



Mecdi Gürhan BALCI^{1, a}
Erkan HİRİK^{2, b}

¹ Erzincan Binali Yıldırım
Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Patoloji Anabilim Dalı,
Erzincan, TÜRKİYE

² Erzincan Binali Yıldırım
Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı,
Erzincan, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0003-3713-3344

^b ORCID: 0000-0003-4572-7425

Geliş Tarihi : 14.11.2018
Kabul Tarihi : 12.02.2019

Yazışma Adresi Correspondence

Mecdi Gürhan BALCI
Erzincan Binali Yıldırım
Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Patoloji Anabilim Dalı,
Erzincan - TÜRKİYE

gurhanbalci@hotmail.com

ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2018; 32 (3): 157 - 161
http://www.fusabil.org

Transuretral Prostat Rezeksiyon Materyallerinde Rastlantısal Prostatik Adenokarsinom

Amaç: Prostat kanserleri genellikle 60 yaşın üzerindeki erkeklerde görülürler. 40 yaşın altında görülme sıklığı ise oldukça nadirdir ve erkeklerde en sık görülen malign tümörlerdir. Erkeklerde akciğer kanserinden sonra kansere bağlı ikinci en sık ölüm nedenidir. En sık görülen histopatolojik tipi adenokarsinomdur. Kesin tanı histopatolojik incelemeyle konulur. Rektal tuşe, radyolojik görüntüleme ve kan testinde prostat spesifik antijen (PSA) bakılması tanıda yardımcı yöntemlerdir. Prostat transuretral rezeksiyon (TURP) genellikle klinik malignite şüphesi içermeyen, PSA değerleri 4 ng/mL'nin altında olan, ön planda benign prostat hiperplazi (BPH) düşünülen hastalara uygulanan ameliyat yöntemidir. Çalışmanın amacı TURP materyallerimizdeki rastlantısal prostat kanseri vakalarını literatürle paylaşmak, hastaların teşhis, tedavi ve takibine katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada üniversite hastanemizde 2013-2018 yılları arasında yapılan 1033 TURP materyalinin retrospektif analizi yapıldı. Çalışmaya önceden kanser tanısı almayan, PSA seviyesi 4 ng/mL'nin altında olan, patoloji laboratuvarına BPH ön tanısı ile gönderilen olgular dahil edildi. Olguların parafin bloklarından alınan kesitler hematoksilin-eozin boyanarak incelendi. Prostat adenokarsinomlarında bazal tabaka kaybı olduğundan, atipik küçük asiner yapılar görülen vakalar bazal tabakayı gösteren P63 ve high molecular weight cytokeratin (HMWCK) immunohistokimyasal çalışma uygulanarak yeniden değerlendirildi.

Bulgular: Histopatolojik inceleme sonucunda, klinik olarak malignite şüphesi içermeyen 1033 olgunun 13 (%1.25) tanesinde rastlantısal prostatik adenokarsinom saptandı. Kanser saptanan olgularda %1-%20 oranında tümör dokusu mevcuttu. Bu vakalarda ortalama % 8 oranında tümör dokusu olduğu görüldü.

Sonuç: Prostat kanserinde tanı ve tümör volümünün doğru hesaplanması için TURP materyallerinin tamamının takibe alınarak incelenmesi gerekmektedir. Kanser şüphesi içeren küçük asiner yapıların varlığında immunohistokimyasal markerlarla birlikte değerlendirme tanıda hata oranını azaltmaya katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Prostat, transuretral rezeksiyon, rastlantısal adenokarsinom

Incidental Prostatic Adenocarcinoma in Transurethral Prostate Resection Materials

Objective: Prostate cancers are usually seen in men over 60 years of age. The incidence under the age of 40 is very rare and they are the most common malignant tumors in men. After lung cancer, it is the second most common cause of death associated to cancer in men. The most common histopathological type is adenocarcinoma. The definitive diagnosis is made by histopathological examination. Rectal touch, radiological imaging, and prostate-specific antigen (PSA) in blood test are helpful in diagnosis. transurethral resection of the prostate (TURP) is a surgical procedure for patients with a PSA value of less than 4 ng / mL and prediagnosis of benign prostatic hyperplasia (BPH). The aim of the study is to share the incidences of incidental prostate cancer in our TURP materials with the guidance of literature, to contribute to the diagnosis, treatment, and follow-up of the patients.

Materials and Methods: A retrospective analysis on 1033 TURP materials obtained between 2013-2018 at our university hospital was performed. Cases with a prostate-specific antigen (PSA) level of less than 4 ng/ml and with a preliminary diagnosis of benign prostatic hyperplasia (BPH) were included in the study. The sections taken from paraffin blocks of the cases were examined with Hematoxylin-Eosin staining. Due to the loss of the basal layer in the adenocarcinoma of the prostate, cases with atypical small acinar structures were reevaluated with P63 and high molecular weight cytokeratin (HMWCK) immunohistochemical study showing the basal layer.

Results: Histopathological examination revealed an incidental prostatic adenocarcinoma in 13 (1.25%) of 1033 patients without clinical suspicion of malignancy. There was 1%-20% tumor tissue in cases with cancer. In these cases, an average of 8% tumor tissue was observed.

Conclusion: For correct diagnosis of tumor and the calculation of the tumor volume in prostate cancer, all TURP materials should be examined. In the presence of small acinar structures with suspicion of cancer, evaluation with immunohistochemical markers will contribute to decreasing the error rate in the diagnosis.

Key words: Prostate, transurethral resection, incidental adenocarcinoma

Giriş

Prostat hastalıkları ve maligniteleri genellikle ileri yaşlarda oldukça sık görülen patolojilerdir. Prostat kanserleri erkeklerde en sık görülen ve kansere bağlı ölümlere akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkla neden olan malign tümörlerdir (1). Prostat

kanserinin kesin tanısı histopatolojik incelemeyle konular, rektal tuşe, radyolojik görüntüleme ve kan testinde prostat spesifik antijen (PSA) bakılması tanıda yardımcı yöntemler olarak kullanılır (2). Prostat kanserlerinin %95 den fazla oranla en sık görülen histopatolojik tipi adenokarsinomlardır (3). Prostat transuretral rezeksiyon (TURP) operasyonu genellikle klinik olarak malignite kuşkusu içermeyen olgulara yapılmakla birlikte, prostat kanseri tanısı olup radikal prostatektomi yapılamayan hastalarda da uygulanabilen ameliyat yöntemidir (4, 5).

Prostat spesifik antijen (PSA) spermin sıvılaşmasını sağlayan bir enzimdir. Esas olarak, prostatın kanallarını ve asinilerini döşeyen hücrelerden salgılanır (6). Kan testinde PSA bakılması prostat kanseri riskini belirlemek ve hastaların takibinde kullanılır. PSA, benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostatit gibi hastalıklarda da yükselebildiğinden dolayı, kanseri belirlemek için daha hassas birçok yardımcı testler geliştirilmiş ve kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanı serbest PSA'dır (7-9). Serbest PSA kanda proteinlere bağlı olmadan serbest olarak dolaşan PSA oranını belirtir. Prostat kanserli hastalarda normal kişilere oranla, kanda daha fazla oranda proteinlere bağlı PSA bulunur. Dolayısıyla prostat kanserli hastalarda daha düşük oranlarda serbest PSA bulunur (6).

PSA kan testinin sonucu mililitrede nanogram (ng/mL) olarak verilir (10). 4 ng/mL'nin altındaki değerler normal olarak değerlendirilir. 10 ng/mL'nin üzerindeki değerler yüksek, 4-10 ng/mL arasındaki değerler sınır değerler olarak kabul edilmektedir. PSA testi sonucu ne kadar yüksek çıkarsa, prostat kanseri riski de o kadar fazladır. PSA testi, bir erkeğin prostatkanseri olup olmadığının tahmininde kullanılmakta ancak kesin bir sonuç vermemektedir (131). BPH veya prostatit durumlarında da PSA düzeyleri yüksek bulunabilir (12).

Bu çalışmada, prostat transuretral rezeksiyon materyallerindeki rastlantısal prostat kanseri vakalarını literatürle paylaşmak, hastaların teşhis, tedavi ve takibine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada üniversite hastanesi patoloji arşivi kullanıldı. 2013-2018 yılları arasında TURP yapılan 1033 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya daha önce prostat kanseri tanısı almayan, PSA seviyesi 4 ng/mL'nin altında olan, klinik olarak BPH ön tanısı ile patoloji laboratuvarına gönderilen vakalar dahil edildi.

Materyallerin tamamı takibe alınarak incelendi. TURP materyallerinin parafin bloklarından alınan 4 mikronluk kesitler patoloji laboratuvarında hematoksilin-eozin boya ile boyanarak incelendi. İnflamasyonun yoğun olduğu alanlar solid tümörlerle tanısal zorluklar içerebileceğinden, bu tip alanlar içeren olgular immunohistokimyasal markerlarla birlikte yeniden değerlendirildi. Kanser vakalarında bazal tabaka kaybı izlendiğinden, atipik küçük asiner yapılar olan vakalarda parafin bloklarından alınan kesitler bazal tabakayı gösteren P63 ve high molecular weight cytokeratin (HMWCK) immunohistokimyasal çalışmayla birlikte yeniden gözden geçirildi. P63 ve HMWCK immunohistokimyasal çalışmada benign glandüler yapıların olduğu alanlarda bazal tabakada boyanma mevcuttken, atipik küçük asiner yapılardan oluşan malignite alanlarında bazal tabakanın yokluğu tespit edildi.

Kanser olmayan vakalar ve kanser saptanan vakalar yaş ve PSA skorlarına göre değerlendirildi. Rastlantısal kanser görülme oranı saptandı, tümör volümü hesaplandı. Kanser saptanan vakalarda gleason's derecelendirme yapıldı.

Değişkenler özetlenirken sürekli değişkenlerle ilgili tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, medyan (minimum-maksimum) değer olarak sunuldu. Kategorik değişkenler ise "n" ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasında sürekli değişkenler açısından istatistiksel anlamlı farklılık test edilirken değişkenlerin normallik varsayımına uyumu Kolmogorov-Smirnov testi ile sınıandı. Normal dağılıma sahip PSA değişkeni için bağımsız gruplarda t-testi, normal dağılım göstermeyen yaş değerlerinde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Farklılıklar için P<0.05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin analizinde IBM SPSS ver. 19 (IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanıldı.

Bulgular

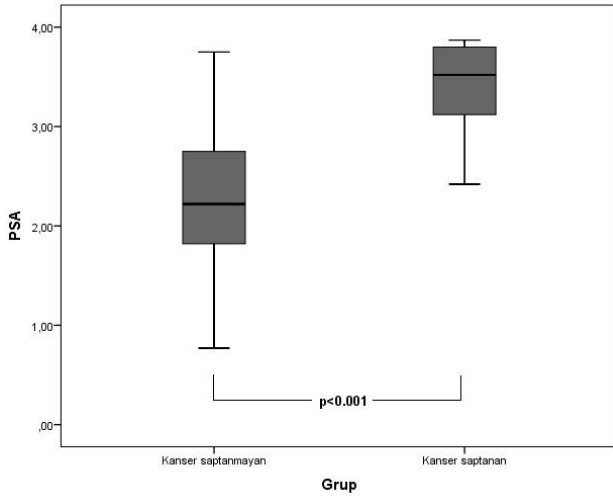
Toplam 1033 TURP materyalinin 13 (%1.25) ünde rastlantısal prostatik adenokarsinom vakası tespit edildi. Hastaların yaş dağılımı incelendiğinde kanser tanısı alanlarda ortalama yaş 77.1±9.8 olarak bulundu ve medyan, minimum maksimum yaş değerleri 78 (53-92) şeklindeydi. BPH tanısı alan vakalarda ise ortalama yaş 69.2±9.6 olarak bulundu ve medyan, minimum maksimum yaş değerleri 69 (34-90) idi. Kanser saptanan ve saptanmayan vakalarda yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlandı (P=0.004) (Tablo 1). Kanser saptanan hastalarda ortalama yaşın kanser saptanmayan hastalardan yaklaşık 8 yaş daha fazla olduğu görüldü.

Tablo 1. Çalışma gruplarında yaş ve PSA değerleri*

	Çalışma Grupları		P
	Kanser Saptanmayan	Kanser Saptanan	
Yaş	69.2±9.6 69 (34-90)	77.1±9.8 78 (53-92)	0.004
PSA	2.3±0.6 2.2(0,7-3.7)	3.4±0.5 3.5 (2.4-3.9)	<0.001

*Değişkenler Ortalama±S.Sapma, Medyan (Minimum -Maksimum) değer olarak özetlenmiştir.

PSA değerleri bütün vakalarda 4 ün altında olmakla birlikte; BPH tanısı alan vakalarda ortalama PSA değerleri 2.3 ± 0.6 olarak bulundu ve medyan, minimum maksimum değerler 2.2 (0.7-3.7) şeklindeydi. Kanser tanısı alan vakalarda ise ortalama PSA değeri 3.4 ± 0.5 olarak bulundu ve medyan, minimum maksimum değerler 3.5 (2.4-3.9) idi. Kanser saptanan ve saptanmayan vakalarda PSA değer ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlandı ($P < 0.001$) (Tablo 1). Kanser saptanan hastalardaki ortalama PSA değerlerinin kanser saptanmayan hastalardan yaklaşık 1.1 ng/mL daha yüksek olduğu görüldü (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışma gruplarında PSA değerleri

Prostatik adenokarsinom tanısı alan 13 olguda, Gleason skorun; 8 olguda $3+3=6$, 3 olguda $3+4=7$, 2 olguda $4+4=8$ olduğu tespit edildi. Kanser saptanan olgularda %1-%20 oranında tümör dokusu mevcuttu, ortalama %8 oranında tümör dokusu olduğu belirlendi.

Tartışma

BPH ileri yaş erkeklerde en sık görülen hastalıklardan biridir. BPH terimi basit olarak prostat bezinin iyi huylu büyümesi şeklinde tanımlanır (13, 14). İnsanda BPH'ne yol açan nedenler yoğun olarak araştırılmış ve hastalığın birçok nedene bağlı olabileceği düşünülmüştür. İki etmenin varlığının hastalık gelişimi için mutlak gerekli olduğu saptanmıştır. Birisi yaşlanma, diğeri de fonksiyonel bir testisin varlığıdır (15-17).

BPH 40 yaşın altında nadiren görülürken, dördüncü dekattan itibaren prevalansı yükselmekte ve dokuzuncu dekatta %90 düzeyine erişmektedir. Histolojik bulgulara göre 40-50 yaş arası erkeklerin yaklaşık %25'ini, 50 yaş üzerindekiilerin %50'sini, 70 yaş üstünde ise %80'ini etkilemektedir (18, 19).

Minimal BPH semptomları bulunan hastalarda en uygun yöntem konservatif izlem iken, orta derecede semptomatik olgularda, cerrahi dışı invazif girişimler

veya medikal tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Ciddi semptomları olan BPH'li hastalarda ise en yüksek oranda iyileşmeyi cerrahi tedavi sağlar. BPH cerrahi tedavisinde en sık uygulanan yöntem TURP'dir (20-22).

Prostatın her türlü hücresel elemanı hiperplaziye gidebilir. Ancak bunların en yaygın olanı glandüle rhiperplazidir. BPH nodülleri proksimal üretranın her iki tarafında iki lobül halinde ve lateralden ventrale doğru uzanan transizyonel zon ve daha küçük glandüler yapılar içeren periüretral glandüler zondan gelişir (23, 24).

Prostat kanserleri başlangıç yaşı olarak BPH den biraz daha ileri yaşlarda daha sık görülürler ve yaşla birlikte görülme oranları belirgin olarak artmaktadır. En çok prostatın periferik zonundan gelişirler. 40 yaşın altında görülme sıklığı oldukça nadirdir. 60-70 yaş aralığında görülme sıklığı %40 lara kadar varır. Otopsilerde 80 yaşın üzerindekiilerde %80'e varan oranlarda prostat kanseri saptandığı bildirilmektedir (1, 25). Bu çalışmada da BPH tespit edilen hastalara göre prostat kanseri tespit edilen hastaların yaklaşık 8 yaş daha ileri yaşta olduğu görüldü.

Kan testinde PSA bakılması prostat kanseri riskini belirlemek ve hastaların takibinde kullanılır. PSA testi sonucu 4 ng/ml den düşük hastalarda prostat kanseri riski düşüktür, ancak PSA testi kesin bir sonuç vermemektedir (11). PSA 1 in altında pratik olarak tümör olması beklenmez, ancak 2 ve üzerinde değişik oranlarda tümör görülebilir (26).

TURP, PSA seviyeleri düşük, medikal tedaviye yanıt vermeyen, BPH düşünülen hastalara uygulanan en sık ameliyat yöntemidir. TURP Materyallerinin histopatolojik incelenmesinde rastlantısal prostatik adenokarsinom vakalarına rastlanabilir (27, 28). TURP materyallerinde %4-%16 lara varan oranlarda rastlantısal prostatik adenokarsinom saptanabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (27, 29). Bu çalışmada hastaların tamamında PSA değeri 4 ng/mL'den düşük olması ve klinik olarak BPH düşünülmesine rağmen 13 (%1.25) hastada rastlantısal prostatik adenokarsinom tespit edilmiştir.

Prostatik adenokarsinomlarda malign bezlerde hücresel yapı bozulmuştur, bazal tabaka kaybı vardır, nükleusda irileşme ve nükleol belirginliği bulunur. Evreleme ve derecelendirmede Gleason's skor ve ISUP derecelendirme sistemi kullanılır. Gleason's skor 1 ve 2 de uniform ve nispeten uniform atipik küçük asiner glandülerden oluşan yapılar, skor 3 de hücresel yapısı bozulmuş atipik küçük asiner glandüler vardır, skor 4 de kribriiform ve hipernefroid patern görülür, skor 5 de ise solid patern hakimdir. TURP materyallerinde Gleason's skor hesaplanırken en sık görülen patern ve sekonder patern toplanarak 10 üzerinden toplam skor bulunur ve derecelendirme yapılır (30). 2014 de prostatik adenokarsinomun gleason derecelendirilmesi üzerine uluslararası ürolojik patoloji konsensüs toplantısında (ISUP) gleason skora göre yeni bir derecelendirme sistemi sunulmuştur (31). ISUP a göre prostatik adenokarsinomlar gleason skor toplamına göre 5

derece ve grubu ayrılmış olup bu sınıflamada Gleason skor 6 ya kadar olanlar grup 1, Gleason skor 3+4=7 grup 2, Gleason skor 4+3=7 grup 3, Gleason skor 8 grup 4, Gleason skor 9-10 grup 5 şeklinde derecelendirilmiştir. Bu 5 grupta operasyon sonrası 5 yıllık sağ kalım oranları yaklaşık sırasıyla % 96, %88, %63, %48, %26 civarındadır. Bu sistemin en büyük avantajı oldukça düşük malignite potansiyeli olan, operasyon sonrası 5 yıllık sağ kalım süreleri % 96 oranıyla oldukça yüksek olan ve nerdeyse hiç metastaz yapmayan, uygun hastada aktif izleme takip edilebilecek olan, Gleason's skor 10 üzerinden 6 olan grubun ISUP derecelendirmede 5 üzerinden derece 1 olarak tanımlanmasıdır (31).

Bu çalışmada tespit edilen vakalardan Gleason' skor 8 ve ISUP a göre grup 4 olan ve tümör volümü %5 in üstünde olan 2 olguya radikal prostatektomi uygulandı. Bu hastaların ameliyat materyallerinde de prostatik adenokarsinom, Gleason' skor 4+4 tespit edildi. Tümör derecesi ve tümör volümü düşük olan diğer hastalar PSA ve klinik aktif izleme takibe alındı.

Klinik takibe alınan vakaların en eskisi yaklaşık 5 yıllık takipli Gleason's skor 3+3 olan hasta olup, olgularda PSA seviyelerinde belirgin bir yükselme olmadığı görüldü. Hastaların belirli periyodlarla PSA takibi ve klinik takiple aktif izlemleri devam etmektedir.

Klinik ön tanısı BPH olan TURP materyallerinde rastlantısal kanser saptanabileceğinden; kanser tanısını atlama ve tümör volümünü doğru hesaplamak için materyalin tamamı takibe alınmalı, özellikle küçük asiner yapıların bulunduğu alanlarda, atrofi-malignensi ayırımı açısından, bazal tabakayı gösteren P63 ve HMWCK gibi immunohistokimyasal markerlarla birlikte dikkatli bir şekilde değerlendirme yapılmalıdır (32).

Sonuç olarak; TURP materyallerinin tamamının takibe alınarak incelenmesi, kanser şüphesi içeren küçük asiner yapıların varlığında immunohistokimyasal markerlarla birlikte değerlendirmenin tanısal hata riskini azaltacağı ve tümör volümünün doğru hesaplanmasına katkı sağlayacağı belirtildi.

Kaynaklar

- Merrimen JL, Evans AJ, Srigley JR. Preneoplasia in the prostate gland with emphasis on high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Pathology* 2013; 45: 251-263.
- Seo HK, Chung MK, Ryu SB, Lee KH. Detection rate of prostate cancer according to prostate-specific antigen and digital rectal examination in Korean men: A nationwide multicenter study. *Urology* 2007; 70: 1109-1112.
- Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology* 2012; 60: 59-74.
- Netsch C, Engbert A, Bach T, Gross AJ. Long-term outcome following Thulium VapoEnucleation of the prostate. *World J Urol* 2014; 32: 1551-1558.
- Gross AJ, Netsch C, Knipper S, Hölzel J, Bach T. Complications and early postoperative outcome in 1080 Patients after thulium vapoenucleation of the prostate: results at a single institution. *Euro Urol* 2013; 63: 859-867.
- Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM, Finne P. Prostatespecific antigen. *Semin Cancer Biol* 1999; 9: 83-93.
- Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, et al. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/mL. *J Urol* 2003; 170: 2181-2185.
- Naya Y, Fritsche HA, Bhadkamkar VA, et al. Evaluation of precursor prostate-specific antigen isoform ratios in the detection of prostate cancer. *Urol Oncol* 2005; 23: 16-21.
- Mikolajczyk SD, Catalona WJ, Evans CL, et al. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. *Clin Chem* 2004; 50: 1017-1025.
- Myrtle J, Ivor L. Measurement of PSA in serum by two immunometric methods (Hybritech Tandem-R/Tandem-E PSA). In: Catalona WJ, (Edition). *Clinical Aspects of Prostate Cancer*, New York: Elsevier; 1989: 161.
- Seaman E, Whang M, Olsson CA, et al. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 653-663.
- Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, et al. Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology* 1994; 43: 44-52.
- Aso Y, Homma Y. Clinical Research Criteria for Evaluating Efficacy of Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia. *Br J Urol* 1995; 76: 69-73.
- Fawzy A, Braun K, Lewis GP, Gaffney M, Ice K. Norma Dias for the Multicenter Study Group: Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: A multicenter study. *J Urol* 1995; 154:105-109.
- Tutrone RF, Ball RA, Ornitz DM, Leder P, Richie JP. Benign prostatic hyperplasia in a transgenic mouse: A new hormonally sensitive investigatory model. *J Urol* 1993;149: 633-639.
- Tammela TJ, Kontturi MJ. Urodynamic effects of finasteride in the treatment of bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1993; 149: 342-344.
- Matzkin H, Chen J, Levvysohn O, Braf Z. Treatment of benign prostatic hyperplasi by a long acting gonadotropin releasing hormone anaioque: 1 year experience. *J Urol* 1991; 145: 309-312.
- Mc Clennan BL. Diagnostic imaging evaluation of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1991; 17: 517.
- Chute CG, Panser LA, Girman CG. The prevalance of prostatism: A population based survey of urinary symptoms. *J Urol* 1993; 150: 85-89.
- John Mc Neal. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 477-486.
- Narayan P. Neoplasms of the Prostate Gland. In: Tanagho EA, McAninch JW, (Editors). *Smith's General*

- Urology. 14th Edition, California: Prentice-Hall Int Inc, 1995: 392-433.
22. Isaacs JT. Etiology of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1994; 25: 6-9.
 23. Algaba F. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1994; 25: 3-5.
 24. Feneley MR, Puddefoot JR, Xia S, et al. Zonal biochemical and morphological characteristics in BPH. *Br J Urol* 1995; 75: 608-613.
 25. Bostwick D, Cheng L. Neoplasms of the prostate. In: Bostwick D, (Editor). *Urologic Surgical Pathology*. 2nd Edition, Portland: Mosby Elsevier, 2008: 410-413.
 26. Aus G, Damber J, Khatami A, et al. Individualized Screening Interval for Prostate Cancer Based on Prostate-Specific Antigen Level: Results of a Prospective, Randomized, Population-Based Study. *Arch Intern*.
 27. Perera M, Lawrentschuk N, Perera N, Bolton D, Clouston D. Incidental prostate cancer in transurethral resection of prostate specimens in men aged up to 65 years. *Prostate Int*. 2016; 4: 11-14.
 28. Ram D, Rajappa SK, Rawal S, et al. Clinical significance of incidental prostatic carcinoma on radical cystectomy histology specimens: A clinicopathological and survival analysis. *Indian J Surg Oncol*. 2018; 9: 192-198.
 29. Merrill RM, Wiggins CL. Incidental detection of population-based prostate cancer incidence rates through transurethral resection of the prostate. *Urol Oncol* 2002; 7: 213-219.
 30. Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 10th Edition, China: Mosby, 2011.
 31. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A contemporary prostate cancer grading system: A validated alternative to the gleason score. *European Urology* 2016; 69: 428-435.
 32. Mai KT, Ahmed I, Robertson SJ, et al. Immunocytochemical study of urine cytological preparations from secondary prostatic adenocarcinoma involving the urinary bladder. *Diagn Cytopathol* 2008; 36: 715-720.