

Mesaneenin “nested” varyant ürotelyal karsinomu: Olgu sunumu*

*Nested variant urothelial carcinoma of the bladder: A case report**

Esin Yıldız¹ Hatice Özer¹ Gökhan Gökçe²

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas

¹ Patoloji Anabilim Dalı ² Üroloji Anabilim Dalı

Özet

Giriş/Amaç: Urothelial karsinomun “nested” varyantı az görülen, fakat agresiv davranışı ile önemli bir mesane neoplazmidir. Burada, bu tümörün klinik ve histopatolojik özelliklerini içeren ek bir olgu tanımlanmaktadır.

Olgu sunumu: Altmış yaşında, gros hematürlü erkek hasta sunuldu. Tümör, histolojik olarak mukozal tabaka tutulumu olmaksızın lamina propriayı ve bazen daha derin tabakaları infiltre eden ürotelyal karsinom hücrelerinin düzensiz yuvaları ve küçük tubulleri ile karakterize idi. Tümör hücrelerinin birçoğu yalnızca hafif derecede atipikti fakat, dikkatli bir gözlem, hücrel atipinin derecesinin invazyonun derinliği ile paralel olmaya eğilimli olan, en azından bazı önemli derecede anaplastik hücreleri gösterdi. Tümör, başlangıçtaki kapiller hemanjiomu andıran benign vasküler bir lezyona benzemesine karşın, agresiv olmaya eğilimli idi.

Sonuç: Başlangıçta benign bir lezyona benzeyen, bu karsinom süregen ve agresiv olmaya eğilimlidir. Az görülmesine karşın, bir mesane lezyonunda, bu karsinom ayırıcı tanıda önemlidir. Benign lezyonlardan bu karsinom ayırmada anahtar bulgu, yapısal özellikleridir.

Anahtar sözcükler: Mesane, ürotelyal karsinom, “nested” varyant, ayırıcı tanı, prognosis

* XVI. Ulusal Patoloji Kongresi’nde sunulmuştur (29-31 Mayıs 2003 Konya-Türkiye).

Summary

Introduction/Purpose: The nested variant of urothelial carcinoma is relatively rare but important bladder neoplasm with aggressive behaviour. We describe here an additional case of this tumor, including its clinical and histopathologic features.

Case report: A 60-year-old male presented with gross hematuria. The tumor was histologically characterized by irregular nests and small tubules of urothelial carcinoma cells infiltrating the lamina propria and deeper layers without involvement of the mucosal layer. Many of the tumor cells were only slightly atypical but careful examination revealed at least some significantly anaplastic cells, the degree of cellular atypia tending to parallel the depth of invasion. The tumor tended to be aggressive despite the initial impression of a benign vascular lesion resembling a capillary hemangioma.

Conclusion: Despite the initial impression of a benign lesion, these carcinomas tend to be persistent and aggressive. Although seldom observed, this carcinoma should be kept in mind in the differential diagnosis in a bladder lesion. The key feature to distinguishing this cancer from benign processes is careful attention to architectural features.

Key words: Bladder, urothelial carcinoma, nested variant, differential diagnosis, prognosis

* Presented in the XVI. National Congress of Pathology (29-31 May 2003 Konya-Turkey).

Ürotelyal karsinomun bazı varyantları histolojik olarak benign görünümlüdür. Bu varyantlar, Brunn yuvalarının hiperplazisi, sistitis kistika, sistitis glandularis ve nefrojenik metaplazi gibi bazı benign lezyonlara benzediği için tanı güçlüklerine neden olabilmektedir. Bunlar

içerisinde en önemlileri ilk kez 1992 yılında tanımlanmış olan “nested” varyant ürotelyal karsinom (NV-ÜK) ve mikrokistik ürotelyal karsinomdur (1-4). Bugüne dek en az 56 olgu NV-ÜK olarak bildirilmiştir (5-7). Bu karsinom ile ilgili, yüzeysel biyopsilerdeki benign görünümü

nedeniyle, tanıda biyopsinin derin olmasının gerekliliğidir (2,4). Bu çalışmanın amacı, az görülmesi ve ilginç klinik, sitolojik ve morfolojik özellikleri nedeniyle agresiv seyirli NV-ÜK'lu bir olguyu sunmak ve histo-patolojik ayırıcı tanı özelliklerini vurgulamaktır.

Olgu sunumu

Altmış yaşında erkek hasta. Üç ay önce bir kez olan ağrısız, pıhtısız gros hematüri, 1 yıldır disüri, pollaküri, noktüri, prostatizm ve rektumda dolgunluk yakınmaları ile Üroloji Polikliniğine başvurdu. Sigara içme alışkanlığı, 35 yıldır 1,5 paket/gün vardı. Sistemik bakı, rutin kan, idrar, biyokimya incelemeleri özellik göstermedi. Göğüs ve abdominal direkt grafileri de normaldi. Genital bakıda sol varikosel vardı. Hastada prostat hiperplazisi düşünlüdü. İntravenöz pyelografide (IVP), sağ böbrek hidronefrotik, nonfonksiyone görünümde olup, mesanede inferior ve sağ yan duvarda dolum defekti saptandı. Bilgisayarlı tomografi, sağda daha belirgin olmak üzere tüm mesane duvarlarında kalınlaşma gösterdi. Üriner sitolojik incelemelerde atipik hücre görülmedi. Sistoskopide, mesane mukozası kaba, ödemli görünümde olup yer yer düzensiz eritematöz alanlar içermekteydi. Sağ ve sol üreter girişi ileri derecede daralmıştı.

Sağ duvardan alınan biyopsi örneklerinde ışık mikroskopik incelemede, yüzeyde yer yer dökülmüş yer yer ise 2-4 sıralı ürotelyum vardı. Epitel altında ileri derecede ödemli, tek tek seyrek olarak izlenen ve fokal agregatlar oluşturan lenfosit ve plazma hücreleri içeren bağ dokusu stromada irili-ufaklı bir bölümü hiperemik çok sayıda kapiller damarlar, bu damarlar arasında ve damarların hemen devamında yer alan 3-7 hücreden oluşan, yaklaşık 1,5-3 lenfosit büyüklüğünde, veziküle nükleuslu, dar sitoplazmalı, oval yuvarlak şekilli, uniform görünümlü, bazılarının merkezinde kapiller damar izlenimi verecek şekilde yarıklar ve mikrokistler bulunan hücre yuvaları görüldü (Resim 1-2). Bu hücre yuvaları, ödemli yangılı stroma ile birlikte daha derindeki ince ve kalın düz kas lifi demetleri arasında da bulunmaktaydı (Resim 3). Bu şekli ile özellikle yüzeyde ve küçük büyütmelelerde, lezyon kapiller hemanjiomu andırmaktaydı. Büyük büyütmelelerdeki incelemelerde, fokal iri-hiperkromatik nükleuslu, pleomorfik atipik hücre kümeleri görüldü. Yapılan immün dokükimyasal boyama ile bu hücrelerde pansitokeratin ile sitoplazmik pozitif (Resim 4), Faktör 8, CD34, vimentin, PSA, S-100, kromogranin ve NSE ile negatif reaksiyon görüldü. Stromadaki kapiller damar endotel hücrelerinin Faktör 8 ve CD34 ile pozitif sito-

plazmik reaksiyon vermesi ile, tümöral hücreler ve kapiller damarlar net olarak ayırd edilebildi. Bu bulgularla, kas invazyonu gösteren "yüksek dereceli ürotelyal karsinom" tanısı ile hasta operasyona alındı. Bir pelvik ve bir obturator lenf bezinde, "frozen"da malign tümör metastazı görüldü. Gönderilen diğer lenf bezlerinde reaktif hiperplazi vardı, metastaz görülmedi.

Metastaz bulunan lenf bezlerinin parafin kesitlerinde ise iri hiperkromatik nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı, pleomorfik, birbirleriyle sinsityum oluşturan atipik epitelyal hücre gruplarının sinüsleri doldurduğu dikkati çekti (Resim 5).

Hastada obstruktif semptomlar ve prostatizm yakınmalarının da bulunması nedeniyle, lenf nodu diseksiyonu ve radikal sistoprostatektomi yapıldı. Mesane mukozası kabalaşmış, lümeni daralmıştı. Sağ ve sol üreter girişleri görülemedi. Özellikle mesane sağ yarıda daha belirgin olmak üzere, mesane duvarı 2.5 cm ye kadar kalınlaşmış ve ileri derecede sertleşmişti. Prostat ise elastik kıvamlıydı. Mesanenin tüm bölgelerinden alınan kesitlerde önceki biopsidekine benzer, 3-5 tümöral hücreden oluşan yuvalar, ödemli, kronik yangılı stroma ile birlikte tüm duvara ve mesane çevresi fibroadipöz fokuya infiltrate tümör görüldü. Yüzey epitelini fokal yüzeyel erozyonlar dışında sağladı. Derindeki hücreler bir lenfositin 4-6 katı büyüklükte, daha hiperkromatik nükleuslu, geniş ancak sınırları belirgin olmayan sitoplazmalı ve orta derecede pleomorfik idi (Resim 6). Lenf düğümü diseksiyon materyalinden, diseke edilen tüm lenf düğümlerinde reaktif hiperplazi vardı. Prostatik üretra epitelini altında da benzer malign tümör infiltrasyonu izlendi. Prostatın diğer bölümlerine ait kesitlerde nodüler hiperplazi görüldü. Veziküle seminalisler ve duktus deferenslerde invazyon yoktu. Bu bulgular ile "yüksek dereceli ürotelyal karsinom" "nested varyant" olarak kabul edildi. Hasta post-operatif 20. gün taburcu edildi. İki ay sonra eksitus olduğu öğrenildi.

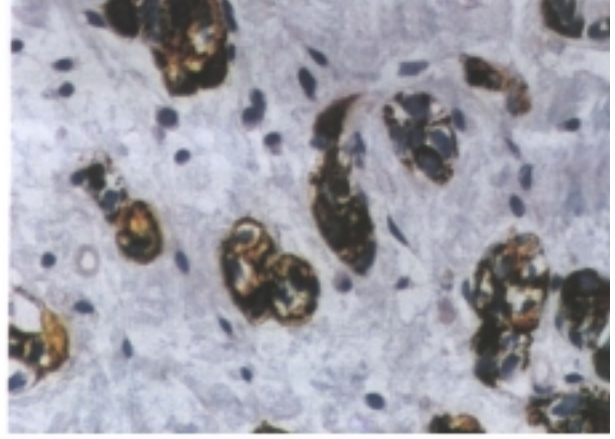
Tartışma

Nisbeten benign görünümlü ürotelyal hücrelerin küçük kümelerinden oluşan NV-ÜK, ÜK'un agresif davranışlı bir varyantıdır (1). Tatsura ve ark. larına göre, 2001 yılına kadar en az 26 olgu bulunmaktadır (5). Holmang ve ark. ise 2001 yılı itibari ile kendi 10 olguları ile birlikte toplam 46 olgu olduğunu bildirmektedirler (8). Sonraki iki yılda ise 10 olgu daha bildirilmiştir (6,7).

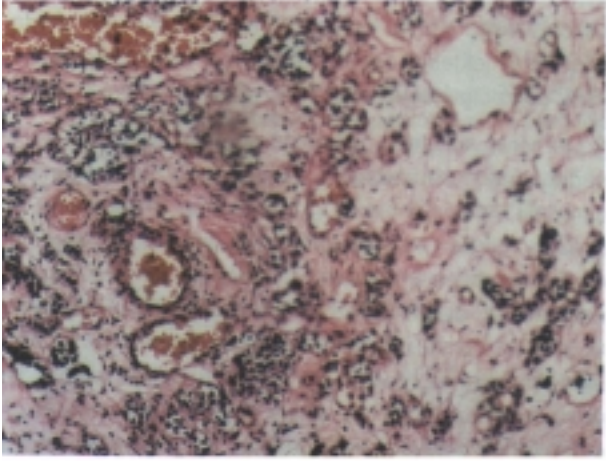
Tanı anında ortalama yaş 68.7 (45-97 yaş arası) (5) olup, olguların büyük bir bölümü erkektir (5,9). En sık görülen semptom hematüri olup, ikinci en sık semptom hidronefrozdur (2,5). Olgu 60 yaşında erkek hasta olup,



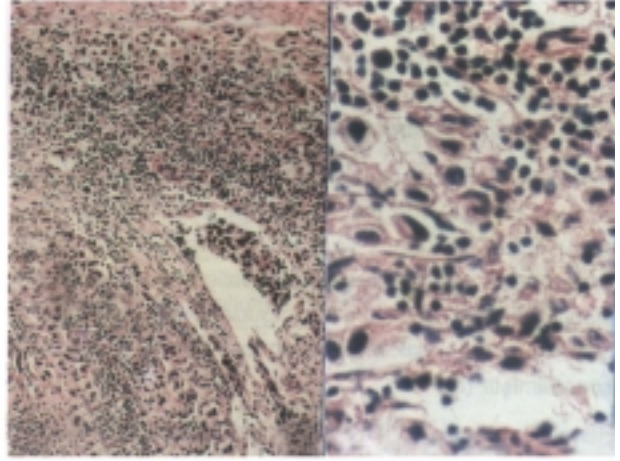
Resim 1. Sistoskopik biyopside tümörün genel görünümü. Kronik yangıllı, ödemli stroma, mikrokistler ve küçük hücre yuvaları (H+E, X30).



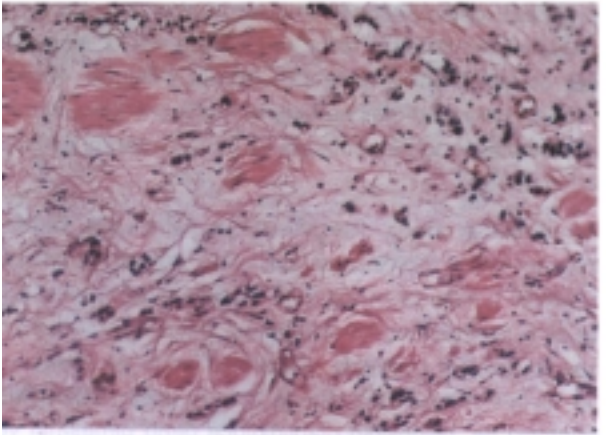
Resim 4. Tümöral hücrelerde sitoplazmik pansitokeratin pozitifliği (ABP, X300).



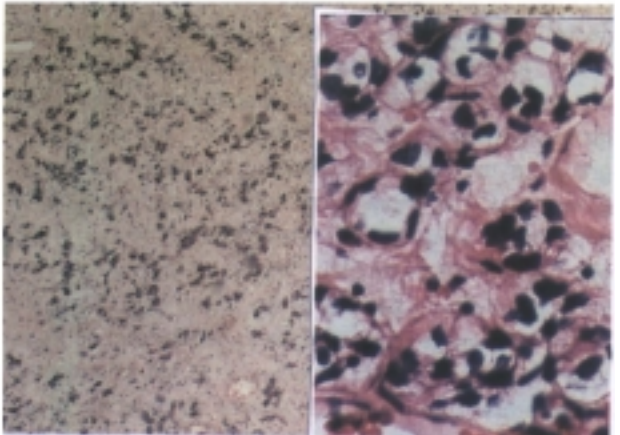
Resim 2. Daha büyük büyütmede tümöral hücrelerin oluşturduğu mikrokistler ve küçük hücre yuvaları (H+E, X75).



Resim 5. Pelvis lenf bezinde tek tek ve küçük hücre kümelerinden oluşan tümör metastazı (H+E, X75). Diğer yarıda, metastatik tümör hücrelerinin daha büyük büyütmedeki görünümü (H+E, X150).



Resim 3. Sistoskopik biyopside, derinde düz kas lifleri arasında tümöral hücreler (H+E, X75).



Resim 6. Mesane duvarında tümör infiltrasyonu (H+E, X30). Diğer resimde, derindeki pleomorfik tümöral hücrelerin büyük büyütmedeki görünümü (H+E, X300).

hematüri, miksiyon güçlükleri ve tek taraflı hidronefrotik, non-fonksiyone böbreği vardı.

NV-ÜK için major bölge periüreteral orifis olmasına karşın sunulan olguda hemen tüm mesane duvarı, bilateral periüreteral orifisler ve prostatik üretra, Tatsura ve ark. larının sunduğu olgudakine benzer diffüz şekilde tutulmuştu (5). Ayrıca tümörün, küçük submukozal bir kabarıklık, eritemli bir yama/plak, küçük, non-papiller, non-sesil bir lezyon, hafifçe yüksek ve sert tümör ve geniş tabanlı bir tümör şeklinde olabileceği de bildirilmektedir (9).

İdrar sitolojisinde, orta büyüklükte, yuvarlak ya da poligonal, yoğun ve hafif derecede granüler bazofilik sitoplazmalı, hücre sınırları belirgin hücreler görülebilir. Nükleus/sitoplazma oranı artmıştır, nükleer membranlar düzensiz konturludur, nükleuslar bazen belirgin nükleollüdür ve kaba kromatin içerir. Bu bulgular NV-ÜK yönünde uyarıcıdır, ancak tanı sistoskopi ve histolojik inceleme sonrasında olanaklıdır (6). Tatsura ve ark. ları ise olgularında, bu makaledeki olguya benzer şekilde normal idrar sitolojisi olduğunu bildirmektedir (5).

Histolojik olarak, mesanenin kas tabakasını içermeyen yüzeysel biyopsilerde lezyon benign görünümlüdür. Mukozal epiteli dökülmüş ve submukozanın da ileri derecede ödemli olduğu yüzeysel biyopsilerde tanı olanaksız olabilir (2,5,7,9). Nitekim bir olguda, benzer bir güçlük nedeniyle tanı ancak mesanenin total tabaka biyopsisi ile konabilmiştir (5).

Histolojik olarak, NV-ÜK Brunn yuvaları, sistitis glandularis, inverted papillom, primer ve prostatik adenokarsinom, nefrojenik metaplazi ve paragangliomdan ayırt edilmelidir (1,2,5,11-13). Sunulan olguda, başlangıçtaki endoskopik biyopsinin benign izlenimi veren histolojik görünümü nedeniyle öncelikle bir "prostatik adenokarsinom" invazyonu olabileceği düşünüldü. Bir yandan da lezyon stromasının ödemli ve yangılı oluşu, lobulasyonlar göstermesi ile, "kapiller hemanjiom" ya da "pyojenik granülom" izlenimi alındı. Ancak, hücrelerin fokal atipi göstermesi, kas invaziv olması ve doku derinliklerinde anaplazinin belirginleşmesi nedeniyle primer bir malignite olasılığı da düşünüldü. İmmün dokü kimyasal incelemede hücrelerin pansitokeratin pozitif olup, Vimentin, CD34, PSA ve genel nöroendokrin belirleyiciler ile negatif reaksiyon göstermesi sonucunda ÜK tanısına ulaşıldı. Sistektomide tüm duvarlarda, kubbe ve trigonda yaygın tümör izlendi. Ayrıca doku derinliğinde ve lenf bezi metastazlarında giderek artan belirgin anaplazi, prognosun agresif olması ve kısa sürede hastayı eksitusa

götürmesi, lezyonun yüzeyseldeki benign görünüşüne karşın yüksek dereceli bir ÜK olduğunu destekledi. Nitekim lezyonun ayırıcı tanısında PSA, genel nöroendokrin belirleyiciler, pansitokeratin, S-100, vimentin ve desmin ile immün dokü kimyasal inceleminin önemi diğer araştırmacılar tarafından da vurgulanmaktadır (5,10). Tümör lamina propriayı aşmayan daha yüzeysel lezyonlar olan Brunn yuvaları, sistitis glandularis ve genelde yüzeysel olması ile, iyi sınırlı bir lezyon olan nefrojenik metaplaziden ise derin invaziv olması ile ayırd edildi (1,3,4).

Mikrokistik ürotelyal karsinom ise, "nested" varyant gibi hücresel olarak benign, derin invaziv ve agresif davranışlı bir tümördür (3,4). Ancak, geniş alanlarda yüzeysel ülserasyon göstermesi, kistlerin büyük çaplı olup, tümörün büyük bölümünü oluşturması, kist lümenlerinde ve intrasitoplazmik müsin içermesi ile "nested" varyantdan ayrılmaktadır (3,4). "Nested" varyant ise bazen, bu olguda da olduğu gibi az oranlarda mikrokistik şekilli alanlar gösterebilmektedir, ancak ülserasyon ve müsin sekresyonu çoğu olguda yoktur (2,4,5,7,8).

Bu tümörün sağaltımı, ÜK'unkine benzer. Tümörün evresi önemlidir. Kas invazyonu ve metastaz olmayan erken evredeki olgularda tümörün transüretral rezeksiyonu ve takiben intrakaviter kemoterapi uygulanır. Kas invazyonu olanlarda sistektomi yapılır. Peritoneal ve uzak organ metastazları olanlarda ise sistemik kemoterapi uygulanır (2,9). Tatsura ve ark. mesane çevresine infiltre tümörü olan olgularında, kronik böbrek yetmezliği nedeni ile dozu %25 azaltarak üç siklus biçiminde metotreksad, etoposid ve sisplatin uyguladıktan 1 yıl sonra hastanın genel durumunun aynı olması nedeniyle, bu tedaviyi nisbeten etkili olarak değerlendirdiler (5). Operasyon şansı olamayan, çevreye invaziv ve metastatik ileri evre tümörlerde radyoterapi de uygulanabilmektedir. Örneğin metastatik tümürlü bir hasta, radyoterapiden 17 ay sonra sağ olarak bildirilmektedir (2). Sunulan olguda, radikal sistektomi uygulanmasına karşın, hasta çok kısa sürede eksitus olduğu için kemoterapi ya da radyoterapi olanağı bulunamadı.

Sonuç olarak az da olsa NV-ÜK'un sistoskopik, morfolojik ve klinik özelliklerinin bilinmesi agresif seyirli bu tümörün tanısında büyük önem taşımaktadır. Özellikle de idrar sitolojisi negatif olduğunda, sistoskopik inceleme belirgin papiller bir tümör göstermediğinde ve endoskopik biyopsi yüzeysel olduğunda tanının gecikebileceğinin bilinmesi de, biyopsinin olabildiğince derin olmasının ve ışık mikroskopik inceleminin büyük büyütmede titizlikle yapılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

1. Grignon DJ. Neoplasms of the urinary bladder. In: Bostwick DG, Eble JN, eds. Urologic Surgical Pathology. New York: Mosby, 1997: 215-306.
2. Murphy WM, Deana DG. The nested variant of transitional cell carcinoma: A neoplasm resembling proliferation of Brun's Nests. Mod Pathol 1992; 5: 240-43.
3. Young RH, Zukerberg LR. Microcystic transitional cell carcinomas of the urinary bladder. A report of four cases. Am J Clin Pathol 1991; 96: 635-9.
4. Leroy X, Leteurtre E, De la Taille A, Augusto D et al. Microcystic transitional cell carcinoma. A report of 2 cases arising in the renal pelvis. Arch Pathol Lab Med 2002; 126: 859-61.
5. Tatsura H, Ogawa K, Sakata T, Okamura T. A nested variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a case report. Jpn J Clin Oncol 2001; 31: 287-9.
6. Cardillo M, Reuter VE, Lin O. Cytologic features of the nested variant of urothelial carcinoma: a study of seven cases. Cancer 2003; 99: 23-7.
7. Liedberg F, Chebil G, Davidsson T, Gadaleanu V et al. The nested variant of urothelial carcinoma: a rare but important bladder neoplasm with aggressive behaviour. Three case reports and a review of the literature. Urol Oncol 2003; 21: 7-9.
8. Holmang S, Johansson SL. The nested variant of transitional cell carcinoma: a rare neoplasm with poor prognosis. Scand J Urol Nephrol 2001; 35: 102-5.
9. Drew PA, Furman J, Civantos F, Murphy WM. The nested variant of transitional cell carcinoma: an aggressive neoplasm with innocuous histology. Mod Pathol 1996; 9: 989-94.
10. Özdemir BH, Özdemir G, Sertçelik A. The nested variant of the transitional cell bladder carcinoma: a case report and review of the literature. Int J Urol Nephrol 2000; 32: 257-8.
11. Young RH, Oliva E. Transitional cell carcinomas of the urinary bladder that may be underdiagnosed. A report of four invasive cases exemplifying the homology between neoplastic and non-neoplastic transitional cell lesions. Am J Surg Pathol 1996; 20(12): 1448-54.
12. Allan CH, Epstein JI. Nephrogenic adenoma of prostate adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 2001; 25: 802-8.
13. Cheng L, Chevillat JC, Sebo TJ, Bostwick DG. Atypical nephrogenic metaplasia of the urinary tract. A precursor lesion? Cancer 2000; 88: 853-61.

Yazışma adresi:

Dr. Esin YILDIZ
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
Kampüs 58140/Sivas
Tel (İş) : 0 346 2191300 / 2257
Cep Tel: 0 542 6402239
Fax :
e-posta : eyildiz@cumhuriyet.edu.tr