



OLGU SUNUMU/CASE REPORT

Yedi olguda mesanenin nöroendokrin tümörlerinin değerlendirilmesi

Evaluation of the neuroendocrine tumors of urinary bladder in seven cases

Gülşah Ünay¹, Havva Serap Toru¹, Hampar Akkaya¹, İsmail Türker Köksal², Bahar Akkaya¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ²Üroloji Anabilim Dalı, Antalya, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(3):586-590.

Abstract

In this study we reviewed 7 neuroendocrine tumors of bladder among 690 bladder carcinomas with their clinicopathologic characteristics diagnosed in Antalya region, in two medical centers. In each case, the following clinical data were recorded: age, sex, presenting symptoms, location of the tumor, clinical staging, treatment, follow-up and outcome. This study indicates that neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder is as aggressive as its pulmonary counterpart and the overall prognosis of this tumor is very poor.

Key words: Bladder carcinoma, neuroendocrine, small cell carcinoma

Öz

Bu çalışmada 2006-2014 yılları arasında Antalya bölgesinde iki merkezde tanı alan 690 mesane karsinomu içinden 7 tane nöroendokrin tümörün klinikopatolojik özellikleri sunularak tartışılmıştır. Her olgunun yaş, cinsiyet, başvuru semptomları, tümörün yerleşimi, klinik evresi, tedavi, takip ve sonuçları kaydedilmiştir. Çalışmamız mesanenin nöroendokrin karsinomlarının akciğerde görülenler gibi saldırgan ve çok kötü prognozlu olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Mesane karsinomu, nöroendokrin, küçük hücreli karsinom

GİRİŞ

Mesane kanserleri tüm kanserler içerisinde 9. sırada, üriner sistemin tümörleri içerisinde ise 2. sırada yer almaktadır¹. Diğer organlarda olduğu gibi mesanenin nöroendokrin tümörlerinin de karsinoid, küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom şeklinde alt tipleri bulunmaktadır².

En sık rastlanan tipi küçük hücreli karsinomdur ve tüm mesane malignitelerinin %0.48-1'ini oluşturur³. Akciğer dışı nöroendokrin karsinomlar gastrointestinal sistem, larinks, tükrük bezleri, meme, böbrek ve mesane gibi çok çeşitli lokalizasyonlarda tanımlanmıştır³. Histolojik özellikleri ve saldırgan klinik seyri akciğerin küçük hücreli kanserine benzerdir.

Bu hastalık hakkında bilgilerimiz halen sınırlıdır. Mesanenin nöroendokrin karsinomlarının klinik semptomları, yaş ve cinsiyet özellikleri, mesanenin ürotelial karsinomları ile benzerlik gösterir. En sık rastlanan bulgu hematüridir. Ayrıca disüri ve lokalize

pelvik ağrı da görülebilmektedir. Pulmoner kökenli nöroendokrin tümörlere göre daha nadir de olsa hiperkalsemi, Cushing Sendromu veya duysal nöropati gibi paraneoplastik sendromlarla da karşımıza çıkabilmektedir⁴. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekte olup en sık görüldüğü yaş 6-7. dekatlardır⁵.

Bu çalışmada 2006-2014 yılları arasında Antalya Bölgesinde tanı almış 690 mesane karsinomu içinde yer alan 7 mesane nöroendokrin karsinomu olgusunun klinik, morfolojik ve immünohistokimyasal özellikleri ile hasta sağ kalımına etkisi tartışılmıştır.

OLGULAR

Bu çalışmada retrospektif olarak 2006-2014 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Başkent Üniversitesi Alanya Hastanelerinde Antalya Bölgesinde trans uretral rezeksiyon (TUR) materyalinden tanı almış 690 mesane karsinomu olgusu belirlendi. Bu olguların

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Bahar Akkaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Antalya, Turkey. E-mail: akkaya.bahar@yahoo.com
Geliş tarihi/Received: 04.12.2015 Kabul tarihi/Accepted: 15.01.2016

içerisinde mesane nöroendokrin karsinomu tanısı alan 7 olgu saptanarak çalışmaya alındı.

Bu 7 olguya ait hematoksilen-eozin ile boyanmış preparatlar tekrar değerlendirilerek histopatolojik özellikleri belirlendi. Hematoksilen-eozin incelemede nöroendokrin karsinom düşünülerek tanıyı doğrulamak amacıyla yapılmış olan immunohistokimyasal incelemelere ait CK 7 (1:100, Neomarkers, Fremont, CA), CK 20 (1:50, Novocastra, UK), EMA, sinaptofizin (1:100 dilution, Neomarkers, FremontCA), kromogranin (1:200 dilusyon, Neomarkers, Fremont, CA) ve CD56 (1:50 dilution, Neomarkers, Fremont CA) preparatları da tekrar değerlendirildi.

Olgulara ait yaş, cinsiyet, başvuru semptomları, tümör yerleşimi, klinik evre, mevcut ise lenf nodu tutulumu ya da organ metastazı, tedavi, takip ve sonuç bilgileri kaydedildi. TUR sonrasında, bütün hastaların almış olduğu tedaviler değerlendirildi. Hastalar takip periyodunda biyokimyasal analizler, akciğer grafisi ve abdominopelvik bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildi. Toplam sağ kalım, teşhis zamanından ölüm zamanına veya son takip muayenesine kadar geçen süre olarak belirlendi.

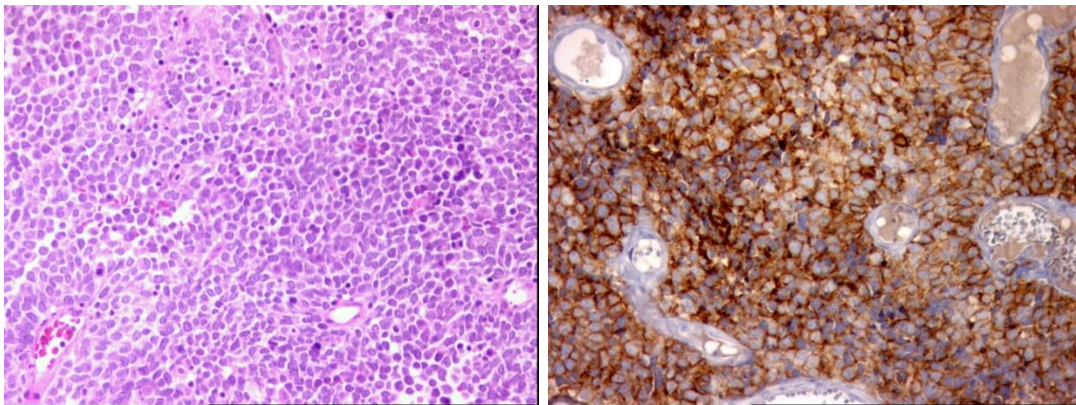
Bulgular

İlk başvuru şikayeti olarak, 4 hastada makroskopik hematurisi, 2 hastada disüri ve 1 hastada sol yan ağrısı varlığı tespit edildi. Sistoskopik olarak tümörün 5

hastada mesane sağ yan duvarda, 2 hastada ise sol yan duvarda yerleşim gösterdiği belirlendi. Hastaların yaş ortalaması 66,8 yıl (55–82) olup, 5'i erkek ve 2'si kadındı.

Mikroskopik incelemede tümörler solid büyüme paterni gösteren, kas tabakasını da invaze ederek tüm mesane duvarını tutan, uniform, hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı, kaba kromatinli hücrelerden oluşmaktaydı. Tümörlerin hepsinde yaygın lenfatik invazyonu vardı. Yapılan immunohistokimyasal incelemede tümör hücreleri CK 7, CK 20, EMA, sinaptofizin, kromogranin ve CD56 ile kuvvetli boyanma gösterdi (Resim 1a, 1b). Tümör Dünya Sağlık Örgütü'nün küçük hücreli karsinom için konulan histolojik tanı kriterlerine sahipti⁶. Hastaların hiç birinde ürotelial karsinom ile birliktelik saptanmadı. Bütün olgularda nekroz vardı. Teşhis anında hastaların evreleri T2N0M0, T2N1M0 (iki hasta), T3N1M0, T3N2M0, T3N2M1, T4N0M0 olup, hastaların hepsinde derin kas tabakası invazyonu vardı.

Hastalarımızın radyolojik değerlendirmesinde bir olguda kemik metastazı saptandı. Hastalara ait özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Olgulardan 5 tanesi tanıdan sonraki 2–21 ay içinde kaybedildi, 2 tanesi halen hayatını sürdürmektedir. Hastaların ortalama sağ kalımı 12,5 ay idi. Teşhis anından itibaren 2–21 aylık (ortalama 12,5 ay) takip periyodunda tanı anındaki metastatik hastalığa ek bir metastaz saptanmadı.



Resim 1a) Mitotik aktivitesi yüksek tümörde, dar sitoplazmalı tümör hücrelerinde yer yer "tümör molding" görünümü (H-E x 200). 1b) Tümör hücrelerinde yaygın kuvvetli CD56 pozitifliği. (anti-CD56x200).

Tablo 1. Yedi hastanın klinikopatolojik özellikleri

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Başvuru Semptomu	Sigara	Evre	Tedavi	Takip Periyodu(Ay)	Takip Sonucu
1	55	E	Disüri	yok	T3N2M1	TUR+KT	7ay	HBY
2	77	E	Disüri	var	T3N2M0	TUR+KT	19 ay	HBY
3	67	E	Hematüri	var	T3N1M0	TUR+KT	17 ay	Ö
4	62	E	Sol yan ağrısı	var	T4N0M0	TUR+KT	7 ay	Ö
5	65	E	Hematüri	var	T2N0M0	TUR+KT	21 ay	Ö
6	82	K	Hematüri	yok	T2N1M0	TUR+KT+RT	15 ay	Ö
7	60	K	Hematüri	yok	T2N1M0	TUR+KT	2 ay	Ö

TUR: Trans Uretral rezeksiyon; KT: Kemoterapi; HBY: Hastalık belirtisi yok; Ö: Hastalıktan ölüm

TARTIŞMA

Nöroendokrin tümörler, nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan tümörlerin heterojen grubunu oluştururlar. Mesanenin nöroendokrin tümörleri mesane tümörlerinin %1-1,7'sini oluşturmaktadırlar⁷. Karsinoid, küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom şeklinde alt tipleri bulunmaktadır². Akciğerin küçük hücreli karsinomları sık görülmesine karşın, histolojik olarak çok benzer olan mesanenin küçük hücreli kanserleri çok nadir görülür. Mesanenin nöroendokrin karsinomları ürotelial karsinom, adenokarsinom veya sarkomatoid karsinom ile birlikte olabilmektedir⁸.

Mesanenin konvansiyonel ürotelial karsinomuyla benzer olarak, bu tümörlerde de belirgin bir erkek cinsiyet baskınlığı vardır ve en sık 6.-7. dekatlarda görülür⁹. Serimizde E:K oranı 5:2, olup, yaş ortalaması 66,8 yıldır (55–82 yıl). Serimizde yaş ve cinsiyet dağılımı, klinik ve demografik bilgilerde olduğu gibi, konvansiyonel ürotelial karsinom ve daha önceki nöroendokrin karsinom yayınlarıyla uyumludur. Diğer çalışmalarla benzer olarak, hastalarımızın çoğu başvuru sırasında ileri evreydi.

Büyük polipoid, ülserleşmiş ve derin invaziv tümörlere bağlı olarak hastalar genellikle makroskopik hematüri ile başvururlar. Önceki yayınlardaki çalışmalarda olduğu gibi, bu çalışmada da en sık belirti makroskopik hematüridir. Nadiren nöroendokrin karsinomların, ektopik hormon üretimi veya hiperkalsemi ile paraneoplastik sendromlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Hastalarımızın hiçbirinde paraneoplastik sendrom saptanmamıştır. Tümör sıklıkla mesane yan duvarında veya kubbesinde görülür¹⁰. Tümör makroskopik olarak geniş çapta, polipoid, noduler ve ülser görünümünde izlenir¹¹. Tanı sırasında çoğu olguda kas tabakası invazyonu vardır⁶. Bizim olgularımızın hepsinde tanı sırasında kas invazyonu görülmüştür. Genellikle tanı anında olguların

yaklaşık yarısında metastaz saptanır¹². En sık metastaz bölgesel lenf düğümlerinde (%56) görülür, bunu sırasıyla kemik (%44), karaciğer (%33) ve akciğerler izler (%20)¹³. Olgularımızın 5 tanesinde lenf düğümü metastazı, bir olguda ise kemik metastazı mevcuttu.

Etyolojide mesleksel kimyasallara maruz kalma, sigara kullanımı, kahve ve çay, analjezikler, tatlandırıcı maddeler, enfeksiyonlar, kronik irritasyonlar, pelvik radyasyon, genotoksik kemoterapötik ajanlar ve kalıtımın rol oynadığı belirtilmektedir. En önemli risk faktörü olarak sigara kabul edilmektedir¹⁴. Tanı alan olguların %50-70'inde sigara öyküsü bulunmaktadır. Sigara içenlerde hiç sigara içmeyenlere göre risk oranı 4 kat fazladır, sigarayı bıraktıktan sonraki 20 yıllık bir sürede içmeyenlerle eşit duruma gelmektedir⁴. Bizim olgularımızdan 4 tanesinde sigara kullanım öyküsü vardır.

Mesane nöroendokrin karsinomun patogenezi ile ilgili değişik teoriler öne sürülmüştür. Yapılan moleküler çalışmalar nöroendokrin karsinom ile ürotelial karsinomların multipotent kök hücrelerinden kaynaklandığını göstermektedir ve çoğu araştırmacı nöroendokrin karsinomları ürotelial karsinomların bir varyantı olarak kabul etmektedir¹⁵. Primer mesane nöroendokrin karsinomların yaklaşık yarısında klasik ürotelial karsinom ya da adenokarsinom alanları tümöre eşlik etmektedir. Diğer görüşlere göre nöroendokrin karsinomlar, mesane epitelinde var olan nöroendokrin kök hücrelerin malign transformasyonu sonucunda ya da ürotelial karsinom hücrelerinin nöroendokrin diferansiyasyonu ile gelişmiş olabileceği düşünülmektedir¹⁶. Bizim olgularımızda da tümör hücrelerinin nöroendokrin belirteçler yanı sıra CK7 pozitifliği taşıması multipotent hücre teorisini desteklemektedir. Tümör hücreleri mikroskopik olarak solid paternde büyüyen, granüler kromatinli hiperkromatik, nükleusa sahip ve dar sitoplazmalı

hücrelerden oluşur. Tanı immünohistokimyasal inceleme ile konur, nöroendokrin özellikler taşıyır ve bizim olgularımızda olduğu gibi tümör hücreleri immünohistokimyasal olarak CD56, kromogranin, sinaptofizin gibi nöroendokrin belirleyiciler ile immünreaktivite gösterirler. Ekstrapulmoner nöroendokrin karsinomların %40'ında TTF-1 (Thyroid Transcription Factor-1) pozitifliği saptanabilmesi nedeniyle akciğerin nöroendokrin karsinomları ile ayırıcı tanı yapılması gereklidir¹⁷. Olgularımızın birinde yaygın TTF-1 pozitifliği izlenirken, bir diğerinde az sayıda hücrede pozitiflik görülmüştür. TTF-1 pozitif olgularımızda akciğerde radyolojik olarak kitlesel lezyon gözlenmedi.

Mesanenin nöroendokrin karsinomu tanısı konmadan önce, prostat nöroendokrin karsinomunun mesaneyeye direkt invazyonu, metastatik nöroendokrin karsinomlar ve lenfomanın dışlanması gerekmektedir. Prostat nöroendokrin karsinomları %50'den fazla olguda adenokarsinomatöz komponent içerir ve tümör hücreleri prostat spesifik antijen (PSA) ile pozitif boyanma gösterir. Küçük hücreli karsinomlar fiksasyona bağlı diskoheziv patern sergilediği zaman lenfoma ile karışabilir ve LCA (lökosit common antigen) negatifliği ile lenfoma olasılığı dışlanır.

Hastalığın evrelendirmesi için abdomen, toraks, kranium, pelvis tomografisi yapılmalıdır. Radikal sistektomi planlanan hastalar için ekstrevezikal organ ve bitişik organların değerlendirilmesinde yüksek sensitivitesi nedeniyle ilk tercih manyetik rezonanstır.

Sağ kalım için en iyi yaklaşımın primer tümörün tamamen rezeksiyonunu (transüretal rezeksiyon, parsiyel sistektomi) takiben uygulanan adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Lopez ve arkadaşlarının yalnız sistektomi yapılan 3 hastayı bildirdikleri bir çalışmada sağ kalımların sırasıyla 11, 13 ve 25 ay olduğu belirtilmiştir¹⁰. Lohrisch ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, küçük hücreli karsinomlu sınırlı evre hastalarda lokal radyoterapi ve kemoterapinin başarılı olduğu gösterilmiştir¹⁸. Siefker-Radtke ve arkadaşları preoperatif kemoterapinin sağ kalımda belirgin iyileşme sağladığını rapor etmişlerdir¹⁹. Holmang ve arkadaşlarının yayınladığı bir seride lokalize hastalığı (pT2-4N0M0) olan, tümör rezeksiyonu yapılmış 5/18 hastanın (%23) 6 yıl ve üzerinde uzun dönem hastaliksız sağ kalımları olduğu bildirilmiştir²⁰. Cerrahiye ek olarak kemoterapi ile birlikte radyoterapi denenmesine rağmen radikal sistektomi

ve genişletilmiş lenfadenektomi veya transüretal rezeksiyon ile saldırgan kombine kemoterapi standart tedavi seçeneğidir. İlerlemiş tümörü olan hastalar için ne cerrahi rezeksiyonun ne de radyoterapinin bir etkinliği yoktur²¹. Grignon ve arkadaşları takiplerini bulabildikleri 19 hastanın 10 tanesinin hastalık nedeniyle öldüğünü, 5 tanesinin hayatta ve iyi olduğunu, 3 hastanın hastalıkla birlikte sağ olduğunu 1 hastanın başka bir nedenle öldüğünü bildirmişlerdir²². Hastalığın prognozu tanı sırasındaki tümör evresi ile ilişkilidir. Trias ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama sağ kalım süresi bir yılın altında bildirilmiştir, 5 yıllık veya daha fazla sağ kalım belirsizdir¹³. Hastaların yarısından fazlasının başlangıçta lenf düğümü, karaciğer ve kemik metastazı vardır²³. Bizim hastalarımızdan 5 tanesinde tanı sırasında lenf düğümü metastazı, bir tanesinde kemik metastazı vardır. Ortalama sağ kalım süresi 12,5 aydır.

Sonuç olarak; mesanenin nöroendokrin karsinomları nadir görülen, kemik ve karaciğer metastazına eğilimi ile ürotelial karsinomlara göre daha kötü prognozlu tümörlerdir. Klinik ve immunohistokimyasal bulgularla ayırıcı tanısı yapılarak mesane nöroendokrin karsinom tanısının konması, doğru tedavi protokolünün ve prognozların belirlenebilmesi açısından önemlidir. Rapor edilen olgu sayısının artması uygun tedavi protokollerinin geliştirilmesine ve prognozlarının tahmin edilmesine katkı sağlayacağı için mesanede kötü diferansiye bir tümör varlığında, nadir olarak izlense de nöroendokrin karsinomu akıldan tutmak önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Citgez S, Erözenci A, Yörükoğlu K. Non-ürotelial mesane kanserleri. Üroonkoloji Bülteni. 2007;4:9-14.
2. Yıkılmaz TN, Bas O, Arık AI, Hızlı F, Başar H. Mesanenin nadir görülen kanserleri: olgu serisi ve literatürün gözden geçirilmesi, Dicle Tıp Dergisi, 2014;41:767-72.
3. Dahm P, Gschwend JE. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. Eur Urol. 2003;44:672-81.
4. Zhao X, Flynn EA. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a rare, aggressive neuroendocrine malignancy. Arch Pathol Lab Med. 2012;136:1451-9.
5. Nabil İsmaili. A rare bladder cancer – small cell carcinoma: review and update. Orphanet J Rare Dis. 2011;13, 6:75.
6. Eble JN , Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, IARC Press, 2004.

7. Vincendeau S, de Lajarte-Thirouard AS, Bensalah K, Guillé F, Lobel B, Patard JJ. Neuroendocrine differentiation of bladder tumors. *Prog Urol.* 2003;13:375-84.
8. Lee KH, Ryu SB, Lee MC, Park CS, Juhng SW, Choi C. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. *Pathol Int.* 2006;56:688-93.
9. Çallı AO, Uyaroğlu MA, Sarı A, Ermete M, Bal K. Mesanenin küçük hücreli kanseri: Olgu sunumu. *Türk Üroloji Dergisi.* 2005;31:596-8.
10. Lopez JI, Angulo JC, Flores N, Toledo JD. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathological study of six cases. *Br J Urol.* 1994;73:43-9.
11. Gon S, Majumdar B, Dey RK, Mitra SK. Pure primary small cell carcinoma of urinary bladder: A rare diagnostic entity. *Urol Ann.* 2013;5:209-11.
12. Karpman E, Goldberg Z, Saffarian A, Gandour-Edwards R, Ellison LM, de Vere White RW. Analysis of treatment for small cell cancer of the bladder and report of three cases. *Urology.* 2004;64:494-8.
13. Trias I, Algaba F, Condom E, Español I, Seguí J, Orsola I et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases. *Eur Urol.* 2001;39:85-90.
14. Mukesh M, Cook N, Hollingdale AE, Ainsworth NL, Russell SG. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a 15-year retrospective review of the treatment and survival in the Anglian Cancer Network. *BJU Int.* 2009;103:747-52.
15. Blomjous CE, Vos W, De Voogt HJ, Van der Valk P, Meijer CJ. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic, morphologic, immunohistochemical and ultrastructural study of 18 cases. *Cancer.* 1989;64:1347-57.
16. Ali SZ, Reuter VE, Zakowski MF. Small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder: A clinicopathologic study with emphasis on cytologic features. *Cancer.* 1997;79:356-61.
17. İbrahim NJ, Briggs JC, and CM, Extrapulmonary oat cell carcinoma. *Cancer.* 1984;54:1645-61.
18. Lohrisch C, Murray N, Pickles T, Sullivan L. Small cell carcinoma of the bladder: long term outcome with integrated chemoradiation. *Cancer.* 1999;86:2346-52.
19. Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, Moran C, Shen Y, Pisters LL et al. Evidence supporting preoperative chemo-therapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. *J Urol.* 2004;172:481-4.
20. Holmang S, Borghede G, Johansson SL. Primary small cell carcinoma of the bladder: a report of 25 cases. *J Urol.* 1995;153:1820-2.
21. Bastus R, Caballero JM, Gonzalez G, Borrat P, Casalots J, Gomez de Segura G et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder treated with chemotherapy and radiotherapy: Results in five cases. *Eur Urol.* 1999;35:323-6.
22. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, Shum DT, Ordóñez NG, Logothetis CJ et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 22 cases. *Cancer.* 1992;69:527-36.