Mesaneenin Tümör Benzeri Lezyonları

Tumor Like Lesions of the Bladder

Dr. Şeyda Erdoğan, Dr. Emine Kılıç Bağır

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Öz

Mesane tümörlerinin büyük bir kısmını ürotelyal karsinomların oluşturduğu bilinmektedir. Ancak mesanede kitleye neden olup maligniteyi taklit eden çeşitli non-neoplastik lezyonlar bulunmaktadır. Bu lezyonların klinik bulgu ve radyolojik özellikleri malignite ile karışabildiğinden, kesin tanı için patolojik inceleme gereklidir. Ürotelyal ve non-ürotelyal bu lezyonların histolojik özellikleri de maligniteyi taklit edebilir. Derlememizde, mesanenin sık görülen tümör benzeri lezyonlarının patolojik özellikleri özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Mesane, tümör benzeri lezyonlar, psödoneoplastik lezyonlar

Summary

It is well known that, the majority of the urinary bladder tumors are urothelial carcinomas. But a variety of non-neoplastic disorders which mimic malignancy can cause bladder masses. Imaging features and clinical symptoms of these lesions can be sometimes indistinguishable from malignancy and pathologic evaluation is required for the diagnosis. Unfortunately, these urothelial and non-urothelial lesions in the urinary bladder may closely mimic malignancy histologically. Here, we revealed the pathological features of the most common tumor-like lesions of the bladder.

Keywords: Bladder, tumor-like lesions, pseudo-neoplastic lesions

Giriş

Mesane tümörlerinin büyük bir kısmını ürotelyal karsinomlar (>%90) oluşturmaktadır. Bazı ürotelyal veya non-ürotelyal lezyonlar karsinomu taklit eder ve ayırıcı tanıda sorun yaratabilir (1). Klinik ve patolojik özellikleri ile tümöre benzeyen bu lezyonları ayırt etmek hastanın tedavi ve takibi açısından kuşkusuz çok önemlidir. Mesanenin, tümörü taklit eden başlıca lezyonları ayırıcı tanıları ile birlikte tartışılacaktır (Tablo 1).

Reaktif Ürotelyal Atipi

Taş veya sonda, katatere bağlı oluşan akut veya kronik enflamasyon sonucunda görülür (1,2). Küçük mesane biyopsilerinde, özellikle "flat" lezyonlarla karışabilir. Histolojik kesitlerde, epitelde sıralanma artışı ve yüzeyde şemsiye hücreleri bulunur. En belirgin özelliği hücrelerde nükleer irileşme ve belirgin nükleolusdur. Biyopsi materyallerinde, bu nükleer değişiklikler ürotelyal karsinoma in situ ile karışabilir. Ayırt edici özellikleri ise reaktif atipi, epitel içinde enflamatuvar hücrelerin varlığı, hücre polaritesinin korunmuş olmasıdır. Bunun yanında ürotelyal karsinoma in situ da nükleus kromatinindeki kabalaşma, pleomorfik ve hiperkromatik görüntü reaktif atipi de görülmez. Her ikisinde de nükleolus belirginliği olabilir ancak atipik mitoz sadece karsinoma in situ da görülür. İmmünohistokimya ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Sitokeratin 20 ile ürotelyal karsinoma in situ da tam kat sitoplazmik boyanma

görüldürken, reaktif epitelde sadece yüzeydeki şemsiye hücreleri boyanır. CD44 ile ise reaktif atipi de tam kat boyanma olur ancak karsinoma in situ da boyanma olmaz. CD44 normal epitelin sadece bazal hücrelerinde membranöz boyanma gösterir. İlave olarak, P53, ki67 pozitifliği karsinoma in situ da tam kat ve kuvvetlidir (1,2,3,4,5).

Radyasyon Atipisi

Radyasyon ve kemoterapiye bağlı atipi sıklıkla ürotelyal karsinoma in situ ile karışabilir. Epitelde, nükleer genişleme, belirgin hiperkromazi, bizaar nükleuslar, multinükleasyon, sitoplazmik vakuoller görülür. Nükleer değişikliklerin yanında radyasyon; stromal ödem, damarlarda genişleme, fibrin birikimi, enflamasyon ve hemosiderin birikimine neden olur (3,4,5,6).

Polyoma Virüs

İmmün sistemi baskılanmış kişilerde; özellikle böbrek ve kemik iliği transplantı yapılan hastalarda görülür. Asemptomatik olabilir veya hemorajik sistite neden olabilir. Genellikle idrarda intranükleer inklüzyona sahip hücrelerin görülmesi tanı koydurucudur. Biyopsinin yapıldığı durumlarda ise, geniş homojen inklüzyonları olan hücrelerin epitel içinde görülmesi özellikle pajetoid ürotelyal karsinoma in situ ile karışabilir (1,2). Klinik bilgi, inklüzyonların varlığı ayırıcı tanıya götürülebilir.

Papiller/Polipoid Sistit

Katater ve vezikal fistüle sekonder ürotelin zedelenmesi sonucu oluşan nonspesifik mukozal reaksiyondur. Lezyon geniş tabanlı ve ödematöz ise polipoid, papiller projeksiyonlar şeklinde ise papiller sistitis adını almaktadır (Şekil 1) (7,8,9). Bu görünümü sistoskopi sırasında ürotelyal tümör ile karışabilir. Histolojik görünüm klasik örneklerde, polipoid, ödematöz, enflamatuvar stroma üzerinde reaktif epitel şeklindedir. Papiller yapıların fazla olması ve eşlik eden reaktif ürotelyal atipinin bulunması ürotelyal karsinom ile ayırıcı tanıda sorun yaratabilir. Polipoid sistitte de epitel hiperplastik olabilir ancak karsinomdaki kadar sıralanma artışı bulunmaz ve sıklıkla yüzeyde şemsiye hücreleri bulunur. Papiller sistitisin papillalarının stromasında belirgin enflamasyon ve ödem bulunurken tümör de bulunmaz (7). Küçük biyopsi örneklerinde histolojik özellikler papillom ile karışabilir. Her iki lezyonda da epitelde sıralanma artışı olmaz ve benzer morfolojidedirler. Papillomda belirgin, hobnail görünümünde şemsiye hücreleri, sitoplazmik vakuolizasyon, papillada genişlemiş lenfatiklerin olması ayırt etmede yardımcı olabilir (7,8,9).

Nefrojenik Adenom

Benign proliferatif bir lezyon olup, olguların büyük bir kısmında üriner sistem ameliyatı, taş, travma veya sistit öyküsü vardır. Erişkinlerde daha siktir ancak %10 kadarı çocukluk çağında görülebilir (1). Sistoskopik incelemede karsinom ile karışabilir. Çapları 7 cm'ye kadar ulaşabilmektedir. Olguların yaklaşık %55'i papiller, %10'u polipoid ve %35'i sesil büyüme paterni sergilemektedir (1,5). Tipik olarak tek lezyon şeklindedir ancak %20 oranında multiple görülebilirler. Mikroskopik olarak papiller, tübüler, kistik görünümleri olabilmektedir. En sık görülen tübüler tipte, tek sıralı, belirgin nükleoluslu, kolumnar-kuboidal epitel ile döşeli iyi sınırlı tübüller bulunmaktadır. Tübüller arasında boşluk olabileceği gibi sırt sırta da verebilirler. Kistik paternde epitel düzleşmiştir ve peritübüler hiyalinizasyon ile bazal membran benzeri görüntü olur (10). Papiller/polipoid patern ise sıklıkla geniş, polipoid büyüme ile karakterizedir sadece %10 kadarında ince dal gibi papiller yapılanma görülebilir. Kompleks epitel tomurcuklanması nadirdir. Papillaları döşeyen epitel tek sıralı ve belirgin eozinofilik sitoplazmalı kuboidal epitelidir. Nadiren diffüz paternde görülebilir. Genelde epitel altındadırlar ve derine invazyon yapmazlar (10,11,12). Her ne kadar yüzeyel kas tabakası veya prostat stromasına uzandığını belirten yayınlar olsa da, kas invazyonunun görüldüğü durumlarda nefrojenik

adenom tanısından uzaklaşılmalıdır. Bu durumda tübülokistik patern sergileyen ürotelyal karsinomun ekarte edilmesi gereklidir.

Von Brunn Adaları

Von Brunn adaları, enflamasyon sonucu sıklıkla trigonda oluşan normal bir histolojik görünümdür. Transizyonel epitelin lamina propria invajinasyonu sonucunda oluşur (1,5). Yüzey epitel ile bağlantısının kaybolmadığı durumlarda tanılabilir problem yaratmaz. Ancak yüzey ile ilişkisi olmayan, derine yerleşmiş ve sayıca fazla olan adaların varlığı tanıyı güçleştirebilir. Sistoskopik olarak da tümör izlenimi verebilirler. Bu tip hiperplastik von Brunn adaları, ürotelyal karsinomun "nested" varyantı ile karışabilir. Düzgün kontürleri, bir band şeklinde yüzeye paralel dizilmeleri ve sitolojik atipinin olmaması, karsinomdan ayırıcı önemli bir bulgudur (1,5,11). Ürotelyal karsinomun bu tipinde sitolojik atipinin çok belirgin olmadığı akıldan tutulmalıdır.

Sistitis Sistika ve Sistitis Glandularis

Şekil 1. Yüzeyi ürotelyal epitel ile döşeli geniş tabanlı, ödematöz polipoid stromaya sahip polipoid sistitis olgusu (H&E x100)

Şekil 2. Mesane submukozasında goblet hücreleri içeren intestinal metaplazi alanı (H&E x100)

Tablo 1. Mesanenin tümörle karışan lezyonları

In situ ürotelyal karsinom ile karışan lezyonlar Reaktif atipi Radyasyon atipisi Polyomavirüs enfeksiyonu
Papiller ürotelyal neoplazi ile karışan lezyonlar Papiller ve polipoid sistit
İnvaziv karsinom ile karışan lezyonlar Von Brunn adaları Sistitis sistika ve sistitis glandularis Nefrojenik adenoma Endometriozis/Endoservikozis
İğsi hücreli lezyonlar Postoperatif iğsi hücreli nodül Enflamatuvar miyofibroblastik tümör

Şekil 3. Enflamatuvar myofibroblastik tümör; eozinofilik sitoplazmalı, veziküle nükleuslu, iğsi myofibroblastik hücreler ve arada lenfoid hücre grubu görülmektedir (H&E x200)

Von Brunn adalarında oluşan reaktif değişiklikler sonucu görülen bir dizi lezyonlardır. Sistitis sistika, adaların kistik genişlemesi ve luminal boşluklarda eozinofilik sekret içermesini, sistitis glandularis ise glandlardaki bu luminal hücrelerin belirgin apikal sitoplazmaları olan kolumnar veya kuboidal bir görünüm kazanmasını tanımlar (8,9). Luminal hücreler arasında goblet hücrelerinin varlığı ile intestinal epitele benzemeleri ise intestinal tipte sistitis glandularis olarak adlandırılır ve bu tip adenokarsinom ile karışabildiğinden, klasik tipe göre daha fazla tanısal problem taşır (Şekil 2). Adenokarsinomda, düzensiz, irregüler glandların derin lamina propria invazyonunu, daha fazla nükleer atipi ve mitoz görmeyi bekleriz. İntestinal tip sistitis glandularis de müsin ektravazasyonu sonucunda müsin gölcükleri görülebilir (1,5,9). Müsinöz adenokarsinomda da benzer müsin gölcükleri sık görülen bir bulgudur ancak gölcükler içinde yüzen hücreler ve kisti döşeyen epiteldeki atipi varlığı ile intestinal tip sistitis glandularisten ayırt edilebilirler (9).

İntestinal tip sistitis sistikanın tümör ile ilişkisi rapor edilmiştir (9). Metaplazinin sık görüldüğü nörojenik mesaneli olgularda, geçmeyen ve inatçı müsinüri varlığında, klinik ayırıcı tanıya özellikle karsinomun alınması gerektiği bildirilmiştir.

Endometriozis-Endoservikozis-Müllerianozis

Endometriozisi olan olguların yaklaşık %1'inde mesane tutulumu görülebilir. Üriner sistem içinde en sık etkilenen organdır. Ortalama görülme yaşı 35 olup olguların %50'sinde pelvik cerrahi öyküsü yoktur ve yaklaşık %12'sinde mesane dışında endometriozis bulunmaz (1,3,5). Histolojik tanısına, mesane duvarında endometrial gland ve etrafında endometrial stromanın görülmesi ile kolayca ulaşılabilmektedir. Glandlar sadece endoservikal tip epitelle döşeli ise endoservikozis adını alır (3). Tipik olarak mesanenin posterior duvarına veya dome yerleşir ve çapı 2,5 cm'ye kadar çıkabilir. Endometriozis ve endoservikozisin birlikte olduğu durumlar ise müllerianozis diye isimlendirilir (1,3,5). Ayırıcı tanıda özellikle urakusdan köken alan adenokarsinom bulunmaktadır. Urakal adenokarsinomda,

mesane domuna yerleşmiş endoservikozise benzer müsin içeren epitelle döşeli glandlar vardır (1,5). Ancak urakal adenokarsinomun bariz malign özellik taşıyan görünümü ve endoservikoziste özellikle sezeryan öyküsünün bulunması ayırıcı tanıya götürülebilir.

Enflamatuvar Miyofibroblastik Tümör

İlk kez 1980 yılında Roth (12) tarafından, 32 yaşında kadın hastanın mesanesinde, reaktif bir lezyon olarak tariflenmiştir (13). Zaman içinde enflamatuvar psödotümör, enflamatuvar psödosarkomatöz fibromikzoid tümör, fibromikzoid psödotümör gibi çeşitli isimler almışlardır. Günümüzde bu lezyon için en çok kabul gören terminoloji inflammatory myofibroblastic tumor (enflamatuvar miyofibroblastik tümör) (IMT) şeklindedir (3,5). Görülme yaşı 4. ve 5. dekadattır ve erkeklerde daha siktir. Makroskopik olarak polipoid veya düz kitle şeklinde olabilir ve çapları 2 cm-20 cm arasında değişir. Üç tip histolojik paterni vardır;

- 1) Eozinofilik sitoplazmalı, veziküler nükleuslu, iğsi miyofibroblastların olduğu mikzoid/vasküler patern,
- 2) Değişik hücresellikte, arada ganglion-benzeri hücreler olan fasiküler patern sergileyen iğsi hücre proliferasyonu,
- 3) Kollajen, plazma hücreleri, lenfositler ve eozinofilleri içeren hiposellüler fibröz patern (Şekil 3) (1,3,12,13,14,15,16).

Her üç paternde iltihabi hücre infiltrasyonu bulunabilir. Mitoz olabilir ve olguların %60'ında muskularis propriaya invazyon vardır. Perivezikal yağ dokuya ise yaklaşık %5 oranında invazyon bildirilmiştir. Literatürde %52'ye varan nekroz oranları bildirilse de yaygın nekroz varlığında maligniteyi kesin ekarte etmek gerekmektedir. Son zamanlarda, mesane yerleşimli IMT olgularında %8-89 oranında anaplastik lenfoma kinaz (ALK) pozitifliği bildirilmiştir. ALK, bir tirozin kinaz reseptörüdür. Kromozom 2'nin kısa kolundaki klonal genetik değişiklikler IMT olgularının %50-60'ında tariflenmiştir (12,13,14,15,16). 2p23 bölgesinde yerleşen ve tirozin kinaz reseptörünü kodlayan ALK geni de bu değişimden etkilenir. Mesane yerleşimli IMT'de ALK gen rearrangement, Floresan in situ hibridizasyon yöntemi ile gösterilmiştir ancak füzyon yaptığı gen çok sayıdadır. Bunlar; *AT1C*, *CARS*, *TPM3*, *TPM4*, *TPM3* ve *TPM4*, *CLTC*, *RANBP2* ve *SEC31L1*'dir. Ayırıcı tanıda postoperatif iğsi hücreli nodül (PSCN), rabdomyosarkom ve leiomyosarkom bulunur (3,5,11). IMT ve PSCN, benzer morfolojilere sahiptir ve aynı lezyonun farklı iki varyantı oldukları da düşünülmektedir. IMT, PSCN'ye göre daha mikzoid, daha büyük çaplıdır ve travma ile ilişkili değildir. PSCN'de mitoz daha azdır. Sarkomlar ise IMT'ye göre daha sellülerdir ve sitolojik atipileri fazladır. Enflamatuvar hücreler ise bulunmaz. IMT'de immünohistokimyasal olarak ALK pozitifliği sarkomlardan ayırt edilmesinde önemlidir ancak rabdomyosarkomların %20'de pozitiflik bildirildiği için histolojik özellikler ile birlikte değerlendirilmelidir. Mesane IMT'lerde rekürrens oranı %0-19 oranındadır ve metastaz bildirilmemiştir (5,11).

Sonuç olarak; mesanede, ürotelyal karsinom yanı sıra tümörle karışan oldukça fazla lezyon bulunmaktadır. Biyopsi örneklerinde bu lezyonlar patoloğlar için sıkıntı yaratabilmektedir. Tümör taklitçi bu lezyonların bilinmesi, doğru tanıya ve sonucunda doğru tedaviye gitmek için gereklidir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Şeyda Erdoğan, Dizayn: Emine Kılıç Bağır, Veri Toplama veya İşleme: Emine Kılıç Bağır, Analiz veya Yorumlama: Şeyda Erdoğan, Literatür Arama: Emine Kılıç Bağır, Yazan: Şeyda Erdoğan, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Young RH. Tumor-like lesions of the urinary bladder. Mod Pathol 2009;22:37-52.
2. Hameed O, Humphrey PA. Pseudoneoplastic mimics of prostate and bladder carcinomas. Arch Pathol Lab Med 2010;134:427-443.
3. Montironi R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Et al. Morphological classification and definition of benign, preneoplastic and non-invasive neoplastic lesions of the urinary bladder. Histopathol 2008;53:621-633.
4. Montironi R, Cheng L, Scarpelli M, et al. How much do you know about benign, preneoplastic, non-invasive and invasive neoplastic lesions of the urinary bladder classified according to the 2004 WHO scheme? Diagnostic Pathology 2011;6:31.
5. Young RH. Non-neoplastic disorders of the urinary bladder. Bostwick DG, Cheng L eds. Urologic Surgical Pathology in 2nd Edition. NewYork: Elsevier; 2008;215-259.
6. Chan TY, Epstein JI. Radiation or chemotherapy cystitis with "pseudocarcinomatous" features. Am J Surg Pathol 2004;28:909-913.
7. Young RH. Papillary and polypoid cystitis: a report of 8 cases. Am J Surg Pathol 1988;12:542-546.
8. Parker C. Cystitis cystica and glandularis: a study of 40 cases. Proc R Soc Med 1970;122:317-321.
9. Young RH, Bostwick DG. Florid cystitis glandularis of intestinal type with mucin extravasation: a mimic of adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 1996;20:1462-1468.
10. Oliva E, Young RH. Nephrogenic adenoma of the urinary tract: a review of the microscopic appearance of 80 cases with emphasis on unusual features. Mod Pathol 1995;8:722-730.
11. Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. Tumors of the urinary bladder. Silverberg SG, Sobin LH, eds. Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures. AFIP atlas of tumor pathology in 4th Edition. Washington DC: American Registry of Pathology 2004;241-361.
12. Roth JA. Reactive pseudosarcomatous response in urinary bladder Urology, 16 (1980), pp. 635-637.
13. Lott S, Lopez-Beltran A, MacLennan G, et al. Soft tissue tumors of the urinary bladder, part I: myofibroblastic proliferations, benign neoplasms, and tumors of uncertain malignant potential. Hum Pathol 2007;38:807-823.
14. Alquati S, Gira F A, Bartoli V, et al. Low-grade myofibroblastic proliferations of the urinary bladder. Arch Pathol Lab Med 2013;137:1117-1128.
15. Houben CH, Chan A, Lee KH, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the bladder in children: what can be expected? Pediatr Surg Int 2007;23:815-819.
16. Harik LR, Merino C, Coindre JM, et al. Pseudosarcomatous myofibroblastic proliferation of the bladder: a clinico-pathologic study of 42 cases. Mod Pathol 2006;30:787-794.
17. Iczkowski KA, Shanks JH, Gadaleanu V, et al. Inflammatory pseudotumor and sarcoma of urinary bladder: differential diagnosis and outcome in thirty-eight spindle cell neoplasms. Mod Pathol 2001;14:1043-1051.