



ÜROGENİTAL SİSTEMDE GÖRÜLEN PREKANSERÖZ LEZYONLAR

Uzm. Dr. H. Cihan Demirel

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Caner Ediz

Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Prof. Dr. Ateş Kadioğlu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseroz Lezyonlar” kitapçığı meslektaşlarımız ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunulmuştur. Tıpta/ Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

“Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseroz Lezyonlar” kitapçığı, Uzm. Dr. H. Cihan Demirel, Uzm. Dr. Caner Ediz ve Prof. Dr. Ateş Kadioğlu editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların elektronik versiyonlarında oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur. Saygılarımızla.

Dr. Ateş Kadioğlu
Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. Hakan KILIÇARSLAN
Türk Üroloji Derneği Başkanı

Mesanede görülen prekanseröz lezyonlar

Moleküler ve genetik ilerlemeler ışığında mesane kanseri lezyonlarının analizlerindeki değişimler son yıllarda daha belirgin hale gelmiş olsa da prekanseröz lezyonların sınıflaması ve değerlendirmesinde belirgin bir değişme olmamıştır. Prekanseröz lezyonlar düz (flat) ve papiller lezyonlar olarak sınıflandırılabilir. Düz lezyonlar karinoma in situ (CIS) ve ürotelyal displazi olarak değerlendirilirken, papiller lezyonlar ise malign potansiyeli net olarak bilinmeyen proliferatif lezyonlar olarak tanımlanır. Düz lezyonlar genellikle tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar sonucunda oluşan yüksek dereceli tümörlere dönüşürken, papiller lezyonlar hücre büyümesi ve çoğalmasındaki mutasyonlar sonucunda oluşur ve düşük dereceli tümörlere dönüşüm mevcuttur(1).

Karsinoma in situ (CIS)

Prekanseröz lezyonlar arasında en iyi tanımlanmış ve en agresif lezyondur. Ürotelyal mukozanın tamamına yerleşmiş sitolojik olarak malign hücreler olarak tanımlanır. Mesanede primer lezyon olarak saptanabileceği gibi, eşlik eden mesane kanseri lezyonlarının takibi sırasında da gözlenebilir. Mesane kanseri saptanan hastaların ilk tanı anında %3'ünde tanı konulmaktadır (2-5). Tedavisinde tek başına cerrahi müdahale yapılan (rezeksiyon ya da fulgurizasyon) hastalarda, yüksek oranda progresyon izlenmektedir (6, 7). Bu nedenle intravezikal olarak Bacillus Calmette-Guérin (BCG) tedavisi ek olarak önerilmektedir. Ancak ek tedavilere rağmen hastaların yarısında nüks ya da kas invaziv mesane tümörüne progresyon izlenebilir (8-10). Bu nedenle tedaviye rağmen persistan CIS lezyonlarında ya da yüksek progresyon riskli hastalarda erken radikal sistektomi önerilebilir.

Makroskopik olarak eritematöz, ödematöz veya eroziv görülebilir ve genellikle mesane içerisinde multifokal yerleşimlidir (**Şekil 1**). Mikroskopik olarak ürotelyumda kalınlaşma ya da inceltme görülebildiği gibi ürotelyum kalınlığı normal olarak izlenebilir. Genel olarak CIS hücreleri pleomorfik yapı ile beraber seyreden nükleomegali, hiperkromazi ve düzensiz çekirdek zarlarından oluşur. Sitoplazma ya yetersiz ya da bol miktarda olabilir, ama genellikle iyi huylu ürotelyumdan daha yoğun ve daha eozinofilik olma eğilimindedir. Ayırıcı tanısında reaktif atipi (yaygın inflamatuvar hücre varlığında düşünülmeli) ve ürotelyal displazi yer alır. Reaktif değişikliklerden



Şekil 1: Mesanede Karsinoma in situ (CIS) görünümü

ayırımında sitokeratin (CK)-20 en yararlı immünohistokimyasal belirteçtir. CK-20 dışında p53 ve CD44 kullanımı önerilirken Ki-67 kullanımı önerilmez.

Ürotelyal Displazi

Ürotelyal displazi CIS kadar yaygın olmayan sitolojik atipi olarak bilinmektedir. CIS tanısı açısından yetersiz ancak sitolojik ve hücresel yapının net olarak bozuk olduğu olgular olarak düşünülebilir. Otopsi serilerinde %6 oranında saptanmaktadır. Yeniden kendiliğinden oluşmuş bir lezyon olarak saptandığında %15-19 arasında kanser ilerleme olasılığı vardır (11-13). Karsinoma in-situ gibi progresyon riski mevcuttur. Ancak takip altında olan mesane kanseri olgularında tümör ile birlikte tanı alması durumunda kasa invaziv mesane tümörüne progresyon oranı hastaların 1/3'ünde mevcut olup, CIS'dan daha azdır. Daha önce de belirttiğimiz gibi CIS ile olan benzerliği sebebi ile ayırıcı tanısında dikkatli olunmalıdır. Bir diğer ayırıcı tanısı ise reaktif hiperlazidir. İmmunohistokimyasal değerlendirme bu değerlendirmede beklenen katkıyı sağlayamamaktadır.

Belirsiz malignite potansiyelli ürotelyal proliferasyon

Son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tümör sınıflamasına göre daha önceleri kullanılan “**düz ürotelyal hiperplazi**” ve “**papiller ürotelyal hiperplazi**” tanımlarının yerine artık belirsiz malignite potansiyelli ürotelyal proliferasyon (UPUMP) tanımı getirildi. Genellikle primer tümörün yanında ya da sekonder olarak primer tümörün takibinde saptanır. Sitolojik tanısında en belirgin özellik, farklı yüksekliklerde ince mukozal kıvrımların mevcudiyetine bağlı olarak mukozanın dalgalanması veya “otlanması” halidir. Uzun süreli hasta takiplerinde %25 oranında ürotelyal neoplaziye dönüşüm görülebilmektedir (14, 15). Yüksek oranda kromozom 9 delesyonları izlenir. Ayırıcı tanısında reaktif epitel değişiklikleri (özellikle polipoid/papiller sistit) ve düşük dereceli papiller ürotelyal neoplazi mevcuttur.

a- Düz ürotelyal hiperplazi

Papiller görünüm olmaksızın ürotelyumun belirgin şekilde kalınlaştığı proliferatif bir lezyondur. Başlı başına bir lezyon olabileceği gibi düşük dereceli papiller mesane kanserlerinin bitişğinde de yerleşebilir. Herhangi bir bulgu vermediği ve çoğu zaman sistoskopik muayene sırasında da saptanamadığı için sıklığı tam olarak bilinmemektedir (16, 17).

Histolojik olarak epitelyumun 10 veya daha fazla hücre tabakası şeklinde kalınlaşmasıdır. Hücresel atipi gözlenmez ancak hücre çekirdeği hafifçe genişlemiş olabilir. Kesin bir kanıt olmamakla birlikte bu lezyonun çok aşamalı ürotelyal kanser gelişiminde erken bir neoplastik lezyon olduğu düşünülmektedir (16-18).

b- Papiller ürotelyal hiperplazi

Genellikle yaşlı erkeklerde görülür. Bu lezyonlar iyi huylu olmalarına rağmen papiller ürotelyal kanserler ile kuvvetli bir ilişki gösterir. Yüksek dereceli mesane kanseri olan hastalarda görülse de asıl olarak düşük dereceli tümörler ile ilişkilidir. Hastaların genel başvuru sebebi hematüridir. Mesane kanseri olan hastaların sistoskopik kontrolleri sırasında da saptanabilir. Sistoskopide papiller odak veya papiller düzensizlik şeklinde soliter veya multifokal odaklar halinde gözlenebilir (16, 18, 19).

Dar mukozal papiller yapılardan oluşan dalgalı ürotelyum formundadır. Sadece uçlarda dallanma gösteren, birbirine paralel dizilmiş nispeten basit papillalardan oluşur. Bu papillalar atipi göstermezler ve herhangi bir boyda olabilirler. Tabanlarında genellikle dilate kan damarları gözlenir (16, 19).

Papiller kanserlerden papilla yapısı ile ayrılır. Hiperplazi, iyi gelişmiş kompleks dallanma papillaları gösteren papiller ürotelyal kanserlerin aksine birbirine paralel olan basit papiller yapılardan oluşur (16, 21).

Papiller ürotelyal hiperplazide hiçbir ürotelyal atip görülmezken, ürotelyal kanserlerde değişken ürotelyal atipi mevcut olup, kanserin evresine bağlı olarak atipi derecesi vardır (16, 21).

Atipik papiller ürotelyal hiperplazi

Papiller hiperplazi yapısı ile birlikte üzerindeki ürotelyumda çeşitli düzeylerde sitolojik atipi görülmesidir. Atipik papiller ürotelyal hiperplazi, papiller ürotelyal hiperplazinin mimari modelini gösterir, ancak ürotelyum in-situ karsinoma kadar değişen farklı derecelerde atipi gösterir. Bu lezyonun, atipik olmayan papiller ürotelyal hiperplazilerden ayrılması özellikle önemlidir, çünkü yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomun öncüsüdür. Beraberinde sıklıkla CIS, ürotelyal papilloma, düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm ve ürotelyal karsinom bulunabilir (16, 21).

Sıklıkla 55-92 yaş arası erkeklerde gözlenir ve hastaların özgeçmişlerinde ürotelyal kanser öyküsüne sık rastlanır. Takibinde, birçok hastada rekürrens veya yüksek dereceli ürotelyal kanserlere (yüksek dereceli papiller ürotelyal kanser, CIS ve invazif ürotelyal kanser) progresyon görülür. Nadiren düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm gelişebilir (16, 21).

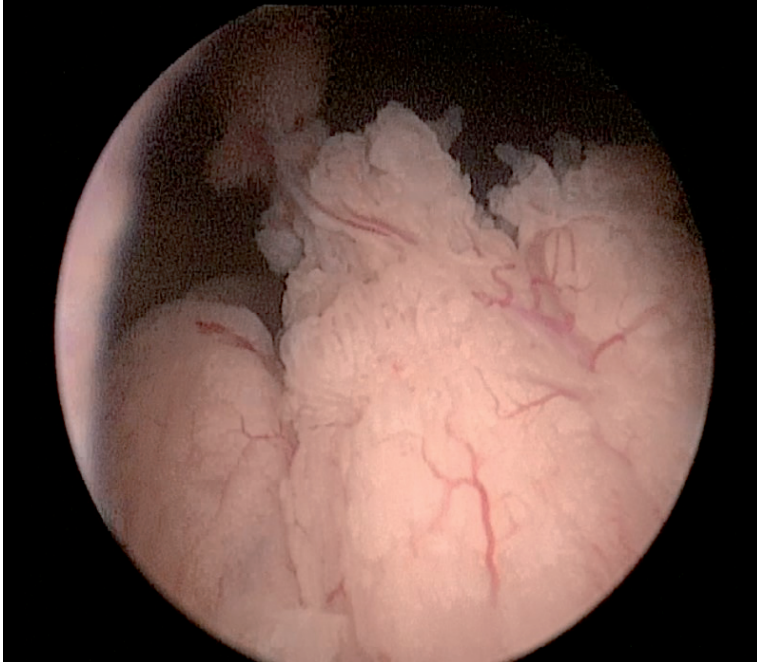
Ürotelyal papilloma

Nadir, iyi huylu papiller neoplazmlardır. Vakaların çoğu 50 yaşın altındaki erkekler olsa da 23-87 yaş arası erişkinlerde görülebilir. Mesane kanseri öyküsü olan hastalarda görülebileceği gibi, daha genç yaştaki hastalarda doğrudan yeni lezyonlar da ortaya çıkabilir. Papillomlar 1-20 mm (ortalanca 2 mm) arasında olup tipik olarak küçüktürler. Ürotelyal papillomlar, düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmlar ve düşük dereceli papiller ürotelyal kanser lezyonlarına göre nispeten daha düşük nüks riskine sahiptirler (16, 22, 23).

İntestinal metaplazi

Sistitis glandularis ve intestinal metaplazi, glandüler metaplastik lezyonlardır. Sistitis glandularis normal mesanede sık görülür. Her ikisi de nörojen mesane, uzun süre kateterizasyon veya mesane taşı maruziyeti gibi kronik irritaston ve inflamasyona bağlıdır. Hastalar hematüri, muküsürü, disüri urgency ve obstrüktif bulgular gibi şikayetler ile başvurabilirler (16, 24-26).

Düz ve göze çarpmayan lezyonlar halinde olabilirler. Genellikle mesane boynu veya trigonda yerleşmiş olan papiller lezyon veya jelatinimsi tümör benzeri kitleler halinde olabilirler (**Şekil 2**). Histolojik olarak, müsin içeren ve intestinal tip epiteli andıran yüksek hücre sütunlarının sıralandığı çok sayıda bez ve kistler olabilir (16, 27).

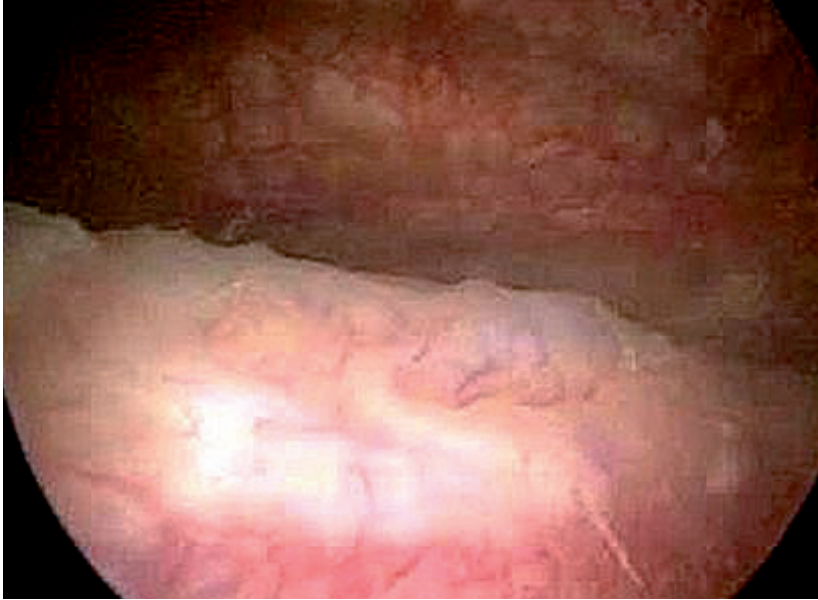


Şekil 2: Mesanede İntestinal Metaplazi lezyonun makroskopik görüntüsü.

Keratinize skuamöz metaplazi

Ürotelyal epitelin, keratinize edici olan veya olmayan tabakalı skuamöz epitelyum ile değiştiği proliferatif lezyonlardır. Nonkeratinize skuamöz metaplazi çok yaygındır ve erişkin kadınlarda trigonal bölgede görülmesi (lökoplaki) normal kabul edilir (**Şekil 3**) (28,29). Trigon dışındaki bölgelerde görülmesi keratinize lezyon olarak tanımlanır. Non keratinize lezyonların aksine keratinize skuamöz metaplazi nadirdir ve sıklıkla erkeklerde görülür. Genellikle uzun süreli irritasyona bağlıdır, ancak nadiren sebepsiz de olabilir. Persiste etmesi mesanenin yassı hücreli kanserine sebep olabilir (**Şekil 4**) (30,31).

Her ne kadar, küçük keratinize skuamöz metaplazi odakları transüretral rezeksiyon için uygun olsa da yaygın olanlar mutlaka tamamıyla rezeke edilmeli ve sonrasında da hastalar yakın takip edilmelidir. Bu hastalara üst üriner sistem görüntülenmesi ve yıllık sistoskopik kontrol ve eşliğinde rastgele biyopsiler mutlaka yapılmalıdır (16).



Şekil 3: Trigonda görülen non-keratinize skuamöz metaplazi (Lökoplaki).



Şekil 4: Trigon dışında görülen keratinize skuamöz metaplazi.

Verrüköz skuamöz hiperplazi

Erişkinlerde görülen, mesanenin nadir lezyonlarındanıdır. Genellikle erkeklerde gözlenir ve risk faktörleri skuamöz metaplaziye benzer. Lezyonları tipik olarak “kilise kulesi” ne benzer. Belirgin hiperkeratoz ve parakeratoz gözlenir (16).

Yüzeysel olarak verrüköz kanserlere benzer. Kondiloma akuminatanın aksine, bu lezyon HPV enfeksiyonunun göstergesi olan hiperkeratozdan yoksundur (16).

Kondiloma akuminata

İnsan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonundan kaynaklanır ve tipik olarak mesane ve üretral tutulumun nadiren meydana geldiği, anogenital cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır (16).

Mesanede lezyonu olan hastalarda genellikle dış genital organların tutulumu vardır. Ancak immün sistemi baskılanmış hastalarda izole olarak mesane lezyonu

görülebilir (16). İyi huylu bir lezyondur ancak nüks etmeye meyillidir ve mesane kanseri riskinin artması ile ilişkilidir. Mesane kanseri gelişimi ile ilgili olan tipleri 6,7 (düşük riskli mesane kanseri gelişimi ile ilişkili), 16, 18 ve 58'dir (yüksek riskli mesane kanseri gelişimi ile ilişkili) (16, 32).

Kaynaklar:

1. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. Eur Urol. 2016 Jul;70(1):106-19. PubMed PMID: 26996659. Epub 2016/03/22.
2. Casey RG, Catto JW, Cheng L, Cookson MS, Herr H, Shariat S, et al. Diagnosis and of urothelial carcinoma in situ of the lower urinary tract: a systematic review. Eur Urol. 2015 May;67(5):876-88. PubMed PMID: 25466937. Epub 2014/12/04.
3. Farrow GM, Utz DC, Rife CC, Greene LF. Clinical observations on sixty-nine cases of in carcinoma of the urinary bladder. Cancer Res. 1977 Aug;37(8 Pt 2):2794-8. PubMed PMID: 406039. Epub 1977/08/01.
4. Melamed MR, Voutsas NG, Grabstald H. Natural History and Clinical Behavior of in Situ of the Human Urinary Bladder. Cancer. 1964 Dec;17:1533-45. PubMed PMID: 14239679. Epub 1964/12/01.
5. Zincke H, Utz DC. Review of Mayo Clinic experience with carcinoma in situ. Urology. Mar;27(3):288. PubMed PMID: 3082060. Epub 1986/03/01.
6. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani PC, Fair WR. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. J Urol. 1997 Jul;158(1):62-7. PubMed PMID: 9186324. Epub 1997/07/01.
7. Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF, Jr., Oettgen HF, Melamed MR. Effect of intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) on carcinoma in situ of the bladder. Cancer. 1983 Apr 1;51(7):1323-6. PubMed PMID: 6337700. Epub 1983/04/01.
8. Alfred Witjes J, Hendricksen K, Gofrit O, Risi O, Nativ O. Intravesical hyperthermia and mitomycin-C for carcinoma in situ of the urinary bladder: experience of the European Synergo working party. World J Urol. 2009 Jun;27(3):319-24. PubMed PMID: 19234857. Pubmed Central PMCID: PMC2694311. Epub 2009/02/24.
9. Palou J, Laguna P, Millan-Rodriguez F, Hall RR, Salvador-Bayarri J, Vicente-Rodriguez J. Control group and maintenance treatment with bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ and/or high grade bladder tumors. J Urol. 2001 May;165(5):1488-91. PubMed PMID: 11342902. Epub 2001/05/09.
10. Talic RF, Hargreave TB, Bishop MC, Kirk D, Prescott S. Intravesical Evans bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the urinary bladder. Scottish Urological Oncology Group. Br J Urol. 1994 Jun;73(6):645-8. PubMed PMID: 8032831. Epub 1994/06/01.
11. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG. Flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. Cancer. 2000 Feb 1;88(3):625-31. PubMed PMID: 10649257. Epub 2000/01/29.
12. Lopez-Beltran A, Montironi R, Vidal A, Scarpelli M, Cheng L. Urothelial dysplasia of the bladder: diagnostic features and clinical significance. Anal Quant Cytopathol Histopathol. 2013 Jun;35(3):121-9. PubMed PMID: 24344498. Epub 2013/12/19.

13. Zuk RJ, Rogers HS, Martin JE, Baithun SI. Clinicopathological importance of primary dysplasia of bladder. *J Clin Pathol*. 1988 Dec;41(12):1277-80. PubMed PMID: 3225329. Pubmed Central PMCID: PMC1141760. Epub 1988/12/01.
14. Obermann EC, Junker K, Stoehr R, Dietmaier W, Zaak D, Schubert J, et al. Frequent genetic alterations in flat urothelial hyperplasias and concomitant papillary bladder cancer as detected by CGH, LOH, and FISH analyses. *J Pathol*. 2003 Jan;199(1):50-7. PubMed PMID: 12474226. Epub 2002/12/11.
15. Readal N, Epstein JI. Papillary urothelial hyperplasia: relationship to urothelial neoplasms. *Pathology*. 2010 Jun;42(4):360-3. PubMed PMID: 20438409. Epub 2010/05/05.
16. Samaratunga H, Martignoni G, Egevad L, Delahunt B. Premalignant lesions of the urinary bladder. *Pathology*. 2013 Apr;45(3):243-50. doi: 10.1097/PAT.0b013e32835f6169. Review. PubMed PMID: 23448810.
17. Hodges KB, Lopez-Beltran A, Davidson DD, et al. Urothelial dysplasia and other flat lesions of the urinary bladder: clinicopathologic and molecular features. *Hum Pathol* 2010; 41: 155–62.
18. Lopez-Beltran A, Sauter G, Gasser T, et al. Non-invasive urothelial tumours. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon: IARC Press, 2004;110–20.
19. Taylor DC, Bhagavan BS, Larsen MP, et al. Papillary urothelial hyperplasia. A precursor to papillary neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1481–8.
20. Readal N, Epstein JI. Papillary urothelial hyperplasia: relationship to urothelial neoplasms. *Pathology* 2010; 42: 360–3.
21. Swierczynski SL, Epstein JI. Prognostic significance of atypical papillary urothelial hyperplasia. *Hum Pathol* 2002; 33: 512–7.
22. Magi-Galluzzi C, Epstein JI. Urothelial papilloma of the bladder: a review of 34 de novo cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1615–20.
23. McKenney JK, Amin MB, Young RH. Urothelial (transitional cell) papilloma of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 26 cases. *Mod Pathol* 2003; 16: 623–9.
24. Jacobs LB, Brooks JD, Epstein JI. Differentiation of colonic metaplasia from adenocarcinoma of urinary bladder. *Hum Pathol* 1997; 28: 1152–7.
25. Young RH, Bostwick DG. Florid cystitis glandularis of intestinal type with mucin extravasation: a mimic of adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1462–8.
26. Figler BD, Elder JS, MacLennan GT. Intestinal metaplasia of the bladder. *J Urol* 2006; 17: 1119.
27. Williamson SR, Lopez-Beltran A, Montironi R, et al. Glandular lesions of the urinary bladder: clinical significance and differential diagnosis. *Histopathology* 2011; 58: 811–34.
28. Harik LR, O'Toole KM. Nonneoplastic lesions of the prostate and bladder. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 721–34.
29. Wiener DP, Koss LG, Sablay B, et al. The prevalence and significance of Brunns' nests, cystitis cystica and squamous metaplasia in normal bladders. *J Urol* 1979; 122: 317–21.
30. Ahmad I, Barnettson RJ, Krishna NS. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: a review. *Urol Int* 2008; 81: 247–51.
31. Guo CC, Fine SW, Epstein JI. Noninvasive squamous lesions in the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 883–91.
32. Cheng L, Leibovich BC, Cheville JC, et al. Squamous papilloma of the urinary tract is unrelated to condyloma acuminata. *Cancer* 2000; 88: 1679–86.

Prostatta görülen prekanseröz lezyonlar

Prostat kanseri (PK) gelişiminde bilinen iki adet prekanseröz lezyon mevcuttur. Bunlardan en çok bilinen ve periferik zondan kaynaklanan lezyonlar prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) (1, 2), ikincisi ise nispeten daha zayıf olarak savunulan transizyonel zonda yer alan atipik adenomatöz hiperplazi (AAH) ve atipik small asiner hiperplazidir (ASAP) (3, 4). Bu iki patolojik tanım kadar bilinmeyen bir diğer lezyon proliferatif inflamatuvar atrofidir ancak bu iki durum kadar kanıtlanmış bir yere sahip değildir.

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN)

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ilk olarak 1960 yılında Mostofi tarafından tanımlanmıştır. Zaman içerisinde ise Mc Neal ve Bostwick tarafından güncellenmiş olup, günümüzde kabul gören halini almıştır (5). Prostatik intraepitelyal neoplazi başlangıçta 3 sınıfa ayrılırken son yıllarda düşük dereceli (LGPIN) ve yüksek dereceli PIN (HGPIN) olarak 2 alt gruba ayrılmıştır.

Düşük dereceli PIN (LGPIN) ile iyi huylu dokular arasındaki ayırımı yapmak zordur ve prekanseröz potansiyele sahip olmadığı için artık güncel patoloji raporlarındaki yerini kaybetmiştir. Bu yüzden rutin olarak bildirilmemelidir.

Yüksek dereceli PIN (HGPIN) prekanseröz bir lezyondur (6) ancak prostat spesifik antijenin (PSA) serum seviyesini arttırmaz(7). Adenokarsinom ile benzer moleküler değişikliklere sahiptir (8, 9). Genetik analizlerde hem HGPIN hem de invaziv prostat kanseri olgularının 8. kromozom uzun kolunda (8q24) yer alan MYC gen kodlarında artış saptanmıştır (10, 11). Ancak literatürde bu ilişkinin olmadığına dair yayınlarda mevcuttur (12).

Yüksek dereceli PIN (HGPIN) anormal sitolojik özellikleri barındıran hücreler ile dōşeli çok sayıda bez yapısından oluşmaktadır. Patolojik değērlendirmede 4 ayrı paternde görülür. En sık görülen formu tomurcuklanma (tufting) olup, diēer formları mikropapiller, kribriiform ve flat tipidir(13).

Yüksek dereceli PIN (HGPIN) konusundaki çalışmalara bakıldığında, insidansı ortalama %7,2'dir (14). Özellikle yaş ilerledikçe görülme sıklığı daha da artar. Yüksek dereceli PIN (HGPIN) sonrası kanser gelişim oranı %19-21 arasında değışmektedir ve HGPIN paterni ile kanser gelişimi arasında tipe özgü bir fark söz konusu değildir.

Biyopsi saptanan HGPIN örnek sayısı özellikle 3'ten fazla olan olgularda PK gelişme olasılığı daha yüksektir. Bu nedenle rutin histopatolojik değerlendirmede HGPIN saptanan doku sayısının belirtilmesi önemlidir. Ancak bu korelasyonunun olmadığını bildiren yayınlarda mevcuttur (13). Biyopsi sonucunda tek lobda HGPIN saptananlar ile her iki lobda HGPIN saptanan olgular karşılaştırıldığında her iki lobda saptanması durumunda PK gelişme olasılığı artmaktadır. Yüksek dereceli PIN (HGPIN) saptanan hastalarda yıllar geçtikçe PK daha sık görülmektedir (15). Ayrıca günümüzde PK tanısında daha çok kullanılmaya başlanan PCA3 skorunun HGPIN saptananlarda, saptanmayanlara göre %16 daha yüksek bulunmuştur (16).

Sonuç olarak, HGPIN ile PK arasındaki yakın ilişki geçmişten günümüze kadar geçen süreçte zayıflamasına rağmen sürmektedir. Ancak HGPIN tanısı alanlarda tekrar biyopsi karar belirsizdir. Tek korda saptanan HGPIN olgularında ilk bir yıl içerisinde tekrar biyopsi gereksizdir. Ancak yaygın HGPIN ve/veya eşlik eden başka faktörler mevcutsa biyopsi tekrarı ilk bir yılda düşünülebilir. Tekrar biyopsi kararı alınanlarda rutin her bir lobdan 6 adet örnek alınması yerine tüm prostat dokusunun örneklenmesi önerilir (14). Transüretral rezeksiyon sonrasında saptanan HGPIN olgularının özellikle ileri yaştaki hastalarda ileri incelenmesine gerek yoktur. Yüksek dereceli PIN (HGPIN) olan hastalarda PK gelişimini önleme olasılığı, şu anda reel olarak mümkün gözükmemektedir.

Atipik adenomatöz hiperplazi (AAH)

Atipik adenomatöz hiperplazi (AAH) prostat biyopsilerinde %5 oranında saptanmaktadır, atipi saptanan biyopsi hastalarının tekrarlayan biyopsi örneklerinde %40'a varan oranda PK görülmektedir(17-19). Düşük gradeli transizyonel alan tümörleri daha sık görülür. Ancak bir prostat kanseri taklidi olmasına rağmen, PK öncüsü olarak görülmemelidir (20).

Atipik small asiner hiperplazi (ASAP)

Prostat bezinde yerleşmiş küçük atipik hücre odaklarını ifade eder. Bu tipik olmayan odaklar, büyümüş bir prostat nodülüne, AAH'ye, meni kanallarına veya kanserli dokuya ait olabilir.

Yapılan ilk iğne biyopsilerinde ASAP saptama oranı %1,5-5,5 arasında değişirken (21, 22), ASAP saptanan hastalarda yapılan tekrar biyopsilerinde PK saptama oranı

%31-40' tır (14, 23). Ayrıca ASAP odaklarının çevresinde de kanserli doku görülebilir. Bu nedenle ASAP saptanan hastalarda hem Avrupa hem de Amerikan Üroloji Kılavuzlarında, ilk biyopsiden 3 ay sonra ASAP odağından ve çevresinden daha fazla olmak üzere, diğer kadranslardan da mutlaka tekrar biyopsi alınması gerekliliği kuvvetle önerilmektedir (14, 21-23).

Proliferatif inflamatuvar atrofi (PIA)

Proliferatif inflamatuvar atrofi (PIA) öncülük ettiği öne sürülen başka bir lezyondur. PIA'nın prostat adenokarsinomuna yatkın olabileceğini destekleyen moleküler ve epidemiyolojik ve morfolojik kanıtlar vardır (24). Adenokarsinomun bu altyapı ile geliştiğini söylemek son derece zordur. Sonuç olarak, PIA prostat adenokarsinomu-na direkt haberci olarak sınıflandırılmamalıdır (25).

Kaynaklar:

1. Keetch DW, Humphrey P, Stahl D, Smith DS, Catalona WJ. Morphometric analysis and clinical followup of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy of the prostate. J Urol. 1995 Aug;154(2 Pt 1):347-51.
2. Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, McNeal JE, Sesterhenn IA, Troncoso P, et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. Am J Surg Pathol. 1995 Aug;19(8):873-86.
3. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. Am J Pathol. 1999 Dec;155(6):1985-92.
4. Putzi MJ, De Marzo AM. Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Urology. 2000 Nov 1;56(5):828-32.
5. Bostwick DG. Prekanserozant lesions of the prostate. Semin Diagn Pathol. 1988 Aug;5(3):240-53.
6. Tavora F, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasialike ductal adenocarcinoma of the prostate: a clinicopathologic study of 28 cases. Am J Surg Pathol. 2008 Jul;32(7):1060-7.
7. Ronnett BM, Carmichael MJ, Carter HB, Epstein JI. Does high grade prostatic intraepithelial neoplasia result in elevated serum prostate specific antigen levels? J Urol. 1993 Aug;150(2 Pt 1):386-9.
8. Bostwick DG, Pacelli A, Lopez-Beltran A. Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia. Prostate. 1996 Aug;29(2):117-34. PubMed PMID: 8700801. Epub 1996/08/01.
9. Haggman MJ, Macoska JA, Wojno KJ, Oesterling JE. The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues. J Urol. 1997 Jul;158(1):12-22.
10. Qian J, Bostwick DG, Takahashi S, Borell TJ, Herath JF, Lieber MM, et al. Chromosomal anomalies in prostatic intraepithelial neoplasia and carcinoma detected by fluorescence in situ hybridization. Cancer Res. 1995 Nov 15;55(22):5408-14. PubMed PMID: 7585610. Epub 1995/11/15.

11. Qian J, Jenkins RB, Bostwick DG. Detection of chromosomal anomalies and c-myc gene amplification in the cribriform pattern of prostatic intraepithelial neoplasia and carcinoma by fluorescence in situ hybridization. *Mod Pathol*. 1997 Nov;10(11):1113-9.
12. Bethel CR, Faith D, Li X, Guan B, Hicks JL, Lan F, et al. Decreased NKX3.1 protein expression in focal prostatic atrophy, prostatic intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma: association with gleason score and chromosome 8p deletion. *Cancer Res*. 2006 Nov 15;66(22):10683-90.
13. Ayala AG, Ro JY. Prostatic intraepithelial neoplasia: recent advances. *Arch Pathol Lab Med*. 2007 Aug;131(8):1257-66.
14. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol*. 2006 Mar;175(3 Pt 1):820-34.
15. Lee MC, Moussa AS, Yu C, Kattan MW, Magi-Galluzzi C, Jones JS. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for subsequent prostate cancer. *J Urol*. 2010 Nov;184(5):1958-62.
16. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol*. 2008 Nov;54(5):1081-8.
17. Zhou M, Magi-Galluzzi C. Clinicopathological features of prostate cancers detected after an initial diagnosis of 'atypical glands suspicious for cancer'. *Pathology*. 2010 Jun;42(4):334-8.
18. Cheville JC, Reznicek MJ, Bostwick DG. The focus of "atypical glands, suspicious for malignancy" in prostatic needle biopsy specimens: incidence, histologic features, and clinical follow-up of cases diagnosed in a community practice. *Am J Clin Pathol*. 1997 Dec;108(6):633-40.
19. Ouyang RC, Kenwright DN, Nacey JN, Delahunt B. The presence of atypical small acinar proliferation in prostate needle biopsy is predictive of carcinoma on subsequent biopsy. *BJU Int*. 2001 Jan;87(1):70-4.
20. Epstein JI. Precursor lesions to prostatic adenocarcinoma. *Virchows Arch*. 2009 Jan;454(1):1-16.
21. Epstein JI, Potter SR. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies. *J Urol* 2001; 166:402-10.
22. Flury SC, Galgano MT, Mills SE, Smolkin ME, Theodorescu D. Atypical small acinar proliferation: biopsy artefact or pathological entity? *BJU Int* 2007; 99:780-5.
23. Ericson, K.J., et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Can J Urol*, 2017. 24: 8714.
24. Palapattu GS, Sutcliffe S, Bastian PJ, Platz EA, De Marzo AM, Isaacs WB, et al. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis*. 2005 Jul;26(7):1170-81.
25. Postma R, Schroder FH, van der Kwast TH. Atrophy in prostate needle biopsy cores and its relationship to prostate cancer incidence in screened men. *Urology*. 2005 Apr;65(4):745-9.

Testiste görülen prekanseröz lezyonlar

Testiste prekanseröz lezyon denilince akla **karsinoma in-situ (CIS)** gelmektedir. İnteratübuler germ hücre neoplazisi olarak ta bilinen bu durum son güncelleme ve ortak dilin bir sonucu olarak **in-situ germ hücre neoplazisi (GCNIS)** olarak adlandırılmıştır (1, 2).

İn-situ germ hücre neoplazisi oluşumunda en çok kabul gören teori primordail germ hücrelerindeki intrauterin patolojilerin yanı sıra bu hücrelerin farklılaşmasındaki basamaklarda genetik ve çevresel birçok faktörün mevcut mikroçevreyi bozmasıdır. Mikroçevre üzerine yapılan araştırmaların sonucunda en temel teori hipoksiye ve stromal hücrelerin etkilenmesine dayanır. Bu basamaklardaki anormal bölünmeler, gelişen muhtemelen poliploidizasyon ve genomik kararsızlığın sonucu pre-CIS hücrelerinden GCNIS geliştiğine ve seksüel hormonların bu oluşumda etkili olduğuna inanılmaktadır. Normal bir testiste, testis spesifik Y kodu ile proliferasyon uyarıcı protein üretilirken, bastırılmış olması sebebi ile oktamer bağlayıcı transkripsiyon faktörü 3/4 (OCT) üretilmemektedir. Ancak GCNIS saptanan olgularda bu dengenin bozulduğu ve her iki proteininde sentezinin arttığı görülür. Böylelikle neoplastik dönüşüme katkı sağladığı düşünülmektedir. İn-situ germ hücre neoplazisi (GCNIS) nin invaziv seminomatöz ya da nonseminomatöz testis tümörüne dönüşümüne yol açan genetik bir birikim olduğu ve bununla özellikle 12. kromozomun kısa kolundan (12p) köken aldığı düşünülmektedir (3). Sonuçta hücreler gonosit karakterini sürdürebilir ise seminomlar, germ hücre karakterini kaybedip pluripotent özellik kazanır ise nonseminomatöz testis tümörleri (embriyonal karsinom, yolk-sac tümörünün post-pubertal tipi, trofoblastik tümör, teratomların post-pubertal tipi ve somatik tipi ve mixed germ hücreli tümörler) gelişmektedir. Ayrıca GCNIS' dan köken almayan germ hücreli tümörler de vardır. Bunlar spermatositik tümör, yolk-sac tümörünün pre-pubertal tipi, mixed germ hücreli tümörlerin pre-pubertal tipi şeklinde sıralanabilir (4).

İn-situ germ hücre neoplazisi, germ hücreli tümörlerin komşuluğunda daha sık görülmektedirler ve birçok testis kanseri risk faktörü ile de yakın ilişkisi bulunmaktadır. Testis tümörlerinde olduğu gibi GCNIS sıklığı da gelişimsel üreme bozukluğu, inmemiş testis öyküsü ve hipospadias tanısı olan bireylerde artmaktadır (5-9). İn-situ germ hücre neoplazisi, testiküler mikrolitiazis ile ilişkili olup testiküler USG'deki düzensiz görünüm bu nedenle oluşmaktadır (10, 11). Şüphelenilen olgularda tanıda altın standart testis biyopsisidir. Her ne kadar karşı testiste GCNIS görülme oranı düşük ve metakron testis tümörü görülme oranı düşük (ortalama %2,5) olsa bile

başvuru anında düşük evrede olması ve GCNIS tedavisinin sebep olabileceği ek morbidite nedeni ile birçok ülkede rutin olarak yapılmasa da, GCNIS varlığını dışlamak için karşı testis biyopsisi önerilmektedir (4). Özellikle testis hacminin <12 mL olduğu olgular, inmemiş testis öyküsü olan veya kötü spermatogenezli hastalar yüksek riskli grup olarak değerlendirilir ve bu hastalarda karşı taraf testisten biyopsi yapılması önerilmektedir (4). Kırk yaşını aşmış hastalarda karşı taraf testisten biyopsi önerilmez. İki kez biyopsi alınması duyarlılığı artırılabilir. Ayrıca hastalar biyopsi negatif de gelse ileride testis tümörü gelişebileceği konusunda uyarılmalıdır.

Tanısı konulan olgularda herhangi bir tedavi uygulanmaz ise 5 yıl içerisinde %50 oranında invaziv testis tümörü gelişme riski mevcuttur (12). Tedavide, eğer diğer testis sağlıklı ise GCNIS tespit edilen testise orşiektomi yapılır. Ancak hasta tek testisli ise lokal radyoterapi (RT) uygulanabilir (2 Gy' lik fraksiyonlar halinde toplam 16-20 Gy). Verilen RT sonrası leydig hücreleri zarar görüp, hastada infertilite gelişeceğinden, hasta çocuk sahibi olmak istiyorsa RT ertelenebilir ancak sıkı testiküler ultrasonografi takibi yapılmalıdır. Kemoterapinin etkinliği anlamlı derecede düşüktür ve etkisi doz bağımlıdır (4).

Her ne kadar kanıtlanmaya ihtiyaç duysa da ana varsayım; tüm GCNIS lezyonlarının zamanla invaziv testis tümörüne dönüşeceği (4). İn-situ germ hücre neoplazisi gelişen seminifer tübülüslerde diferansiye olmayan atipik germ hücreleri yer almaktadır. İn-situ germ hücre neoplazisi olan seminifer tübüllerde sperm üretimi mevcut değildir. Belirgin çekirdekçikleri ve berrak sitoplazmaları olan lezyonlardır. Kalın bazal membranlarının yanı sıra interstisyel alanda leydig hücre hiperplazisiyle beraber seyrederek. İmmünohistokimyasal olarak plasental alkalen fosfataz (PLAP), C-Kit (CD-117) ve Oktamer bağlayıcı transkripsiyon faktör 4 (OCT4) tanıda kullanılmaktadır (13-15).

Ayırıcı tanısında intratübüler seminom ve nonseminom yer almaktadır. İntratübüler seminom, seminifer tübüllerin neoplastik germ hücreleri ile tam dolu olması ve genişlemesi ya da sertoli hücrelerinin veya normal seminifer tübül bileşenlerinin yokluğu olarak ortaya çıkar (16). İntratübüler nonseminom tama yakın embriyonal karsinomdan oluşur ve seminifer tübülünün mikroçevresinde GCNIS'nin yeniden programlanmasından kaynaklandığına inanılır (17). İntratübüler nonseminomlarda immünohistokimyasal değerlendirmede C-Kit negatiftir.

İn-situ germ hücre neoplazisinin moleküler patogenezi ve oldukça karmaşık olan malign transformasyonu hakkında pek çok şey bilinmektedir. İn-situ germ hücre neoplazisi ve testis tümörlerinde yapılan son araştırmalarda serum ve seminal sıvıda spesifik mikroRNA'ların ekspresyonu ve tespiti, tanıda ve klinik takipte yararlı olabilecektir.

Kaynaklar:

1. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 2016 Jul;70(1):93-105. PubMed PMID: 26935559. Epub 2016/03/05.
2. Berney DM, Looijenga LH, Idrees M, Oosterhuis JW, Rajpert-De Meyts E, Ulbright TM, et al. Germ cell neoplasia in situ (GCNIS): evolution of the current nomenclature for testicular pre-invasive germ cell malignancy. *Histopathology.* 2016 Jul;69(1):7-10. PubMed PMID: 26918959. Epub 2016/02/27.
3. Skotheim RI, Lothe RA. The testicular germ cell tumour genome. *APMIS.* 2003 Jan;111(1):136-50; discussion 50-1. PubMed PMID: 12752254. Epub 2003/05/20.
4. M.P. Laguna (Chair), P. Albers, W. Albrecht, F. Algaba, C. Bokemeyer, J.L. Boormans, G. Cohn-Cedermark, K. Fizazi, H. Gremmels (Patient advocate), A. Horwich, D. Nichol, N. Nicolai, J. Oldenburg Guidelines Associates: J. Mayor de Castro, Ch. Fankhauser EAU guidelines on testicular cancer European Association of Urology 2019
5. Giwercman A, Bruun E, Frimodt-Moller C, Skakkebaek NE. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *J Urol.* 1989 Oct;142(4):998-1001: discussion -2. PubMed PMID: 2571738. Epub 1989/10/01.
6. van der Zwan YG, Biermann K, Wolffenbuttel KP, Cools M, Looijenga LH. Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model. *Eur Urol.* 2015 Apr;67(4):692-701. PubMed PMID: 25240975. Epub 2014/09/23.
7. Cools M, Pleskacova J, Stoop H, Hoebeke P, Van Laecke E, Drop SL, et al. Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46,XY mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):E1171-80. PubMed PMID: 21508138. Epub 2011/04/22.
8. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* 2001 May;16(5):972-8. PubMed PMID: 11331648. Epub 2001/05/02.
9. Koni A, Ozseker HS, Arpali E, Kilinc E, Dogan HS, Akyol A, et al. Histopathological evaluation of orchiectomy specimens in 51 late postpubertal men with unilateral cryptorchidism. *J Urol.* 2014 Oct;192(4):1183-8. PubMed PMID: 24840535. Epub 2014/05/21.
10. Holm M, Hoei-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Increased risk of carcinoma in situ in patients with testicular germ cell cancer with ultrasonic microlithiasis in the contralateral testicle. *J Urol.* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1163-7. PubMed PMID: 14501716. Epub 2003/09/23.
11. de Gouveia Brazao CA, Pierik FH, Oosterhuis JW, Dohle GR, Looijenga LH, Weber RF. Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. *J Urol.* 2004 Jan;171(1):158-60. PubMed PMID: 14665866. Epub 2003/12/11.
12. von der Maase H, Rorth M, Walbom-Jorgensen S, Sorensen BL, Christophersen IS, Hald T, et al. Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986 Nov 29;293(6559):1398-401. PubMed PMID: 3026550. Pubmed Central PMCID: PMC1342169. Epub 1986/11/29.
13. Jacobsen GK, Norgaard-Pedersen B. Placental alkaline phosphatase in testicular germ cell tumours and in carcinoma-in-situ of the testis. An immunohistochemical study. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A.* 1984 Sep;92(5):323-9. PubMed PMID: 6209917. Epub 1984/09/01.

14. Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Expression of the c-kit protein product in carcinoma-in-situ and invasive testicular germ cell tumours. *Int J Androl.* 1994 Apr;17(2):85-92. PubMed PMID: 7517917. Epub 1994/04/01.
15. de Jong J, Stoop H, Dohle GR, Bangma CH, Kliffen M, van Esser JW, et al. Diagnostic value of OCT3/4 for pre-invasive and invasive testicular germ cell tumours. *J Pathol.* 2005 Jun;206(2):242-9. PubMed PMID: 15818593. Epub 2005/04/09.
16. Berney DM, Lee A, Shamash J, Oliver RT. The association between intratubular seminoma and invasive germ cell tumors. *Hum Pathol.* 2006 Apr;37(4):458-61. PubMed PMID: 16564921. Epub 2006/03/28.
17. Oosterhuis JW, Looijenga LH. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer.* 2005 Mar;5(3):210-22. PubMed PMID: 15738984. Epub 2005/03/02.

Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Prof. Nurettin Ökten Sok. 18/2 Şişli / İstanbul

Tel/Phone : +90 212 232 46 89 • Faks/Fax : +90 212 233 98 04

www.uroturk.org.tr