

# Mesannenin “Inverted” (Devrik) Papillomu

Dr. Nalan Neşe

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Manisa

## ÖZET

Inverted papillom nadir görülen benign bir ürotelyal neoplazmdır. Her yaşta görülmekle birlikte 6.-7. onyillarda ve erkek cinsiyette görülme olasılığı daha yüksektir. Genellikle soliter tümörler olan inverted papillomlar mesane yanı sıra prostatik üretra ve üst üriner traktta da görülebilir. En sık bulgular hematurî ve dizürîdir. Patolojik olarak endofitik epitelyal proliferasyon ile karakterli lezyonlardır. Ürotelyal karsinomlarla ayırıcı tanısının yapılması sorunlu olabilir. Tercih edilen sağaltım şekli genellikle transüretral rezeksiyondur. Nadiren rekürens yapabildiği bildirilmiştir. Malign transformasyon gösterip göstermediği ve bu nedenlerle hastaların izleminin yapılmasının gerekliliği konusu tartışmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** inverted papillom, mesane, ürotelyal neoplazi

İletişim (✉): nalannese@hotmail.com

## Giriş

Inverted papillom (İP) üriner traktın nadir görülen benign bir epitelyal neoplazmidir (1,2). Traktın her yerinde görülmekle birlikte en sık mesanede yerleşir (1,3). Benign olduğu bilinmektedir, ancak nadiren rekürens gösteren ya da malign transformasyon gösteren olgular da bildirilmiştir (1,3). Histopatolojik olarak endofitik epitelyal proliferasyon ile karakterli bir lezyon olan İP, patoloğlar için bazen tanısı kolay bir antite iken, bazı histopatolojik görünlere sahip varyantları için ise diğer ürotelyal lezyonlardan ayırmak oldukça zordur (4).

“Inverted” kelimesinin tam türkçe karşılığı bulunmadığından sinozal bölgede olduğu gibi üriner trakt olguları da rapor edilirken genellikle İngilizce terim kullanılır. Türkçe terim olarak “içe dönük” ya da “devrik” kelimeleri önerilebilir.

## Tanım ve tarihçe

İP, Dünya Sağlık Örgütü (W.H.O.) tarafından “inverted” büyüme gösteren ve normal ya da minimal atipili neoplastik hücrelerin oluşturduğu benign ürotelyal neoplazm olarak tanımlanır (2). İP, ilk kez Potts ve Hirst tarafından 1963’te tanımlanmıştır (5). Sonraki yaklaşık 50 yılda toplam 300’ü aşkın olgu ya da olgu serileri yayınlanmıştır (1,3,6). En geniş seri Çin literatüründeki 151 olguluk Wan ve ark.’larının çalışmasıdır (3). Son yıllarda ise moleküler değişikliklerine yönelik çalışmalar yapılmakta ve ürotelyal karsinomlarla ilişkisi araştırılmaktadır (7).

## ABSTRACT

Inverted papilloma is a rare benign urothelial neoplasm. Although it has been seen at all ages, most cases are male and at their 6-7. decades. Most frequent localizations of inverted papilloma being usually a solitary tumor, are urinary bladder, and the other sites such as prostatic urethra and upper urinary tract. Patients are generally presented with hematuria and dysuria. Inverted papillomas are characterized by endophytic epithelial proliferation. Differential diagnosis with urothelial carcinomas can be problematic. The preferred treatment choice is usually transurethral resection. It has been reported that recurrence is rare. It is controversial of whether it is necessary to follow up the patients or not.

**Key words:** inverted papilloma, bladder, urothelial neoplasm

## Epidemiyoloji

İP, tüm ürotelyal neoplazmların %1’inden azını oluşturur (2). İleri yaş erkeklerde görülme eğilimi olmakla birlikte çocukluk dahil her yaşta görülebilir (1,4,6,8). Ortalama yaş çeşitli çalışmalarda 53 ile 61 arasında bildirilmiştir (1,3,6,7,9,10).

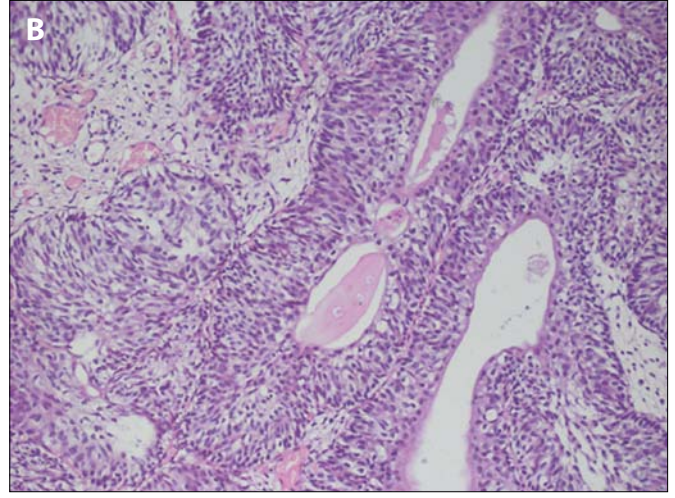
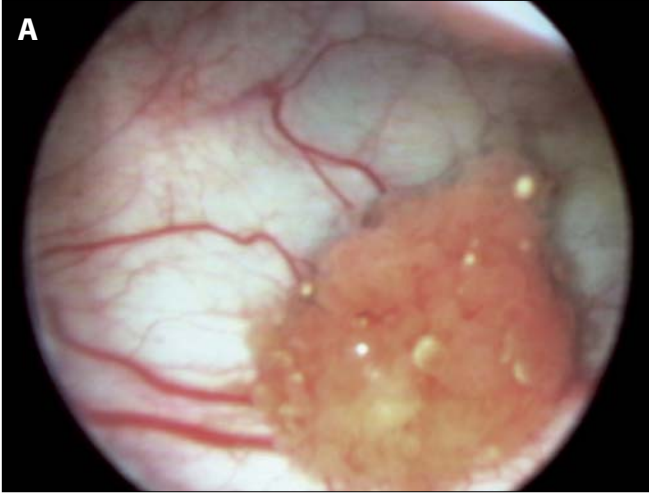
## Etiyoloji ve moleküler deđişiklikler

Diğer ürotelyal neoplazmlarda olduğu gibi İP’larda da hastaların yaklaşık yarısında sigara öyküsü bulunmaktadır (1,3). Bir diğer etiyolojik faktörün virüs enfeksiyonu olabileceği fikri ile yapılan bir çalışmada 10 İP olgusundan 2’sinde HPV 16 ve 18 saptanmıştır (11). Son yıllarda yayınlanmış başka bir çalışmada da 8 İP tanılı olgunun 7’sinde PCR, in situ hibridizasyon ve immunohistokimyasal tekniklerle HPV-DNA varlığı gösterilmiştir (12).

İP’lerdeki moleküler değişikliklerle ilgili çok fazla çalışma yoktur. Yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada İP’larda, diğer ürotelyal papillomlarda ve düşük dereceli ürotelyal karsinomlardakine benzer şekilde -yüksek derecelilerden farklı olarak %45 olguda (9/20) FGFR3 geninde nokta mutasyon saptanırken, hiçbir olguda TP53 mutasyonu görülmemiştir (13). Oysa, kromozom değişiklikleri açısından ürotelyal karsinomlarda görülen anormalliklerin İP’larda görülmediği bildirilmiştir (7).

## Lokalizasyon ve sistoskopik bulgular

Mesane yanı sıra prostatik üretra ve üst üriner traktta da İP görülebilir (1,3). Mesanede en sık trigonda yerleşir (1,10). Genellikle



**Şekil. 33** yaşında gebe kadın olgunun mesanesinde (A) "inverted" gelişim gösteren bir lezyonun sistoskopik görünümü, (B) Mikroskopik incelemesi, glandüler tip "inverted" papillom, düşük dereceli ürotelyal karsinom ve florid sistitis kistika arasında arasında ayırıcı tanı gerektirmiştir. Olgunun 4 yıllık izleminde nüks saptanmamıştır.

soliter lezyonlardır, ancak literatürde ortalama %4.4 oranında multipl lezyon varlığı bildirilmiştir (1,3,6). Yu ve ark'larının çalışmasında bu oran %11 (6/56) gibi oldukça yüksek bulunmuştur (6). İP'lar endofitik gelişen lezyonlar olmakla birlikte düzgün yüzeyle polipoid lezyonlardır, ancak sistoskopik olarak papiller karsinoma benzer görünüme sahip olabilirler (9). Lezyonun boyutu birkaç cm'den 8 cm'e kadar değişebilir.

### Klinik bulgular

En sık bulgular makroskopik hematurî ve dizürîdir (1,3). Ancak suprapubik ağrı ve diğer iritatif semptomlar da görülebilir.

### Histopatolojik özellikler

İP'lar histopatolojik olarak düz bir ürotelyum altında lamina propriada bazıları yüzeyle ilişkili trabeküller ya da gland/yuva benzeri adalar izlenir (2,4). Minimal ekzofitik komponent bulunabilir. Ancak İP'lar endofitik bir proliferasyon ile karakterli lezyonlar olduğundan trabeküllerin ya da adaların çevresinde daha koyu görünen bazaloid hücre tabakası seçilirken, lümene bakan ya da merkezi kısımdaki hücreler ise daha matür geniş sitoplazmalı süperfisiyel hücre tabakası içerir. Bazen endofitik komponent içerisinde de , ekzofitik komponente benzer şekilde papiller oluşumlar görülebilir (14). Böyle olgular papiller ürotelyal karsinomlarla karıştırılabilir, bu nedenle papiller alanın endofitik komponent içerisinde olduğuna dikkat edilmesi gereklidir (11). Uniform kalınlıkta, uzun dallanmalar ve anastomozlar gösteren trabeküllerle karakterli tip, patologlar tarafından göreceli olarak kolay tanınan klasik varyanttır. Glandüler tip florid sistitis sistika ile benzerlik gösterdiğinden varlığı tartışmalıdır (15).

İP'un hücreleri sakin, atipi içermeyen birbirine benzeyen hücrelerden oluşmakla birlikte bazen dejeneratif atipi görülebilir. Fokal atipinin varlığı İP tanısını dışlamaz, ancak fokal atipili olguların nasıl rapor edileceği konusu tartışmalıdır (1,16,17). Belirgin atipi varlığı ise "inverted" gelişim gösteren ürotelyal karsinom lehine yorumlanmalıdır (1,16). Broussard ve ark'larının çalışmasında 21 İP olgusunun 11'inde %5'i geçmeyen atipi varlığı gösterilmiştir (17). Bu olgularda sitolojik atipiyi, artmış mitotik aktivitenin ve nekrozun eşlik etmediği vurgulanmıştır. Ayrıca literatürdeki diğer malign değişiklik içeren İP olgularının yine fokal atipi içeren İP olarak değerlendirilmesinin uygun olduğu görüşünü savunmuşlardır (17,18,19).

En önemli ayırıcı tanı problemi yaşanan antite endofitik gelişim gösteren düşük dereceli ürotelyal karsinomlardır (16). Witjes ve ark. çalışmalarında İP tanısı alan 51 olguyu yeniden değerlendirmişler ve yalnızca 37 olgunun İP kriterlerini karşıladığını, kalan olgulardan 11'inin "inverted" patern gösteren ürotelyal karsinom olduğunu bildirmişlerdir (20). Özellikle TUR materyallerinde kesit ve koter artefaktları nedeniyle değerlendirmek daha da zor olabilmektedir. Yüzey ürotelyumun düz oluşu, invazyonun ve atipinin olmayışı tanısız anlamda İP lehine özelliklerdir. Dikkate alınacak büyüklükte bir alandaki ekzofitik komponentin varlığı, geniş yuva tarzı büyüme, invazyonun ve aşkar ya da yaygın atipinin varlığı karsinom lehine değerlendirilmelidir. Düşük dereceli ürotelyal karsinomların da bazen trabeküler İP benzeri büyüme paterni gösterebileceği bilinmelidir. İP'ların tersine karsinomlarda yangısal stromal reaksiyon görülebilir.

İP'lar ve ürotelyal karsinomların ayırıcı tanısına yönelik olarak İP'larda, -ürotelyal

karsinomlarda pozitiflikleri iyi bilinen - Ki-67, p53 ve sitokeratin 20 immunohistokimyasal yöntemle ve 3,7,17 ve 9p21 kromozomlarındaki anormallikler FISH yöntemiyle araştırılmıştır (7,21,22). Bu çalışmada ve aynı immunohistokimyasal belirleyicilerle yapılmış diğer çalışmalarda her 3 immunohistokimyasal belirleyicinin pozitifliğinin karsinom yönünde değerlendirilmesi sonucuna varılmıştır (7,17,23). Ayrıca İP olgularının hiçbirinde ürotelyal karsinomlarda sık görülen kromozom kayıpları ya da kazanımlarının olmadığı görülmüştür. Bu bilgiler ışığında yalnızca dokuda değil üriner sitolojide de FISH analizi ile 2 antitenin ayrılabilceği düşünülebilir. Fokal atipili İP'larda ise Ki-67 ve p53'ün hafif düzeyli arttığı bildirilmiştir (17).

### Sağaltım

Transüretral rezeksiyon tercih edilen sağaltım şeklidir (1,3). Ancak literatürde multipl olduğunda parsiyel ya da radikal sistektomi yapılmış olgular da vardır (3,6).

### Gidişat

İP'ların nadiren rekürrens gösterebileceği bildirilmiştir (1,3). Ayrıca ürotelyal karsinomlarla birlikte de görülebilirler (6). Yu ve ark'larının çalışmasında toplam 62 İP olgusunun 10'unda eş zamanlı ya da ardışık ürotelyal karsinom saptanmıştır. Yine aynı çalışmada 2 olguda rekürrens geliştiği bildirilmiştir (6). Wan ve ark'larının çalışmasında ise 118 olgunun 5'inde (%4.2) nüks, 2'sinde (%1.7) ise ardışık malignite gelişimi bildirilmiştir (3). Bu oranlar diğer çalışmalara göre biraz daha yüksek oranlardır. Sung ve ark'larının çalışmasında tüm üriner traktaki ürotelyal papillomları inceledikleri

çalışmalarında 68 olgunun 1'inde rekürens saptanmıştır (1). Ancak bu çalışmada öncesinde, eşzamanlı ya da izlem sırasında üroteliyal karsinom saptanan olgular, tanısal kuşku yaratmamak için çalışma dışı bırakılmıştır. Özellikle bu durumlarda İP tanı kriterlerinin daha keskin bir şekilde uygulanması gerekliliği vurgulanmaktadır (16). Yine Witjes ve ark.'larının çalışmasında da öncesinde ya eş zamanlı üroteliyal karsinom öyküsü bulunmayan 37 İP'lu olgunun

1'inde 4 yıllık izlem sonrasında yüzeysel-malign karsinomu gelişmiştir (20). Eski yıllarda yayınlanmış çalışmalarda ya da olgu sunularında da malign transformasyon ya da malign değişiklik riski daha yüksek gibi görünmektedir (4,18,19,24). Ancak bu durum, daha önce açıklandığı gibi fokal atipinin malign değişiklik olarak yorumlanmasından ya da İP kriterlerinin farklı değerlendirilmesinden ve bu olguların gerçekte "inverted" gelişim gösteren düşük dereceli

üroteliyal karsinom olmasından kaynaklanıyor olabilir (17).

Literatürde inverted papillom tanısı almış olguların izleminin nasıl olacağı konusu tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar bu benign tümörlerin, üroteliyal karsinomlardaki gibi bir izleminin gerekli olmadığı (1,14,18,23,25), bazıları ise üroteliyal karsinomlarla birlikte oldukları, rekürens potansiyelleri bildirildiğinden hastaların izlenmesi gerektiği kanısındadırlar (3,9,10,27).

**Teşekkür:** Dr. Talha Müezzinoğlu'na sistoskopik fotoğraf için teşekkür ederim.

## Kaynaklar

- Shigehara K, Sasagawa T, Doorbar J, Kawaguchi S, Kobori Y, Nakashima T, Shimamura M, Maeda Y, Miyagi T, Kitagawa Y, Kadono Y, Konaka H, Mizokami A, Koh E, Namiki M. Etiological role of human papillomavirus infection for inverted papilloma of the bladder. *J Med Virol.* 2011 Feb;83(2):277-85.
- Broussard JN, Tan PH, Epstein JI. Atypia in inverted urothelial papillomas: pathology and prognostic significance. *Hum Pathol.* 2004 Dec;35(12):1499-504.
- Yu J, Sun ZX, Kong CZ, Du SQ. [The clinical analysis of 62 cases of the urothelial inverted papilloma]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2009 Sep 15;47(18):1400-2.
- Sung MT, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R, Cheng L. Natural history of urothelial inverted papilloma. *Cancer.* 2006 Dec 1;107(11):2622-7.
- Kunze E, Schauer A. [Proceedings: Formal genesis of experimentally inverted papilloma and adenocarcinoma of the urinary bladder]. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 1975;59:492.
- Amin MB, Gómez JA, Young RH. Urothelial transitional cell carcinoma with endophytic growth patterns: a discussion of patterns of invasion and problems associated with assessment of invasion in 18 cases. *Am J Surg Pathol.* 1997 Sep;21(9):1057-68.
- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.* Lyon, France: IARC Press; 2004:114-115.
- Potts IF, Hirst E. Inverted papilloma of the bladder. *J Urol.* 1963;90:175-179.
- Wan Q, Luo JD, Cai SL, Shen BH, Zhao WP, Zhang ZG, Xie LP, Shen ZJ. [Inverted urothelial papilloma: report of 151 cases]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2005 Jan 15;43(2):105-7.
- Epstein JI, Amin MB, Reuter VE. *Bladder Biopsy Interpretation.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:67-74.
- Lott S, Wang M, Zhang S, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R, Sung MT, Tan PH, Cheng L. FGFR3 and TP53 mutation analysis in inverted urothelial papilloma: incidence and etiological considerations. *Mod Pathol.* 2009 May;22(5):627-32.
- Chan KW, Wong KY, Srivastava G. Prevalence of six types of human papillomavirus in inverted papilloma and papillary transitional cell carcinoma of the bladder: an evaluation by polymerase chain reaction. *J Clin Pathol.* 1997 Dec;50(12):1018-21.
- Jones TD, Zhang S, Lopez-Beltran A, Eble JN, Sung MT, MacLennan GT, Montironi R, Tan PH, Zheng S, Baldrige LA, Cheng L. Urothelial carcinoma with an inverted growth pattern can be distinguished from inverted papilloma by fluorescence in situ hybridization, immunohistochemistry, and morphologic analysis. *Am J Surg Pathol.* 2007 Dec;31(12):1861-7.
- Isaac J, Lowichik A, Cartwright P, Rohr R. Inverted papilloma of the urinary bladder in children: case report and review of prognostic significance and biological potential behavior. *J Pediatr Surg.* 2000 Oct;35(10):1514-6.
- Risio M, Coverlizza S, Lasaponara F, Vercesi E, Giaccone G. Inverted urothelial papilloma: a lesion with malignant potential. *Eur Urol.* 1988;14(4):333-8.
- Stower MJ, MacIver AG, Gingell JC, et al. Inverted papilloma of the ureter with malignant change. *Br J Urol.* 1990;65:13-16.
- Cheville JC, Wu K, Sebo TJ, et al. Inverted urothelial papilloma: Is ploidy, MIB-1 proliferative activity, or p53 protein accumulation predictive of urothelial carcinoma? *Cancer.* 2000;88:632-636.
- Kimura G, Tsuboi N, Nakajima H, et al. Inverted papilloma of the ureter with malignant transformation: a case report and review of the literature. The importance of the recognition of the inverted papillary tumor of the ureter. *Urol Int.* 1987;42:30-36.
- Kilicli-Camur N, Kilicaslan I, Gulluoglu MC, et al. Impact of p53 and Ki-67 in predicting recurrence and progression of superficial (pTa and pT1) urothelial cell carcinomas of urinary bladder. *Pathol Int.* 52:463-469, 2002.
- Moll R, Lowe A, Laufer J, et al. Cytokeratin 20 in human carcinomas: A new diagnostic marker detected by monoclonal antibodies. *Am J Surg Pathol.* 140:427-447, 1992.
- Cheng CW, Chan LW, Chan CK, Ng CF, Cheung HY, Chan SY, Wong WS, To KF. Is surveillance necessary for inverted papilloma in the urinary bladder and urethra? *ANZ J Surg.* 2005 Apr;75(4):213-7.
- Albores-Saavedra J, Chable-Montero F, Hernández-Rodríguez OX, Montante-Montes de Oca D, Angeles-Angeles A. Inverted urothelial papilloma of the urinary bladder with focal papillary pattern: a previously undescribed feature. *Ann Diagn Pathol.* 2009 Jun;13(3):158-61.
- Ho H, Chen YD, Tan PH, Wang M, Lau WK, Cheng C. Inverted papilloma of urinary bladder: is long-term cystoscopic surveillance needed? A single center's experience. *Urology.* 2006 Aug;68(2):333-6.
- Kilciler M, Bedir S, Erdemir F, Ors O, Kibar Y, Dayanc M. Evaluation of urinary inverted papillomas: a report of 13 cases and literature review. *Kaohsiung J Med Sci.* 2008 Jan;24(1):25-30.
- Tiwari P, Tripathi A, Vijay M, Mitra B, Kumar S, Pal DK, Kundu AK. Inverted papilloma of the urinary bladder: Rigorous surveillance needed? An Indian experience. *Indian J Cancer.* 2010 Oct-Dec;47(4):418-23.
- Castillo O, Hoyos J, Vitagliano G, Arellano L. [Inverted papilloma of the bladder]. *Arch Esp Urol.* 2006 Sep;59(7):691-5.
- Witjes JA, van Balken MR, van de Kaa CA. The prognostic value of a primary inverted papilloma of the urinary tract. *J Urol.* 1997 Oct;158(4):1500-5.