

# İnvaziv ürotelyal karsinomlarda son tanımlanan yeni varyantlar, varyantlara genel bakış ve yeni bir sınıflamaya ihtiyaç var mı?

Recently described and new variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder, overview of the variants. Do we need a new classification?

Dr. Kemal Behzatoğlu

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Servisi, İstanbul

## ÖZET

Ürotelyal karsinom, mesane kanserlerinin çoğunluğunu oluşturmaktadır. Bununla birlikte mesaneyi döşeyen ürotelyumun çok farklı hücrelere değişim kapasitesi ve karsinomlarının da oldukça değişik morfolojik varyantlar oluşturma özelliği mevcuttur. Mikropapiller karsinom gibi diğer organlarda da görülen varyantlara benzeyen varyantların yanı sıra mesanenin benign lezyonlarına benzeyen daha çok mesaneye özgü 'nested' varyant gibi çok sayıda farklı karsinom tipi vardır. 2004'teki son WHO sınıflamasında çok sayıda farklı klinik ve morfolojiye sahip varyantlar belirtilmiş olup son yıllarda da ek varyantlar da tanımlanmıştır. Bu yazıda ürotelyumun değişim kapasitesi, yeni varyantların özellikleri, morfolojik ve tanımsal problemleri ile ileride yapılacak sınıflama önerileri tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Ürotelyal karsinom, varyantlar, ürotelyum, mesane

İletişim (✉): kbehzatoglu@gmail.com

## ABSTRACT

Urothelial carcinoma constitutes most of the bladder cancers. However, urothelium lining the bladder has the capacity of differentiation towards many different cells and likewise carcinomas arising from urothelium produce quite different morphological variants. There are several carcinoma variants including those commonly seen in other organs like micropapillary carcinoma as well as those resembling benign lesions more specifically found in bladder such as nested variant. Recent WHO classification in 2004 specified a number of different variants having diverse clinical and morphological features and additional variants have also been identified in recent years. In this paper, the differentiation capacity of urothelium, characteristics of new variants, morphological and definitional problems, as well as suggestions for future classifications are discussed.

**Key words:** Urothelial carcinoma, variants, urothelium, urinary bladder

**M**esane, memeli türü için düşük basınçla idrarın depolanması, kontrollü boşaltımı görevini üstlenen üriner sistemin önemli bir organı olup tamamen ürotelyal epitelle (ürotelyum) döşelidir. Ürotelyal karsinom, tüm mesane kanserlerinin %90'ından fazlasını oluşturur (1). Ürotelyal karsinom, özellikle yüksek dereceli ve invaziv olduğunda çok farklı morfolojik değişimler gösterir. 2004'teki son WHO (The World Health Organization) sınıflamasında farklı morfolojiye ve klinik öneme sahip çok sayıda varyant tariflenmiştir (Tablo 1) (2). Bunlara ek olarak son sekiz yılda detaylı tanımlamaları yapılan yeni varyantlar da önerilmiş olup genel bir kabul görmüştür (3). 2004'deki WHO sınıflamasından beri mesanenin düz lezyonları konusunda çok farklı öneriler ileri sürülmemesine karşın, in situ ürotelyal karsinoma konusunda kabul gören yeni paternler önerilmiştir (Tablo 2) (4). En son 2004'te WHO tarafından yapılan ürotelyal karsinom sınıflaması ile ilgili birçok problem mevcuttur. İnvaziv olmayan papiller neoplazilerle ilgili Üroonkoloji Bülteni dahil birçok dergide ayrıntılı yazılar mevcuttur ve ayrıca uluslararası literatürde de bu konuda çok sayıda farklı açıdan bakan makale olup tartışmalar devam etmektedir (5-8). Tartışmalar genelde ürotelyal neoplazilerin tümör derecesi ("grade") üzerinde odaklanmaktadır. Bu yazıda daha çok ürotelyal epitelin değişim

*"Mesane, akciğer gibi birçok farklı hücreden oluşan kompleks bir organ kadar değişik tümörlere kaynaklık etmektedir ve bu farklı histolojik görünüm sergilemesinin ana nedenlerinden biri mesanenin farklı embriyolojik yapılardan köken alması olabilir."*

kapasitesine, ürotelyal karsinomların yeni varyantlarına ve tümör sınıflamasına kısaca değinilecektir.

## Ürotelyumun değişim kapasitesi

Sadece ürotelyumla döşeli olması ve basitçe idrarın depolama görevi olmasına rağmen, mesanenin oldukça farklı tümör tiplerini

**Tablo 1.** 2004 WHO sınıflamasında İnvaziv ürotelyal karsinom.

- Skuamöz diferansiasyonlu
- Glandüler diferansiasyonlu
- Trofoblastik diferansiasyonlu
- Berrak hücreli
- Nested
- Mikrokistik
- Mikropapiller
- Lenfoepitelyoma benzeri
- Lenfoma benzeri
- Plazmositoid
- Sarkomatoid (heterolog elementli yada elementsiz)
- Dev hücreli
- Andiferansiye

**Yeni tanımlanan varyantlar**

- Lipid-hücreli varyant
- Osteoklastlardan zengin andiferansiye karsinom
- Miksoid (kordoid özellikler gösteren) tip
- Büyük nested variant
- Büyük hücreli andiferansiye karsinom
- Pleomorfik büyük hücreli karsinom

**Tablo 2.** İn situ ürotelyal karsinomda histolojik paternler.

- Büyük hücreli, pleomorfik patern
- Büyük hücreli, pleomorfik olmayan patern
- Küçük hücreli patern
- Clinging (dar-sıkı) patern
- Normal ürotelyumda kanserizasyon paterni
- Glandüler diferansiasyonlu patern
- Mikropapiller özellikli patern

içermesi ilginçtir. Mesane, akciğer gibi birçok farklı hücreden oluşan kompleks bir organ kadar değişik tümörlere kaynaklık etmektedir ve bu farklı histolojik görünüm sergilemesinin ana nedenlerinden biri mesanenin farklı embriyolojik yapılarından köken alması olabilir. Mesane embriyolojik gelişimi sırasında kloaka, allantois ve mezonefrik kanal gibi farklı yapılarla ilişkilidir (9). Trigon da belirli bir süre mezotelle döşelidir ve sonra tüm mesaneyi döşeyen endodermal epitelle yer değiştirir. Filogenetik olarak da mesane, memeli dışı farklı canlılarda gerektiğinde kullanılmak üzere su depolama organı olarak görev yapmaktadır. Sonuçta, evrimsel olarak depolama ve absorptif kapasitesi vardır. Ayrıca su-elektrolit dengesinde de böbrekle kıyaslanmasa da gerektiğinde görev

alma kapasitesine sahiptir (10). Böylece, basitçe idrar depolama görevi olan mesanenin oldukça farklı bir öyküsü ve görevleri olduğunu ve ürotelyumun da değişim kapasitesinin yüksek olduğunu göz önünde tutarsak, ürotelyal karsinomların bu kadar farklı morfolojik özellik göstermesi de beklenmelidir (11). Bunlara ek olarak mesane, deneysel olarak skuamöz, glandüler ve böbrek hücrelerine değişim gösterebilme yeteneğindedir (12). Mesane, serviks ve akciğer gibi kronik irritasyonlara maruz kaldığında skuamöz epitele (skuamöz metaplazi) olduğu kadar glandüler epitele (sistitis glandularis) de metaplazi gösterebilir. Mesanenin benign lezyonlarından nefrojenik adenom da böbrek hücresine dönüşüm kapasitesini gösteren bir örnektir.

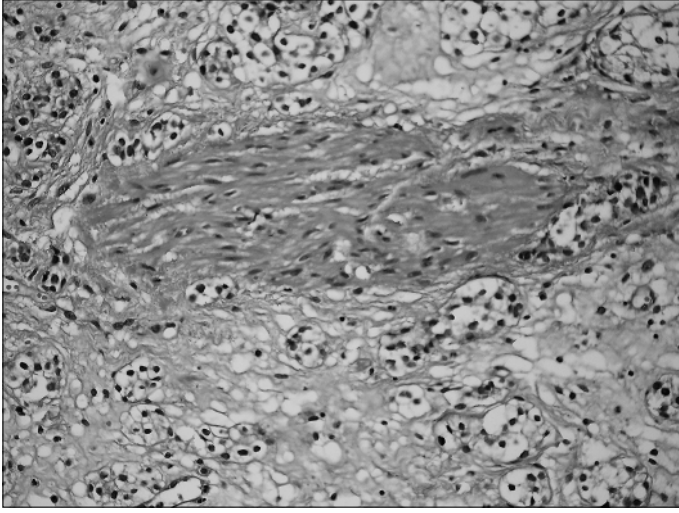
*“WHO 2004’teki sınıflamada tanımlanan varyantların bir kısmı da yeni tanımlananlarla birlikte bazı alt gruplarda toplanabilir.”*

**Son yıllarda tanımlanan yeni nadir varyantlar**

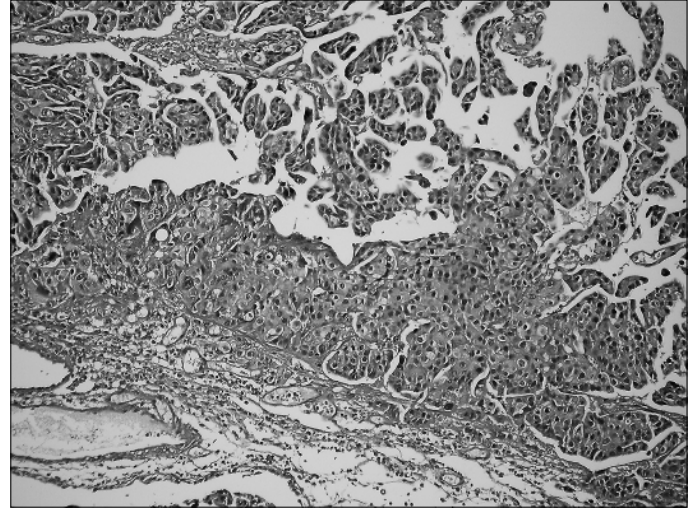
İnvaziv ürotelyal karsinomda hemen hemen her yıl yeni bir antite tanımlanmaktadır. Diğer organ neoplazilerinde de aynı durum geçerli olmakla birlikte, bu durum ürotelyal karsinom için özellikle belirgindir. Moleküler patolojinin hızla gelişmesi, immunhistokimyasal olarak yeni belirteçlerin kullanılmasından sonra tüm organ tümörlerinde yeni sınıflamalara gerek duyulmaktadır. Ayrıca oldukça nadir görülebilen bazı varyantların büyük konsültasyon merkezlerinde toplamalarıyla da yeni antiteler yayınlanmaktadır. WHO 2004 sınıflamasından sonra üropatoloji konusunda deneyimli birçok patoloğun önerdiği yeni varyantlar; “lipid hücreli varyant”, “büyük nested varyant”, “büyük hücreli andiferansiye karsinom”, “osteoklastlardan zengin andiferansiye karsinom”, “pleomorfik büyük hücreli karsinom” ve “abundan miksoid stromalı ürotelyal karsinom”dur (13-18). Bu yeni tanımlanan varyantların olgu sayısı bazılarında oldukça az olup, yeni olgularla desteklenmesi gereksinimi duyulmaktadır. Çünkü yeni bir varyantın tanımlanmasında farklı morfolojik ve genetik özellikleri yanında konvansiyonel ürotelyal karsinoma kıyasla daha agresif seyirli olması da gerekmektedir.

Ürotelyal karsinomda yeni varyantlar tanımlanacak mı? Nerede durulacak? Yeni bir sınıflamaya ihtiyaç var mı?

Ürotelyal karsinomun varyant zenginliğine yazımızın başından beri değinmekteyiz; ancak yeni varyantların önerilmesi kaçınılmaz olacaktır. Konvansiyonel ürotelyal karsinomun invaziv olgularda oranı gittikçe düşmektedir; öyle ki ileride varyantları istatistiksel olarak kıyaslayacak sayıda ürotelyal karsinoma ulaşmakta zorlanacağız! Bundan sonraki WHO sınıflamalarında muhtemelen değişikliklere gitmek gerekecektir. Ortak özellikleri olan varyantların glandüler, küçük hücreli gibi başlıklar altında toplanması önerilebilir ve neredeyse hiç tek başına görülmeyen varyantlar ise patern veya diferansiasyon şeklinde tanımlanabilir. WHO



Şekil 1. Nested varyant, müsküler tabakayı infiltre etmiş küçük yuva yapıları.



Şekil 2. Mikropapiller karsinomda invaziv ve invaziv olmayan alanlar.

2004'teki sınıflamada nöroendokrin grupta yer alan küçük hücreli karsinomun, invaziv ürotelyal karsinomun diğer varyantlarıyla aynı grupta yer alması daha uygun olacak gibi görünmektedir.

Lipid hücreli varyant gibi bazı antiteler neredeyse pür görülmemekte, daha çok diğer varyantlara veya konvansiyonel ürotelyal karsinoma eşlik etmektedir. Bu tür az görülen varyantlar, ürotelyal karsinomun nadir paternleri başlığı altında toplanabilir. WHO 2004'teki sınıflamada tanımlanan varyantların bir kısmı da yeni tanımlananlarla birlikte bazı alt gruplarda toplanabilir. Örneğin glandüler varyant üst grubu altında nested (Şekil 1), tubuler, mikrokistik, berrak hücreli, müsinoz/miksoid gibi varyantlar toplanabilir; osteoklasttan zengin andiferansiye karsinom sarkomatoid varyantın alt grubu olarak kabul edilebilir.

Son tanımlanan "pleomorfik büyük hücreli karsinom" varyantı da tartışmalı bir antitedir (17). Bu varyant aynı zamanda invaziv ürotelyal karsinomda tümör derecesinin belirlenmesi probleminde de örnek teşkil eder. Vücutumuzdaki diğer organ karsinomlarında da yüksek nükleer dereceye sahip olmak genelde kötü bir prognostik belirteçtir. Bu, mesanedeki ürotelyal karsinom için de geçerlidir. İnvaziv olmayan ürotelyal karsinomda tümör derecesi iyi tanımlanmış olmakla birlikte, invaziv karsinoma uygun, kolayca uygulanabilir bir derecelendirme sistemi bulunmamaktadır. Pratikte tüm invaziv karsinomlar, yüksek dereceli olarak raporlanmaktadır. Ayrıca, 2004'teki WHO sınıflamasında "büyük hücreli tip" (giant cell) isminde zaten bir varyant tanımlanmıştır; bu iki varyant (pleomorfik büyük hücreli karsinom ve büyük hücreli tip) birleştirilebilir.

*"Birçok invaziv ürotelyal karsinomda birden fazla varyant görülmekte olup, patoloji raporlarında hepsini görülmeye yüzdeleri ile birlikte vermek gerekir."*

Dilek Baydar ve arkadaşları (16) tarafından tanımlanan "osteoklastlardan zengin andiferansiye karsinom" varyantı genelde benimsenmiş yeni bir varyanttır. Bu varyanta ilk başlarda karşı olmama rağmen, bu konudaki görüşlerim zaman içindeki deneyimlerimle değişmiştir (19). Bununla birlikte, mesanede ürotelyal karsinoma eşlik eden veya primer olarak görülen her osteoklast içeren dev hücreli kemik tümörüne benzeyen olguyu bu grupta değerlendirmem gerekir. Özellikle düşük dereceli karsinoma eşlik eden olguların bir kısmını, tümöre karşı gelişen stromal reaksiyon olarak değerlendirmek gerektiği kanısındayım. Benign kabul edilebilecek bu olguların bir kısmının mekanizması over müsinoz neoplazilerine eşlik eden "mural nodül"e benzetilebilir.

Yeni tanımlanan "abondan miksoid stromalı ürotelyal karsinom" da hem isim olarak hem de tanımlama olarak yerine oturmuş bir varyant değildir (18, 20, 21). Birinci soru tümörün stromasında bulunan materyal miksoid mi, yoksa tümör hücreleri tarafından üretilen bir çeşit müsinoz mu olduğudur. Eğer bir varyant olarak tanımlanacaksa kanımca en uygun tanım "müsinoz ürotelyal karsinom" olacaktır (22). İkinci soru çoğu ürotelyal karsinomların stromasında

miksoid/müsinoz zemin görüldüğüne göre, hangi oranda görülürse bu tanımlamanın kullanılacağıdır.

Değindiğim yeni tanımlanan diğer son iki varyant ise "büyük 'nested' varyant" ve "büyük hücreli andiferansiye karsinom"dur (14, 15). Her ikisine ilişkin birer makale olduğu göz önüne alınırsa, bu tanımlamaların yeni olgularla desteklenmesi gerektiği açıktır. Ayrıca, zaten andiferansiye varyant mevcuttur ve büyük hücreli andiferansiye karsinom bu varyantın içinde tanımlanabilir. Bu örnekleri çoğaltmak mümkündür. Bununla birlikte, sonuçta bu varyantlar üzerinde genel bir fikir birliği sağlanmıştır.

ÜK'nın varyantlarını patoloji raporlarında belirtmeli miyiz?

Başta transüretal rezeksiyon ve sistektomi dahil olmak üzere mesanenin tüm biyopsilerinde in situ ürotelyal karsinomu nasıl belirtiyorsak varyantlar da belirtilmelidir. Örneğin mikropapiller karsinom (Şekil 2) varyantında sadece lamina propria invazyonu olduğunda bile sistektomi öneren çalışmalar mevcuttur (23). Mikropapiller varyant mesane dışında meme, akciğer ve parotis gibi birçok organda da görülmekte olup, anjiyolenfatik invazyon kapasitesi oldukça yüksek bir neoplazidir. Mikropapiller karsinom için "tümör ile damar arasındaki en kısa yoldur" deyimini rahatlıkla kullanabiliriz. Ayrıca bazı küçük hücreli karsinom ve lenfoepitelyoma benzeri karsinom gibi varyantlarda farklı tedavi protokolleri önerilmekte ve kemoterapiye iyi cevap verdiklerini bildiren çalışmalarda mevcuttur (24, 25).

Birçok invaziv ürotelyal karsinomda birden fazla varyant görülmekte olup, patoloji raporlarında hepsini görülmeye yüzdeleri ile



*“Moleküler patoloji, özellikle de genetik bilimi nerdeyse yetişemeyeceğimiz bir hızla ilerlemektedir ve buna ürotelyumun değişim ve dönüşüm kapasitesi de eklenince tümör sınıflamalarında sürekli değişikliklerle karşılaşacağımız açıktır.”*

birlikte vermek gerekir. Biyopsi, konvansiyonel ürotelyal karsinom ve in situ karsinom alanları da içeriyorsa belirtilmelidir. Bu son

iki komponentin belirtilmesi varyantların natürünün araştırılmasında yararlı olabileceği gibi prognostik önemde mevcuttur.

## Sonuç

Mesane ürotelyal karsinomlarında tümör evresi hala en önemli prognostik belirteçdir. Bunun yanında farklı tedavi protokollerinin oluşması ve var olanların da gelişmesi için bilim insanları yoğun bir çalışma içindedirler. Moleküler düzeyde hedefe yönelik tedavilerin ürotelyal karsinomlarda da uygulanması gelecekte mutlaka mümkün olacaktır. Cerrahi patolojide bu konuda ürotelyal karsinomların farklı morfolojilere sahip varyantların tanımlanmasında ve prognostik önemi konusunda yoğun bir çalışma içindedirler.

Moleküler patoloji, özellikle de genetik bilimi nerdeyse yetişemeyeceğimiz bir hızla ilerlemektedir ve buna ürotelyumun değişim ve dönüşüm kapasitesi de eklenince tümör sınıflamalarında sürekli değişikliklerle karşılaşacağımız açıktır. Değişim o kadar hızlıdır ki, her yeni WHO tümör sınıflaması çıktığı gün aslında güncelliğini yitirmektedir. WHO tümör sınıflamalarının en büyük avantajı tüm dünyada ortak bir standardizasyonu sağlaması ve ortak bir dil oluşumuna yardımcı olmasıdır. Ancak, bu durum her sınıflamayı olduğu gibi almak, tartışmamak anlamına gelmemelidir. Tümör isimlendirmesi veya yeni varyantlara itirazların uluslararası toplantılarda, özellikle tümör sınıflamalarının tartışıldığı kongre veya konferanslarda, dile getirilmesi yapılacak yeni sınıflamalara katkı sunacaktır.

## Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer istatistics. Cancer J Clin 2007;57:43-66.
2. Lopez-Beltran A, Sauter G, Gasser T, et al. Infiltrating urothelial carcinoma. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press, 2004;93-109.
3. Samaratunga H, Delahunt B. Recently described and unusual variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder. Pathology. 2012;44:407-18.
4. Behzatoğlu K. Urothelial carcinoma in situ of the urinary bladder with columnar cell pattern. Adv Anat Pathol. 2010;17:289-90; author reply 290-1.
5. Yörükoğlu K. Mesane tümör patolojisi. Üroonkoloji Bülteni 2006;3:3-9.
6. Tuna B, Yörükoğlu K, Düzcen E, et al. Histologic grading of urothelial papillary neoplasms: impact of combined grading (two-numbered grading system) on reproducibility. Virchows Arch. 2011;458:659-64.
7. Cheng L, Neumann RM, Bostwick DG. Papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. Clinical and biologic implications. Cancer 1999;86: 2102-8.
8. Mazzucchelli R, Cheng L, Lopez-Beltran A, et al. Classification and grading of noninvasive and invasive neoplasms of the urothelium. Anal Quant Cytol Histol. 2012 Jun;34:111-9.
9. Sadler, T.W.: Langman's Medical Embryology, 7th ed., 1996, chapt.15, pp.260-97.
10. Güneş D, Kacukçu S. İdrar yolları epiteli, renal tübül epiteli kadar yetenekli midir? Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 2002;11:74-9.
11. Behzatoğlu K. Malignant glandular lesions and glandular differentiation in invasive/noninvasive urothelial carcinoma of the urinary bladder. Ann Diagn Pathol. 2011;15(6):422-6.
12. Kunze E. Histogenesis of nonurothelial carcinomas in the human and rat urinary bladder. Exp Toxicol Pathol. 1998;50:341-55.
13. Leroy X, Gonzales S, Zini L, Aubert S. Lipoid-cell variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. Am J Surg Pathol 2007;31:770-3.
14. Cox R, Epstein JI. Large nested variant of urothelial carcinoma: 23 cases mimicking von Brunn nests and inverted growth pattern of noninvasive papillary urothelial carcinoma. Am J Surg Pathol. 2011;35:1337-42.
15. Lopez-Beltran A, Cheng L, Comperat E, et al. Large cell undifferentiated carcinoma of the urinary bladder. Pathology 2010;42:364-8.
16. Baydar D, Amin MB, Epstein JI. Osteoclast-rich undifferentiated carcinomas of the urinary tract. Mod Pathol. 2006 Feb;19:161-71.
17. Lopez-Beltran A, Blanca A, Montironi R, Cheng L, Regueiro JC. Pleomorphic giant cell carcinoma of the urinary bladder. Hum Pathol. 2009;40:1461-6.
18. Tavora F, Epstein JI. Urothelial carcinoma with abundant myxoid stroma. Hum Pathol. 2009;40:1391-8.
19. Behzatoğlu K. Osteoclast-rich undifferentiated carcinoma of the urinary bladder: is it really an entity? Adv Anat Pathol. 2010;17:288; author reply 288-9.
20. Cox RM, Schneider AG, Sangoi AR, et al. Invasive urothelial carcinoma with chordoid features: a report of 12 distinct cases characterized by prominent myxoid stroma and cordlike epithelial architecture. Am J Surg Pathol. 2009;33:1213-9.
21. Behzatoğlu K, Yildiz P, Oznur M, Bozkurt ER. A synchronous occurrence of urothelial carcinoma with abundant myxoid stroma and inverted papilloma of the urinary bladder. Rare Tumors. 2012 Jun 26;4(3):e45.
22. Gilg MM, Wimmer B, Ott A, Langner C. Urothelial carcinoma with abundant myxoid stroma: evidence for mucus production by cancer cells. Virchows Arch. 2012;461(1):99-101.
23. 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;110:62-7.
24. Church DN, Bahl A. Clinical review—small cell carcinoma of the bladder. Cancer Treat Rev. 2006;32:588-93.
25. Tamas EF, Nielsen ME, Schoenberg MP, Epstein JI. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary tract: a clinicopathological study of 30 pure and mixed cases. Mod Pathol 2007;20:828-34.