

Mesanein Mikropapiller Tip Değişici Epitel Hücreli Karsinomu Klinik, Histolojik ve İmmünohistokimyasal Özellikler: Olgu Sunumu

Aptullah Haholu¹, Özgür Ekinci¹, Ferhat Ateş², Nuri Yiğit¹,
Kadir Baykal², Hüseyin Baloğlu¹

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, ¹Patoloji Servisi, ²Üroloji Servisi, İstanbul

ÖZET

Mesanein mikropapiller tip değişici epitel hücreli karsinomu klinik, histolojik ve immünohistokimyasal özellikler: Olgu sunumu

İnvaziv ürotelyal karsinomanın mikropapiller varyantı az görülen agresif bir tümördür. Bu çalışmada mikropapiller karsinoma saptanan bir olgu, histopatolojik ve immünohistokimyasal özellikleri ile sunulmaktadır. Kırkdokuz yaşında erkek hasta 1998 yılında hematurisi yakınması ile başvurdu ve sistoskopik inceleme sonrası tümörün transüretral rezeksiyonu ile yüksek dereceli mesane karsinomu saptandı. Transüretral rezeksiyon ve idameli intravezikal BCG tedavisi sonrası tümör defalarca nüks etti. Tedaviye rağmen nükseden hastada, transüretral rezeksiyon ile invazif ürotelyal karsinoma tanısı konularak radikal sistoprostatektomi uygulandı. Histopatolojik ve immünohistokimyasal yöntemlerle tümör dokusu incelendi. Makroskopik incelemede mesane sol yan duvarından başlayıp trigonu ve sağ yan duvarın büyük bir kısmını tutan 3,2x2,7 cm boyutlarında ülser lezyon izlendi. Histopatolojik incelemede mikropapiller yapılardan oluşan, derin kas tabakasına kadar invazyon gösteren karsinoma saptandı. Diseke edilen lenf nodlarının birinde metastatik tümör saptandı. Mikropapiller yapıdaki alanlarda, adenokarsinom benzeri alanlarda ve metastatik lenf nodunda immünohistokimyasal inceleme ile Sitokeratin 7, Sitokeratin 20, epitelial membran antijen (EMA), karsinoembriyonik antijen (CEA) ve CD 15 (Leu M1) ekspresyonları araştırıldı. EMA ve sitokeratin 7 ekspresyonu tüm alanlarda pozitif olarak saptandı. İnvazif ürotelyal karsinomanın mikropapiller varyantı oldukça az görülen agresif bir tümördür. Tümörün tanısını kolaylaştıracak klinik, radyolojik, histopatolojik ve immünohistokimyasal özellikleri vardır. Tümörün erken tanınması hasta sağ kalımına katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Mesane, karsinoma, mikropapiller

ABSTRACT

Micropapillary type transitional cell carcinoma of bladder clinical, histological and immunohistochemical properties: A case report

Micropapillary variant of invasive urothelial carcinoma is a rare and aggressive tumor of the urinary bladder. Its prompt diagnosis in biopsies may contribute to patient survival. A 49 years of male patient admitted to hospital with hematuria in 1998 and diagnosed as high grade urothelial tumor had been treated by transurethral resection of tumor after cystoscopic evaluation. The tumor recurred several times after transurethral resection (TUR) and maintenance intravesical BCG treatment. Despite treatment, tumor was recurred and diagnosed as invasive carcinoma by histopathological examination of transurethral resection of tumor. Consequently, the patient underwent radical cystoprostectomy. In gross examination of the bladder, an ulcerated lesion occupying left lateral wall, trigon and partly right lateral wall was seen. Adjacent to ulcerated area, there was a polyp. Histological examination of the samples from the tumor confirmed the initial pathologic diagnosis of urothelial carcinoma. Histologically tumor mostly composed of micropapillary structures. In some areas, adenocarcinoma-like pattern was recognizable. A metastatic lymph node showed micropapillary pattern involvement. The expression of cytokeratin 7 and 20, epithelial membrane antigen (EMA), Leu M1 and carcinoembryonic antigen (CEA) were investigated immunohistochemically. Immunostaining pattern was comparatively examined in two different areas and metastatic lymph node. EMA and cytokeratin 7 expressions was consistently positive in these areas. Cytokeratin 20 was negative. CEA was focally positive in the tumor but negative in the metastatic lymph node. Leu M1 expression was focally positive in micropapillary area in both bladder and metastatic lymph node, but adenocarcinoma-like pattern was negative. Micropapillary variant of invasive urothelial carcinoma is highly aggressive and rather rare. Although the morphologic features of the cells may appear as low grade origin, the tumor has an aggressive course. Early recognition of this variant may contribute to patient's survival. Histological examination and immunostaining pattern may be helpful in diagnosis.

Key words: Bladder, carcinoma, micropapillary

Bakırköy Tıp Dergisi 2011;7:156-160

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Ferhat Ateş
GATA Haydarpaşa Eğitim hastanesi, Üroloji Servisi, İstanbul

Telefon / Phone: +90-532-556-6339

Elektronik posta adresi / E-mail address: drferhatates@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 23 Nisan 2010 / April 23, 2010

Kabul tarihi / Date of acceptance: 28 Ekim 2010 / October 28, 2010

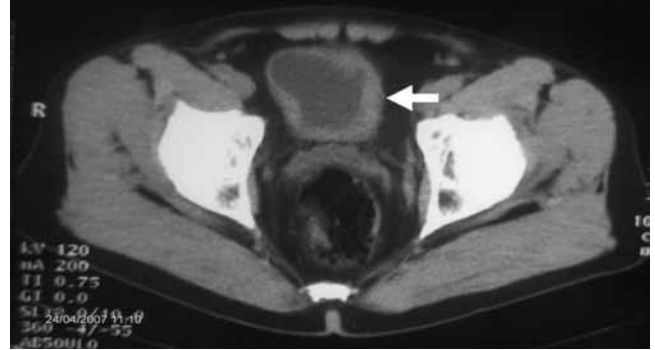
GİRİŞ

Mikropapiller tip mesane karsinomu ilk defa 1994 yılında tanımlanmış ender karşılaşılan bir tümördür. Bütün mesane karsinomlarının %0.7-1.5'ini meydana getirmektedirler (1). Histopatolojik incelemede tümörü, mikropapiller yapılar oluşturan atipik hücreler oluşturmaktadır. Bu tip mesane karsinomu patolojik özellikleri ve klinik seyri göz önüne alındığında agresif bir gidiş göstermektedir. Biz de mikropapiller tip mesane kanserli bir hastanın uzun takip sonucunu bildiriyoruz.

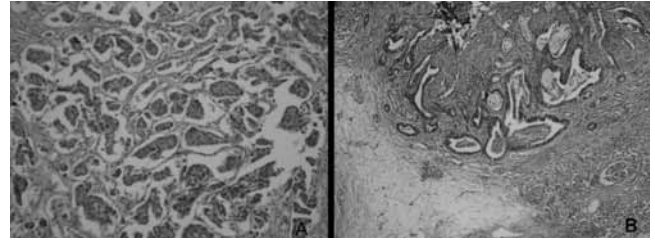
OLGU SUNUMU

Hematüri yakınması ile 1998 yılında üroloji polikliniğine müracaat eden hastaya sistoskopi sonrası mesane tümörü ön tanısı ile transüretral rezeksiyon (TUR-T) uygulandı. Histopatolojik inceleme sonucunda patolojik evresi pT1 olan ve Grade 3 mesane karsinomu olarak değerlendirilen hasta Bacillus Calmette Guérine (BCG) tedavisi uygulanmaya başlanarak takibe alındı. Hastanın takip sırasındaki sistoskopilerinde yapılan biyopsilerinde 4 kez pT1 yüksek dereceli nüks karsinoma ve insitu karsinom saptandı. Nükslere TUR-T yapıldı. Nüksler arasında BCG idame tedavisine devam edilen hastanın en son biyopsisinde de invaziv ürotelial karsinoma tanısı konuldu. Bu aşamada yapılan bilgisayarlı tomografi (BT)'de mesane duvarında kalınlaşma saptanmıştır (Resim 1). Bu bulgular üzerine hastaya 2007 yılında radikal sistoprostatektomi ve ileal mesane ameliyatı uygulandı. Patolojik inceleme sonucu; "invaziv ürotelyal karsinoma, mikropapiller tip, pT2, vasküler ve perinöral invazyon vardır, tümör trigon, sol yan duvar ve sağ yan duvarın bir kısmında mevcuttur, sol üreter orifisine tümör infiltrasyonu vardır, ürotelyal cerrahi sınırdaki tümör invazyonu yoktur, 30 adet lenf nodundan 29'unda tümör infiltrasyonu yoktur, reaktif hiperplazi, 1 lenf nodunda mikroskopik tümör infiltrasyonu saptandı" şeklinde rapor edildi. Radikal sistoprostatektomi materyalinin makroskopik olarak incelemesinde mesane sol yan duvardan başlayıp sağ yan duvara kadar uzanan ve sağ yan duvarında büyük bir bölümünü tutan 3.2x2.7 cm boyutlarında, çoğu alanda yüzeyi ülser ve kanamalı, ülser alanın trigona yakın bir kenarında polipoid yapı meydana getiren tümör görüldü. Tümörün değişik alanlarından alınan örneklerin histolojik olarak incelenmesinde muskularis propriaya kadar invazyon yapan tümör izlenmiştir (Resim 1). Tümörü çoğu alanda

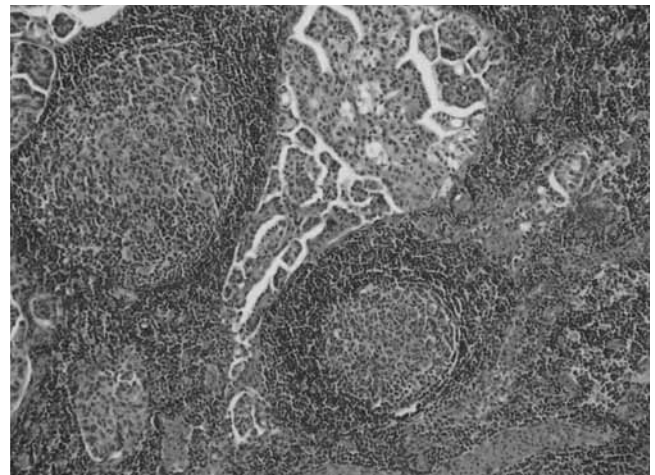
desmoplastik stroma içerisinde mikropapiller yapılar yapan atipik epitelial hücreler meydana getirmekteydi. Tümörde mikropapiller yapılar yanı sıra atipik glandlar da görüldü (Resim 2). Tümör sol obturatuvar bölgeden alınan bir lenf noduna metastaz yapmıştı (Resim 3). Bu histopatolojik bulgularla olgunun "İnvaziv ürotelial karsinoma, mikropapiller varyant" olabileceği düşünüldü ve bu tümörde daha önce tanımlanmış antijenik ekspresyonlar için immünohistokimyasal inceleme yapıldı. Bu amaçla



Resim 1: Pelvik BT'de mesane duvarı kalınlaşması izlenmektedir (ok)



Resim 2: Tümörün histopatolojik görünümü: A. Mikropapiller yapılarından oluşan tümör alanları (HE, x200) B. Atipik glandlardan oluşan adenokarsinoma benzeri tümör alanları (HE, x200)

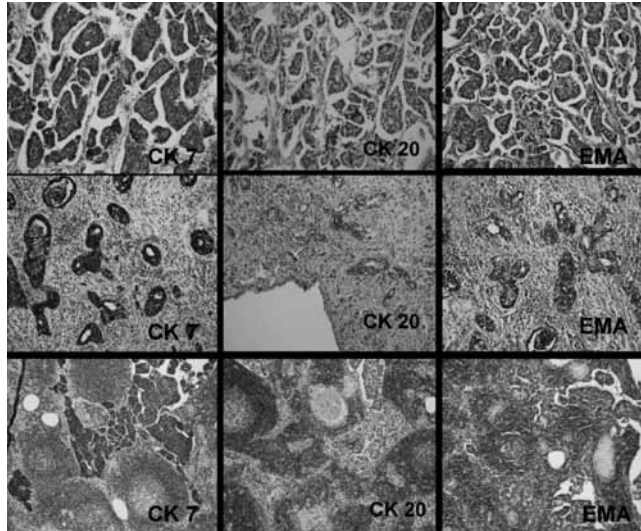


Resim 3: Lenf nodu metastazı (HE, x200)

Tablo 1: Tümörde immünohistokimyasal boyama ile saptanan ekspresyon paterni

	EMA	Sitokeratin 7	Sitokeratin 20	CEA
Mikropapiller alanlar	+	+	Fokal +	Fokal +
Adenokarsinom benzeri alanlar	+	+	Fokal +	Fokal +
Lenf nodu metastazı	+	+	-	-

EMA: Epitelial membran antijen, CEA: Karsinoembriyonik antijen



Resim 4: Mikropapiller alanların (üst sıra), adenokarsinom benzeri alanların (orta sıra) ve lenf nodu metastazının (alt sıra) bazı immünohistokimyasal boyamalarının karşılaştırılması

tümör hücrelerinde, epitelial membran antijen (EMA) (clone: GP1.4, dilüsyon 1:1000, Lab Vision Corp, Fremont CA, USA), sitokeratin 7 (clone: OV-TL 12/30, dilüsyon 1:100, Lab Vision Corp, Fremont CA, USA), sitokeratin 20 (clone: Ks20.8, dilüsyon 1:50, Lab Vision Corp, Fremont CA, USA), karsinoembriyonik antijen (CEA) (clone: COL-1, dilüsyon 1:50, Lab Vision Corp, Fremont CA, USA), CD 15 (Clone MMA same as Leu M1, dilüsyon 1:50, Lab Vision Corp, Fremont CA, USA) araştırıldı (Resim 4). Tümörün mikropapiller ve glandüler yapılar oluşturulan alanlarında ve metastatik lenf nodundaki tümör alanında saptanan boyanma paternleri Tablo 1’de verilmektedir. Postoperatif dönemde herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hastanın Mart 2008’de yapılan abdominal BT’de batın içerisinde solda rektus kası komşuluğunda 3 cm. çaplı kitle tespit edildi. Eksplozasyonda kitlenin sigmoid kolonu invaze ettiği görülerek Nisan 2008’de kitle eksizyonu ile birlikte parsiyel kolon rezeksiyonu ve loop kolostomi uygulandı. Patoloji malign epitelial tümör infiltrasyonu, tümör hücrelerinin pansitokeratin, sitokeratin 7 ve sitokeratin 20 pozitif boyandığı, morfolojik ve immünohistokimyasal boyanma-

lar sonucu invaziv ürotelyal karsinoma metastazı ile uyumlu bulundu. Kolon serozal yüzeyinde tümör infiltrasyonu saptandı. Hastaya bu bulgularla 6 kür Gemcitabin, Cisplatin kemoterapisi uygulandı. Kasım 2008’de sakroiliak eklem inferiorunda metastatik kitle lezyonu tespit edilen hastaya 3 kür Gemcitabin-Karboplatin tedavisi uygulandı. Buna rağmen hastalığı ilerleyen hastaya Gemcitabin-Paclitaxel tedavisi başlanıp, 2 kür verildi. Tedaviler sırasında genel durumu bozulan ve kürler boyunca toplam 8 ünite eritrosit suspansiyonu transfüzyonu uygulanan hastaya ağrıları nedeniyle narkotik analjezik tedavisi verildi. Lökositozu ve ateşi düşmeyen hasta antibiyotik tedavilerine yanıt vermedi ve genel durumu giderek bozularak Mayıs 2009 tarihinde kaybedildi.

TARTIřMA

Dünya sağlık örgütü (WHO)’nun 2004 yılı sınıflamasında papillom dışında ürotelyal tümörler düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal karsinom, düşük dereceli veya yüksek dereceli papiller karsinom olarak 3 ana grupta incelenmektedir (2). Mikropapiller mesane karsinomu invaziv ürotelyal karsinomanın farklı ve az rastlanan bir varyantı olup histolojik olarak overin seröz papiller karsinomuna benzemesi ilginçtir. Erkeklerde daha fazla görülen bu tümör 5-9. dekatlar arasında en sık görülmektedir ve ortalama yaş 66’dır. En sık karşılaşılan başlangıç yakınması ise hematüridir (2). Histolojik olarak, mikropapiller karsinoma hemen her zaman klasik ürotelyal karsinoma ile bazen de adenokarsinoma ile birlikte bulunur. Sunmakta olduğumuz olguda da daha önce klasik ürotelyal karsinoma saptanmış, operasyon materyalinde de adenokarsinoma alanları izlenmiştir. Olguların çoğunda olduğu gibi bizim olgumuzda da lenfatik invazyon görülmüştür. Hücrelerin mikroskopik özellikleri bazen düşük dereceli bir tümörü düşündürbilmesine karşın tümör agresif gidiş göstermektedir. İmmünohistokimyasal incelemede tümör hücrelerinin diffüz olarak EMA, sitokeratin 7 ve sitokeratin 20 ekspresyonu gösterdiği bildirilmektedir. Olguların bazılarında da CEA ekspresyo-

nu diffüz olarak saptanmıştır (2,3). Bizim olgumuzda ise mikropapiller alanlarda EMA ve sitokeratin 7'nin diffüz boyandığı ancak CEA'nın fokal olarak pozitif olduğu saptanmıştır. Sitokeratin 20 ise primer tümörde fokal olarak pozitif, metastatik odakta ise negatiftir. Daha önceki yayınlarda sitokeratin 20 ekspresyonunun diffüz olduğu gözlenmiş olmasına karşın, tümörün morfolojik bulguları ve klinik gidişi göz önüne alındığında, sunulan olguda sitokeratin 20 ekspresyonunun diffüz değil fokal olması mikropapiller karsinom tanısını dışlamayacağı düşüncesindeyiz. Çünkü tümör diferansiyasyonu ile antijen ekspresyonunda değişiklikler olabilmektedir (4). Yine değişik oranlarda ekspresyonu bildirilen belirteçlerden Leu M1 bizim olgumuzda mikropapiller alanlarda ve metastatik lenf nodunda fokal olarak pozitifdir (2,4). Mikropapiller tipte ürotelyal mesane karsinomunun agresif bir klinik gidiş gösterdiği daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (2,4). Ortaya çıktıklarında olguların %75'inin ileri evrede olduğu ve %75'inin lenfatik invazyon yaptığı bildirilmiştir. Lokal olarak normal mukoza altında lamina propriada ilerleyebilmekte ve üreterleri invaze edebilmektedir. Transizyonel hücreli morfoloji gösteren ürotelial tümörlerin aksine kitle oluşturmayıp duvarda diffüz kalınlaşmaya neden olurlar. Lenfatik tutulum nedeni ile çevrede lenfadenopatiler izlenebilir. Sunulan olguda da BT'de yaygın duvar kalınlaşması izlenmiştir. BT incelemede lenf nodlarında belirgin büyüme tanımlanmamasına karşın tümörde hem lenfatik invazyon hem de metastatik lenf nodu saptanmıştır. Tümör daha çok submukozal invazyonla seyrettiğinden ve mesane duvarına infiltrasyon gösterdiğinden, takip sistoskopilerinde normal mukozanın altında ilerleyen tümör fark edilemeyebilir. Bazen de daha önce saptanmış ürotelyal tümöre uygulanan tedavi ve işlemlere bağlı olarak ortaya çıkan şiddetli inflamasyon nedeni ile mukozada saptanan anormal değişiklikler nedeni ile cold-cup biyopsilerde mikropapiller yapılar görülemez ve tümörün tanısı gecikebilir. Eğer mikropapiller yapılar görülmüş ve tümörün tanısı histolojik olarak konmuşsa, takiplerde derin kas dokusuna invazyonu gösterecek şekilde biyopsi alınması önerilmektedir (5). Avrupa Üroloji Derneği'nin 2010 yılı kılavuzunda klasik tip mesane ürotelyal karsinomunun pT1 ve yüksek dereceli olanları için öncelikle re-TUR yapılması, evre ve dereceden emin olunduktan sonra intravezikal BCG tedavisi yapılması ve bunun da idameli şekilde yapılması önerilmektedir. Tüm T1 tümörlerde intravezikal tedavinin yetersizliğinde sistektomi opsiyondur. Sistektomide

gecikme progresyon ve kansere bağlı ölüm riskini artırır. Bizim olgumuzda da her pT1 yüksek dereceli tümör tanısında re-TUR yapılmıştır ancak hiçbirinde artık tümör bulunmamış, hepsi T0 olarak belirlenmiştir. Bu durum hakkında hasta bilgilendirilmiş, hastanın isteği ile idameli BCG tedavisine devam edilmiştir. BCG tedavisine yanıt-sızlık durumu ise tartışmalı olmakla birlikte, ilk 9 ayda tümör nüksü varsa bu tümörün invaziv tümöre dönüşme ve metastatik hastalıktan ölme şansı %30 civarında olduğu gösterilmiştir (6). Bu hastalarda intravezikal BCG tedavisinin ilk 3. ayındaki kontrolde nüks tümör saptanması progresyon açısından riski arttırmaktadır ve bu durumda erken sistektomi önerilmektedir (7). Bizim olgumuzda ise hiçbir nüks ilk 3 ayda görülmemiştir. Olgumuzun 9 yıllık takibinde dört kez nüks meydana gelmiş, bu nüksler arasında da en az 15 ay bulunduğundan nisbeten düşük riskli grupta olduğu değerlendirilmiş ve sistektomi ertelenmiştir. Daha fazla BCG tedavisi ile yanıt olguların %27-51 kadarında ve bilinemeyecek bir sürede görülebilmektedir (8,9). Bizim olgumuzda nüks olmasına rağmen BCG tedavisine devam edilmiş, progresyon oluncaya kadar beklenmiştir. Ancak olgumuzun mikropapiller tip TCCa tanısı konduktan sonraki hızlı progresyonu dikkat çekicidir. Mikropapiller tip ürotelyal karsinom, klasik tip ürotelyal karsinoma göre daha agresif seyir gösterebilmektedir. Yüzeysel mesane tümörlerinden pT1 yüksek dereceli olanlar için intravezikal tedavi mi yoksa radikal sistektomi mi sorusunun hala güncelliğini koruduğu günümüzde mikropapiller tip tümörlerde belki de erken sistektominin daha yararlı olabileceği düşünülebilir. Mikropapiller tipte mesane kanseri ile ilgili literatürde özellikle son yıllarda olgu sunumu ve derlemelerle birlikte hasta sayısı 100'e kadar varan seriler yayınlanmıştır. Bunlar arasında Kamat ve arkadaşları tarafından bildirilen "University of Texas MD Anderson Cancer Center" serisinde hastaların 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %54 ve %27 olarak bildirilmiş olup, erken radikal sistektomi önerilmektedir (10). Bu serinin dışında 20, 14 ve 11 vakadan oluşan farklı çalışmalar da bildirilmiştir (11,12,13). Bu çalışmalarda mikropapiller tipte mesane kanserinin sanılandan daha fazla olabileceği ve özellikle son yıllarda bu tanıların artmış olmasının geçmişte mikropapiller tipin fazla tanınmamasından kaynaklanabileceği de ifade edilmiştir (12,13). Sistektomi sonrası mikropapiller tip saptanan hastalar için ise erken kemoterapi yapılması düşünülebilir. Bu konuda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, mikropapiller tipte invaziv mesane karsinomu az rastlanan agresif bir tümördür. Birlikte düşünlüdüğünde tanıyı kolaylaştıran kendine özgü histolojik, klinik ve radyolojik özellikleri vardır. Sistoskopide ve BT gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerinde gözden kaç-

bilmesi mümkündür. Erken dönemde tanısı konduğunda yaşam süresine katkı sağlayabilecek tedavi yöntemleri uygulamak mümkün olabilir. Mesane karsinomlarının tanısında ve takibinde bu durumun göz önünde bulundurulması tavsiye edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Nishizawa K, Kobayashi T, Mitsumori K, Ide Y, Watanabe J, Ogura K. Micropapillary bladder cancer. *Int J Urol* 2005; 12: 506-508.
2. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon: IARC Press, 2004; p. 90-109.
3. Kuroda N, Tamura M, Ohara M, Hirouchi T, Mizuno K, Miyazaki E. Invasive micropapillary carcinoma of the urinary bladder: An immunohistochemical study of neoplastic and stromal cells. *Int J Urol* 2006; 13: 1015-1018.
4. Rosai J (Ed). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*, Philadelphia, Mosby 2004; p. 1329.
5. Vera J, Marigil M, García MD, Abascal M, Sanz JI. Micropapillary bladder carcinoma. *Virchows Arch* 2002; 441: 412-413.
6. Merz VW, Marth D, Kraft R, Ackermann DK, Zingg EJ, Studer UE. Analysis of early failures after intravesical instillation therapy with bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder. *Br J Urol* 1995; 75: 180-184.
7. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova J, Almenar S. The optimum timing of radical cystectomy for patients with recurrent high-risk superficial bladder tumour. *BJU Int* 2004; 94: 1258-1262.
8. Brake M, Loertzer H, Horsch R, Keller H. Recurrence and progression of stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder following intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 2000; 163: 1697-1701.
9. Pansadoro V, Emiliozzi P, Defidio L, et al. Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: long-term results. *J Urol* 1995; 154: 2054-2058.
10. Kamat AM, Dinney CP, Gee JR, et al. Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. *Cancer* 2007; 110: 62-67.
11. Johansson SL, Borghede G, Holmang S. Micropapillary bladder carcinoma: A clinicopathological study of 20 cases. *J Urol* 1999; 161: 1798-1802.
12. Alkibay T, Sözen S, Gürocak S, Iřık Gönül I, Poyraz A, Ure I. Micropapillary pattern in urothelial carcinoma: a clinicopathological analysis. *Urol Int* 2009; 83: 300-305.
13. Heudel P, El Karak F, Ismaili N, Droz JP, Flechon A. Micropapillary bladder cancer: a review of Léon Bérard Cancer Center experience. *BMC Urol* 2009; 9: 1-5.