık görülen ikinci tümör tipi olup tüm kanserlere bağlı ölümlerin %3-5'ini oluşturur.^{1, 2} Mesane karsinomlarının çoğu 50 yaşın üzerinde ortaya çıkar ve gençlerde görülen tümörlere kıyasla daha yüksek dereceli ve invaziv olma eğilimindedirler.³ Primer mesane kanserlerinin yaklaşık %90'nını ürotelyal karsinom (ÜK), %10'nunu ise diğer histolojik tipdeki (epitelyal ve/veya mezenkimal) tümörler oluşturmaktadır.⁴ Mesane ÜK olgularının %15-30'unu tanı sırasında derin invazyon gösteren tümörler oluşturur.⁵ İnvazyon derinliğindeki artış derecedeki yükselme ile paralellik gösterir. İnvaziv kanserler hemen daima yüksek derecelidir.⁶ ÜK'un biyolojik davranışı ve malignite potansiyeli değişkenlik gösterir, benzer evre ve derecedeki tümörler farklı davranışlarda bulunabilirler.⁷ Mesane karsinomlu hastalarda prognozu belirlemek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır ancak halen histolojik derece ve patolojik evre, mesane karsinomlarında prognozu belirleyen önemli faktörlerdir.⁸

GEREÇ VE YÖNTEM

1997-2006 yılları arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji bölümünde incelenmiş ve Ürotelyal karsinom tanısı almış 191 adet radikal sistektomi materyalindeki histopatolojik özellikler (tümör boyutu, karsinoma in situ varlığı, vesikula seminalis tutulumu, prostat tutulumu, lenfovasküler invazyon (LVI) ve sinir invazyonu ile lenf nodu metastaz varlığı) değerlendirildi ve prognostik parametrelerin birbirleri ile ilişkisi araştırıldı. Tümör

patolojik evresi ve derece arasındaki ilişki spearman korelasyon analizi ile, evre ve diğer değişkenler arasındaki ilişki ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Derece ile diğer parametreler arasındaki ilişki incelenirken derece 1 ve derece 2 tümörler bir grup altında birleştirilerek ki kare testi uygulandı. Diğer kategorik veri setlerinin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analiz için windows sürümü ile uyumlu SPSS (11.5 versiyonu) paket programı kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Evrelemede TNM sınıflaması,⁹ ÜK'un derecelendirilmesinde ise Dünya Sağlık Örgütü'nün(WHO) sınıflaması kullanıldı.¹⁰

BULGULAR

Yüzdoksanbir olgunun (13 kadın; 178 erkek) ortalama yaşı 61,3 (38 yaş ve 86 yaş) idi. 23 olgunun makroskopik tümör boyutu hakkında bilgi mevcut değildi. Bilgisine ulaşılabilen 168 olgunun %7'sinde tümör birden fazla odaklı, %44,6'sında 5 cm'den küçük, %48'inde ise 5cm'den büyük ve bunların çoğunluğu lümeni dolduran büyüklükte idi. 191 olgunun evrelere göre dağılımı şu şekildeydi: %15 (n=29) pT1; %12 (n=23) pT1; %26,7 (n=51) pT2; %26,2 (n= 50) pT3; %19,9(n=38) pT4 (Tablo 1).

Tümör patolojik evresi ile derecesi arasında anlamlı ve pozitif bir ilişki saptandı($p < 0.0001$, $r = 0,6$). 29 pTa olgusunun 10'unu derece III tümörler oluşturmakta iken, 50 pT3 ve 38 pT4 olgusunun ise tümünün derecesi III idi (Tablo 1).

27 olguda tümöre komşu mukozada karsinoma in situ alanları mevcuttu. Karsinoma in situ yüzeysel tümörlerin %7,6'sına, kas invaziv (pT2-4) tümörlerin ise %16,5'ine eşlik etmekteydi.

Olguların %33 (n=63)'ünde LVI, %8 (n=15)'inde ise sinir invazyonu mevcuttu. Patolojik evre ve derece ile LVI arasında istatistiksel olarak pozitif ilişki saptandı ($p < 0.0001$) (Tablo 2-3). Lenfovasküler invazyonu olan toplam 63 olgunun %76'sı pT3 ve pT4 grubuna ait iken, tümü derece III tümörler idi (Tablo 2-3). Sinir invazyonu saptanan 15 olgunun hepsi kas invazyonu yapmış tümörler olup, 2'si pT2b, 3'ü pT3 ve 10'u pT4 evresine ait idi. Bu olguların da tamamı derece III tümörler idi.

Toplam 119 olguya lenf nodu disseksiyonu uygulanmış olup, %29,4'ünde(n=35) metastaz mevcuttu. Lenf nodu metastazı varlığı ile artan derece arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulundu

Ürotelyal Karsinomlu 191 Olgunun Radikal Sistektomi Materyalinde Histopatolojik İnceleme

($p < 0.0001$). Lenf nodu tutulumu olan 35 olgunun hepsini derece III tümörler oluşturmaktadı. Lenf nodu tutulumu ile patolojik evre arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişkili izlendi ($p < 0.0001$). Lenf nodu metastazı bulunan olguların %14,3'ünün pT2b, %48,6'sının pT3, %37'sinin ise pT4 grubunda olduğu gözlemlendi (Tablo 2). Lenf nodu metastazı olan olguların %65,7 (23 olgu) 'si LVI oluşturmuş olgulardı ($p < 0.0001$) (Tablo 4).

Yüzyetmişsekis erkek olgunun 23(%13)'ünde prostat tutulumu, 17(%9,6)'sında vesikula seminalis tutulumu 4 olguda ise hem prostat hem vesikula seminalis tutulumu gözlemlendi. Prostat insidental adenokarsinomu 16 olguda (%9) izlendi .

Tablo 1-Olguların patolojik evre ve derecelere göre dağılımı

DERECE	EVRE						Toplam
	pTa	pT1	pT2a	pT2b	pT3	pT4	
I	6	0	0	0	0	0	6
II	13	9	1	0	0	0	23
III	10	14	12	38	50	38	162
Toplam	29	23	13	38	50	38	191

Tablo 2- Patolojik evre ile lenf nodu metastazı ve lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki

	PATOLOJİK						P
	EVRE						
<u>LN*</u> <u>metastazı</u>	pTa	pT1	pT2a	pT2b	pT3	pT4	
Var	0	0	0	5	17	13	$p < 0.0001$
Yok	19	15	6	17	17	10	
<u>LV**</u> <u>invazyon</u>	pTa	pT1	pT2a	pT2b	pT3	pT4	
Var	0	1	1	13	24	24	$p < 0.0001$
Yok	29	22	12	25	26	14	

LN*= lenf nodu; LV**= lenfovasküler

Tablo 3- - Tümör derecesi ile lenf nodu metastazı ve lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki

	DERECE		P
	I-II	III	
<u>LN* metastazı</u>			$p < 0.0001$
Var	0	35	
Yok	19	65	
<u>LV** invazyon</u>			$p < 0.0001$
Var	0	63	
Yok	29	99	

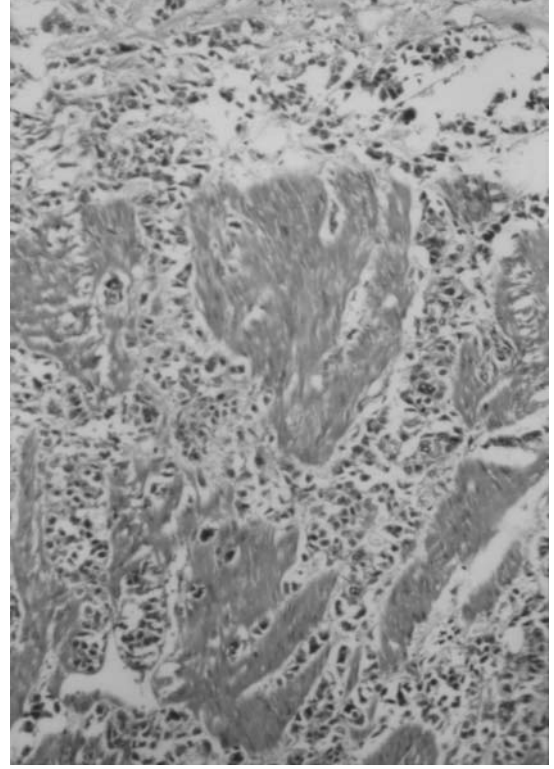
LN*=lenf nodu; LV**= lenfovasküler

Tablo 4- Lenfovasküler invazyon ve Lenf nodu metastazı olan olgular arasındaki ilişki

	Lenfovasküler invazyon		P
	Yok	Var	
<u>LN* metastazı</u>			
Yok	69	15	$p < 0.0001$
Var	12	23	

*LN= lenf nodu

Resim 1. Derece III Ürotelyal Karsinom, kas invazyonu (HE X110)



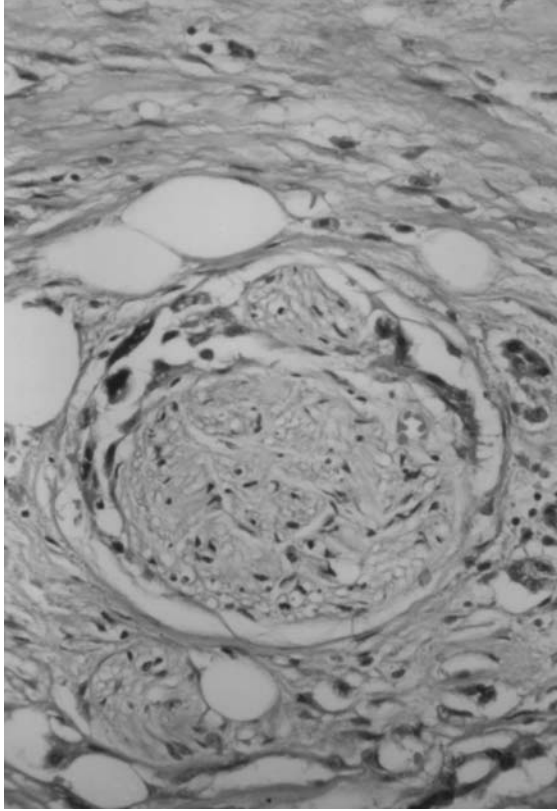
TARTIŞMA

Mesane tümörleri genel olarak gidişleri ve prognozlarına göre yüzeysel ve kas invaziv tümörler olarak ayrılır. Yüzeysel tümörler mukozada sınırlı (Ta, Tis) veya sadece lamina propriayı invaze etmiş (T1) tümörler için kullanılırlar.¹¹ ÜK'lu hastaların %70'i ilk tanıda yüzeysel tümörler şeklindedir.⁷ Bu tümörlerin %50-70 'i tekrar ederken , %10-15'i invaziv tümöre ilerler .

ÜK'larda yüksek tümör derecesi, karsinoma insitu varlığı, ve intravezikal tedavi sonrası erken rekürrens kötü prognostik faktörler olup tümör progresyonunu işaret eder. Yüzeysel tümörlerde, intravezikal terapi şeklindeki BCG immunoterapisi çoğu hastada mesane korunmasını sağlar. Kas invazyonu yapmış tümörler için standart primer tedavi radikal sistektomidir.¹² Üroloji departmanımızda erken sistektomi genel olarak tercih edilen tedavi şeklidir. pTa tümörlerde TUR ile rezeke edilemeyen yüksek volümlü tümör varsa ve TUR sonrası sık rekürrenslere gelişti ise olgulara sistektomi uygulandı. pT1 tümörlerde ise birinci intravezikal BCG tedavisi

sonrası rekkürens gelişti ise sistektomi tercih edilen tedavi şekli oldu.

Resim 2. Derece III Ürotelyal Karsinom, sinir invazyonu (HE X 220)



Mesane gelişen karsinomların %98'i epitelial orijinli olup bunlarında %80-90'nını ürotelyal karsinomlar oluşturmaktadır.¹³ Tek ve küçük tümörlere kıyasla , çok odaklı ve büyük çaplı tümörler daha agresif seyirli olup, daha yüksek derece ve evreye sahiptir.¹⁴ Bazı çalışmalarda çok odaklı tümör bulunmasının olguların rekürrens oranını etkilediği ancak invazyon olasılığını etkilemediği bildirilmiştir. Yüzeysel tümörlerde çapı 5cm'den büyük olanlarda derin kas invazyonuna progresyon %35 oranındadır. Tümör çapı 5cm'den küçük olan tümörlerde ise kas invazyonuna progresyon oranı %9'dur.¹¹ Çalışmamızda 5cm'den küçük tümörlerin %80'ini (n=60), 5cm'den büyük tümörlerin %66,6'sını (n=54) ve çok odaklı tümöre sahip olguların % 58,3 'ünü (n=7) kas invaziv tümörler oluşturmakta idi.

Mesane karsinomlarının 6-7.dekadalarda pik yaptığı ve erkeklerde kadınlara oranla çok daha sık olarak görüldüğü bildirilmektedir.¹³ Bizim çalışmamızda da belirgin erkek hakimiyeti mevcut olup (13 kadın, 178

erkek) , ortalama yaş ise literatürle uyumlu olarak 61,3 idi.

Papiller veya invaziv mesane karsinomlarının yaklaşık %90'nına karsinoma insitu eşlik etmektedir.¹³ Ürotelyal bir tümöre eşlik etmeyen karsinoma insitular primer olarak adlandırılır ve tüm grupta içindeki oranları yaklaşık %1'dir.^{11, 15-17} Karsinoma insitu non-invaziv olmasına rağmen agresif biyolojik davranış gösterir ve tedavi edilmeyen olguların %50-80'i kas invaziv kansere progrese olur.¹² Karsinoma insitunun pTa veya pT1 tümörler ile birlikte bulunması hastalık progresyonu açısından yüksek risk taşır.^{11, 12} Çalışmamızda karsinoma insitu, yüzeysel tümörlerin (pTa, pT1) %7,6 'sına, invaziv tümörlerin ise %16,5'ine eşlik etmekteydi. Ancak serimizde ürotelyal karsinoma eşlik eden karsinoma insitu oranın düşük olarak bulunması çevre mesane mukozasının yeterli olarak örneklenmemiş olmasıyla ilişkili olabilir.

Komşuluğundaki organlara direkt olarak uzanan (pT4) ürotelyal karsinom olguları kötü prognozlu olup, 5 yıllık hastaliksız yaşam oranı %37 civarındadır.¹⁸ Geniş sistektomi serilerin de ÜK'un prostata %11-29 oranında invazyon yaptığı gösterilmiştir.¹⁹ Serimizde de benzer şekilde ÜK'ların %13'ünün prostata invazyon yapmış olduğu gözlemlendi. 1997 TNM klasifikasyonu prostat tutulumunu (pT4a) rektum, kemik, pelvis tabanı gibi nonprostatik komşu yapıların tutulumundan (pTb) ayırmış ancak vesikula seminalis invazyonu hakkında bilgi vermemiştir. Bağımsız bir organ olarak vesikula seminalis genellikle pT4b olarak sınıflandırılır, ancak vesikula seminalis tutulumu ile ilgili geniş seriler rapor edilmediğinden klinik önemi tam olarak belirlenememiştir.¹⁹ Daneshmand ve ark.¹⁸ mesane ÜK'larında 258 pT4 olgusunda vesikula seminalis tutulumunun prostatik stromal invazyona oranla çok daha kötü bir gösterge olduğunu göstermişlerdir. Volkmer ve ark.¹⁹ da yaşam süresinin, prostatik stromal infiltrasyon eşlik etsin veya etmesin vesikula seminalis tutulumu ile belirgin olarak düştüğünü saptamışlardır. Bizim serimizde de vesikulo seminalis tutulumu olan 17 olgunun hepsi yüksek dereceli (derece III) tümörler olup, bu olgularda lenfovasküler invazyon bulunma olasılığı istatistiksel olarak artmış izlendi (p<0.0001).

Mesane karsinomu nedeniyle radikal sistoprostatektomi operasyonu uygulanan olguların spesmenlerinde yapılan çalışmalarda insidental primer prostat adenokarsinom bulunma olasılığı %10- %46 gibi farklı oranlarda bildirilmiştir.^{20,21,22-26} Bu

Ürotelyal Karsinomlu 191 Olgunun Radikal Sistektomi Materyalinde Histopatolojik İnceleme

değişken sonuçların prostatın histolojik incelenme metodları arasındaki farklılıklara bağlı olabileceği düşünülmektedir.²² Çalışmamızda bu oranın %9 gibi düşük oranda bulunması da prostattan yeterli sayıda örnek alınmamış olması ile ilişkili olabilir.

Lenf nodu metastazlarının varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir.¹⁴ Radikal sistektomi uygulanan hastaların %15-20'sinde lenf nodu metastazları rapor edilmiştir. Tümör invazyon derinliği oranı, kas invazyonu yapmış tümörlerde lenf nodu metastazı olasılığının en önemli göstergesidir. Kas invaziv ÜK'da tümör invazyon oranına bağlı olarak lenf nodu metastazı %30- %64 oranında izlenir.¹¹ Serimizde, lenf nodu disseksiyonu uygulanmış olan kas invaziv ÜK olgularında lenf nodu metastazı %41 oranındaydı ve yüzeyel tümörler yanısıra kas tabakasının yarısından azını infiltre etmiş (pT2a) tümörlerde lenf nodu metastazı izlenmedi.

Lenfovasküler invazyon ve sinir invazyonu da mesane tümörlerinde kötü prognostik gösterge olarak belirtilmektedir.¹¹ Lopez ve ark. transüretral rezeksiyon uygulanmış pT1 olgularında %10 oranında LVI izlemiş olup, lenfovasküler invazyonun bağımsız bir prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir.²⁷ Cheng ve ark.²⁸ 64 pT2 olgusunun 16'sında (%25) LVI saptamışlar ve bu hastaların lenf nodu metastazı için artmış risk taşıdıklarını tespit etmişlerdir. Bizim serimizde lenf nodu disseksiyonu uygulanmış olgular ele alındığında (119 olgu) LVI'ni olan 38 olgunun %60,5'inde lenf nodu metastazı bulunduğu ve lenfovasküler invazyonun lenf nodu metastazı için risk oluşturduğu saptandı.

Mesane kanserlerinde perinöral invazyonun sıklığı ve önemi hakkında literatür bilgisi sınırlıdır. Leissner ve ark.²⁹ 283 adet ÜK tanılı radikal sistektomi spesmeninde %47,7 oranında perinöral invazyon izlemişler ve hastalısız yaşam ile perinöral invazyonun yokluğu arasında beligin bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Soto ve ark.³⁰ 45 mesane kanserli olgunun sistektomi materyalinde perinöral invazyonun % 39,5 oranında bulunduğunu saptamışlardır. Nangia ve ark.³¹ da mesane ÜK'da perinöral invazyonun artmış lenf nodu metastaz oranı ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir. Söz konusu çalışmalarda bildirilen oranlarla uyumsuz olarak serimizde sadece %8 olguda perinöral tümörün invazyon izlenmiş olup perinöral invazyonu olan hastaların % 50'sinde lenf nodu metastazı bulunmakta idi.

Sonuç olarak bölümümüzde Ürotelyal Karsinom nedeniyle radikal sistektomi uygulanmış 191 olguda, en önemli prognostik faktörler olan tümör invazyon derinliği ve tümör derecesi arttıkça lenf nodu metastazının ve lenfovasküler invazyon bulunma oranının arttığı; lenfovasküler invazyon izlenen olgularda lenf nodu metastazı bulunma olasılığının artmış olduğu izlendi.

KAYNAKLAR

1. Zlotta AR, Schulman CC. Biological markers in superficial bladder tumors and their prognostic significance. *Urol Clin North Am.* 2000 Feb;27(1):179-89, xi-xii.
2. *Urologic Pathology*, in Murphy WM, ed. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997, 64-115.
3. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, in Rosai J ed. Volume 1. 9th ed. Philadelphia, Mosby; 2004, 1317-59.
4. Manunta A, Vincendeau S, Kiriakou G, Lobel B, Guille F. Non-transitional cell bladder carcinomas. *BJU Int.* 2005 Mar;95(4):497-502.
5. Stein JP, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Esrig D, Freeman JA, Figueroa AJ, et al. Prognostic markers in bladder cancer: a contemporary review of the literature. *J Urol.* 1998 Sep;160(3 Pt 1):645-59.
6. Lippinen PK, Eskelinen MJ, Kiviranta J, Pesonen E. Prognosis of transitional cell bladder cancer: a multivariate prognostic score for improved prediction. *J Urol.* 1991 Dec;146(6):1535-40.
7. Kwak C, Ku JH, Park JY, Lee E, Lee SE, Lee C. Initial tumor stage and grade as a predictive factor for recurrence in patients with stage T1 grade 3 bladder cancer. *J Urol.* 2004 Jan;171(1):149-52.
8. Chaudhary R, Bromley M, Clarke NW, Betts CD, Barnard RJ, Ryder WD, et al. Prognostic relevance of micro-vessel density in cancer of the urinary bladder. *Anticancer Res.* 1999 Jul-Aug;19(4C):3479-84.
9. Wittekind C GF, Hutter PVR, Klimpfing M, Sobin LH. TNM Atlas, Illustrated Guide to the TNM/pTNM classification of Malignant Tumors. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2004.
10. Mostofi FK SL, Torloni H. Histologic typing of urinary bladder tumors, International Histological Classification of Tumors; World Health Organization, Geneva, 1973.
11. Lapham RL, Grignon D, Ro JY. Pathologic prognostic parameters in bladder urothelial biopsy, transurethral resection, and cystectomy specimens. *Semin Diagn Pathol.* 1997 May;14(2):109-22.
12. Dahm P PD. The role of cystectomy in the management of superficial bladder cancer. *Urol Integr Invest.* 2001;6(2):134-8.
13. Reuter EV, Melamed RM. The Urothelial Tract: Renal Pelvis, Ureter, Urinary Bladder and Urethra, in Sternberg SS, ed. *Diagnostic Surgical Pathology*. Volume 2. 3rd ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 1999:1853-91.
14. Abel PD. Prognostic indices in transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol.* 1988 Aug;62(2):103-9.
15. Jimenez RE, Keane TE, Hardy HT, Amin MB. pT1 urothelial carcinoma of the bladder: criteria for diagnosis, pitfalls, and clinical implications. *Adv Anat Pathol.* 2000 Jan;7(1):13-25.
16. Amin MB, Young RH. Intraepithelial lesions of the urinary bladder with a discussion of the histogenesis of urothelial neoplasia. *Semin Diagn Pathol.* 1997 May;14(2):84-97.
17. Murphy W, Beckwith BJ, Farrow G. Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures, in Rosai J ed. *Atlas of Tumor Pathology*, Third series, fascicle 11. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1994; 193-297.
18. Daneshmand S, Stein JP, Lesser T, Quek ML, Nichols PW, Miranda G, et al. Prognosis of seminal vesicle involvement by transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 2004 Jul;172(1):81-4.
19. Volkmer BG, Kufer R, Maier S, Bartsch G, Jr., Bach D, Hautmann R, et al. Outcome in patients with seminal vesicle invasion after radical cystectomy. *J Urol.* 2003 Apr;169(4):1299-302.
20. Hizli F AI, Başay S, Benzer E, Uygur CM. Mesane kanseri nedeniyle radikal sistoprostatektomi yapılan hastalarda rastlantısal prostat kanseri oranı. *Türk Üroloji Dergisi.* 2005;31(4):490-4.
21. Romero RF DCG, Junior AA, Meneses de HA, Fernandes CR, Perez D.C.M. Coexistence of Prostate neoplasia in patients undergoing radical cystoprostatectomy due to vesical neoplasia. *International Braz J Urol.* 2004;30(4):269-301.
22. Moutzouris G, Barbatis C, Plastiras D, Mertziotis N, Katsifotis C, Presvelos V, et al. Incidence and histological findings of unsuspected prostatic adenocarcinoma in radical cystoprostatectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *Scand J Urol Nephrol.* 1999 Feb;33(1):27-30.
23. Chun TY. Coincidence of bladder and prostate cancer. *J Urol.* 1997 Jan;157(1):65-7.
24. Winfield HN, Reddy PK, Lange PH. Coexisting adenocarcinoma of prostate in patients undergoing cystoprostatectomy for bladder cancer. *Urology.* 1987 Aug;30(2):100-1.
25. Abbas F, Hochberg D, Civantos F, Soloway M. Incidental prostatic adenocarcinoma in patients undergoing radical cystoprostatectomy for bladder cancer. *Eur Urol.* 1996;30(3):322-6.
26. Montic JE, Wood DP, Jr., Pontes JE, Boyett JM, Levin HS. Adenocarcinoma of the prostate in cystoprostatectomy specimens removed for bladder cancer. *Cancer.* 1989 Jan 15;63(2):381-5.

Sarı ve ark

27. Lopez JI, Angulo JC. The prognostic significance of vascular invasion in stage T1 bladder cancer. *Histopathology*. 1995 Jul;27(1):27-33.
28. Cheng L, Neumann RM, Scherer BG, Weaver AL, Leibovich BC, Nehra A, et al. Tumor size predicts the survival of patients with pathologic stage T2 bladder carcinoma: a critical evaluation of the depth of muscle invasion. *Cancer*. 1999 Jun 15;85(12):2638-47.
29. Leissner J, Koeppen C, Wolf HK. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol*. 2003 Mar;169(3):955-60.
30. Soto EA, Friedell GH, Tiltman AJ. Bladder cancer as seen in giant histologic sections. *Cancer*. 1977 Feb;39(2):447-55.
31. Nangia AK, Konety BR, Wachtel S, Dhir R, Becich MJ, Bahnson RR. Perineural invasion in transitional cell carcinoma and the effect on prognosis following radical cystectomy. *Urology*. 1997 Jun;49(6):968-72.

Yazışma Adresi:

Dr. Ayşegül SARI

Atatürk Cad. No: 184. Fırat Apt.

Kat:3, Daire 6

35220, Alsancak, İZMİR

Tel : 505-7405595,

232-2444444-2686

E-Posta : aysegulakder@gmail.com