

Mesanenin Primer Küçük Hücreli Nöroendokrin Karsinomu: Nadir Bir Olgu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Primary Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Urinary Bladder: A Rare Case and a Review of the Literature

^aMehmet SEVİM^a,
^bBekir ARAS^b,
^cŞahin KABAY^c

^aÜroloji Kliniği,
Viranşehir Devlet Hastanesi,
Şanlıurfa, TÜRKİYE
^bÜroloji ABD,
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Kütahya, TÜRKİYE
^cÜroloji ABD,
İstanbul Altınbaş Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Medikal Park Bahçelievler Hastanesi,
İstanbul, TÜRKİYE

Received: 16 Sep 2019
Received in revised form: 13 Nov 2019
Accepted: 14 Nov 2019
Available online: 22 Nov 2019

Correspondence:
Mehmet SEVİM
Viranşehir Devlet Hastanesi,
Üroloji Kliniği, Şanlıurfa,
TÜRKİYE/TURKEY
drmetsevim@gmail.com

ÖZET Mesanenin primer küçük hücreli nöroendokrin karsinomu; klinik olarak saldırgan davranışla karakterize, yüksek sistemik metastaz insidansı ile ender görülen bir tümördür. Küçük hücreli karsinomlar en sık akciğerde ortaya çıkar. Mesane kaynaklı küçük hücreli karsinomlar tüm mesane malignitelerinin %0,35-0,75'ini oluşturur. Literatürde şimdiye kadar yaklaşık 150 vaka bildirimi yapılmış ve bu hastalardan neredeyse tamamı izole mesane divertikülü içinden geliştiği bildirilen vaka olmamıştır. Tedavide radikal sistektomi ile birlikte kemoterapi kombinasyonu uygulanmasına rağmen yine de sağkalım oranları yüz güldürücü değildir. Bu çalışmada, 85 yaşındaki erkek olguda karşılaştığımız; daha önce bildirilmeyen, neredeyse tamamen izole olarak mesane divertikülü içinden gelişen küçük hücreli karsinomuna yaklaşımımızı literatür bilgileri eşliğinde sunduk.

Anahtar Kelimeler: Mesane tümörü; küçük hücreli karsinom; nöroendokrin tümör

ABSTRACT Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the bladder is a rare tumor characterized by a high incidence of systemic metastasis and clinically aggressive behavior. Small cell carcinomas occur most often in the lung. Small cell carcinomas originating from the bladder constitute 0.35-0.75% of all bladder malignancies. In the literature, approximately 150 cases have been reported so far and almost all of these cases have not been reported to develop from isolated bladder diverticulum. Despite the combination of chemotherapy with radical cystectomy, the survival rates are not satisfactory. In this article, we encountered an 85-year-old male patient; we present our approach to small cell carcinoma that has not been previously reported and developed almost completely isolated from the bladder diverticulum in the light of the literature.

Keywords: Urinary bladder cancer; small cell carcinoma; neuroendocrin tumor

Mesanenin primer küçük hücreli karsinomu (KHK); nadir görülen nöroendokrin, nonepitelyal bir tümör varyantıdır. Mesanenin primer KHK'si, klinik olarak saldırgan davranışla karakterize, yüksek sistemik metastaz oranları ile nadir görülen bir tümördür.¹ Literatürde şimdiye kadar yaklaşık 150 vaka bildirimi yapılmıştır.² KHK, vücutta en sık olarak akciğerlerde ortaya çıkar. KHK'ler bütün akciğer malignitelerinin yaklaşık %25'ini oluşturur. Ayrıca, akciğer dışı KHK, özefagus, mide, farinks, larinks, ince bağırsak, tükürük bezleri, pankreas, serviks, vajina, deri, böbrekler, ureterler, prostat ve mesaneyi içeren farklı organlarda da görüldüğü bildirilmiştir.³ Tüm mesane malignitelerinin %0,35-0,75'ini primer KHK'ler oluşturur ve diğer organlardaki ortaya çıkan KHK'lerle aynı histolojik özellikler görülür.⁴ Klinikte karşılaşılan semptomlar, yaş ve cinsiyet

özellikleri, mesanenin transizyonel hücreli malignitelerinde görülen özellikler ile benzerlik gösterir. En sık rastlanan semptom, ağrısız makroskobik hematürüdür.⁵ Bu malignitenin nadir görülmesi nedeni ile tedavisi için de genel bir fikir birliği yoktur. Yapılan yayınlarda multimodal bir yaklaşım önerilmektedir. Adjuvan kemoterapinin uzun vadeli sağkalım oranlarını artırdığı kanıtlanmıştır.^{2,6}

Biz de bu çalışmada, transüretal rezeksiyon patolojisi küçük hücreli nöroendokrin tümör gelen olguya yaklaşımımızı anlattık.

OLGU SUNUMU

Seksen beş yaşındaki erkek olgu, 3-4 yıldır aralıklı tekrarlayan, ağrısız, kanlı idrar yakınması ile polikliniğimize başvurdu. Öz geçmişinde 60 paket/yıl sigara öyküsü mevcuttu. Yapılan fizik muayenesi suprapubik hassasiyet haricinde doğaldı. Klinik biyokimya tetkiklerinde spot idrar tahlilinde hematüri dışında önemli bir bulgu olmadığı anlaşıldı. Olgunun poliklinik şartlarında bakılan üriner sistem ultrasonunda böbreklerde kortikal kistler, mesane içerisinde lümeden uzanan solid yapıda oluşum ve mesane içerisinde taş/kalsifikasyon odakları mevcuttu. Bunun üzerine çekilen kontrastlı tüm abdomen bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde her 2 böbrekte kortikal kistler mevcuttu. Toplayıcı sistemde ektazi izlenmedi. Mesane içerisinde sağ yan duvarda yaklaşık 84x54 mm ebadında divertikül izlendi. Divertikül içinde kalkül ile

uyumlu olabilecek multipl dansite artışları ve yaklaşık 75x50 mm ebadında heterojen yapıda kitlesel lezyon izlendi (Resim 1). Bunun üzerine mesane tümörü ön tanısıyla olguya sistoskopi planlandı. Yapılan sistoskopide mesane içinde divertikül ve divertikülü tamamen dolduran solid yapı yüzeyinde nekroz ve kalsifikasyonun olduğu tümöral oluşum izlendi. Bu divertikül ve divertikül mesane bağlantısı haricinde mesane mukozası doğaldı. Bunun üzerine transüretal rezeksiyon yapılarak tümör ve mesane mukozasına yakın kenarından tümör tabanı örnekleri alındı. Tümör yükünün fazla olması, divertikül içerisinde yer alması nedeni ile rezeksiyon kısmen tamamlanarak patoloji sonucuna göre değerlendirilmek üzere rezidü tümör bırakıldı. Olguya 3 yollu silikon sonda takılarak mesane irrigasyona alındı. Postoperatif 1. gün irrigasyon durduruldu. İdrar rengi berrak olan olgu, vitallerinin de iyi olması üzerine postoperatif 2. gün üretral kateteri çekilerek taburcu edildi. Olgudan alınan örneklerin patoloji raporu pansitokeratin (PanCK): (+), sinaptofizin: (+), CD 56: (+) küçük hücreli nöroendokrin karsinom olarak raporlandı. Tümör tabanı örneklerinde kas dokuya invaze olduğu gözlemlendi (T2). Yapılan taramalarında metastaz bulgusuna rastlanmadı. Bunun üzerine olguya sistoprostatektomi+ileal konduit operasyonu yapıldı. Sistoprostatektomi materyal patolojisi ilk alınan örnekler ile uyumlu olarak küçük hücreli nöroendokrin karsinom (T2b) olarak raporlandı. Olguya uygulanan tedavi ve yaklaşımın kişi bilgileri pay-



RESİM 1: Mesanedeki divertikülü dolduran tümöral oluşumun kontrastlı bilgisayarlı tomografi görüntüsü.

laşılmadan bilimsel dergilerde olgu sunumu olarak yayımlanması konusunda onamı alındı. Bu aşamadan sonra olgu kemoterapi tedavisi açısından onkoloji kliniğine devredildi.

TARTIŞMA

Ağrısız makroskobik hematüri yakınması ile başlayan, sigara içen ileri yaş hastada ilk akla getirilmesi gereken tanı, mesane tümörüdür. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı ve günümüzde kabul gören sınıflamaya göre, mesane tümörlerinin %90-95'i değişici epitel (tranzisyonel), %5-10'u ise mezankimal ve/veya epitelyal kaynaklıdır.⁷ Mesanenin primer KHK'si mikroskobik olarak, davranış ve immünohistokimyasal özellikleri açısından bakıldığında akciğerin KHK'sine benzerlik gösterir.⁸ Tüm mesane malignitelerinin %0,35-0,75'ini primer KHK'ler oluşturur.⁴ Mesanenin primer KHK'sinin mikroskobik olarak bakıldığında; solid paternde büyümüş, hiperkromatik nükleuslu ve dar sitoplazmalı küçük hücrelerden oluştuğu görülür. Bu hücreler nöroendokrin özellikler taşır ve immünohistokimyasal olarak nöron spesifik enolaz, sinaptofizin ve kromogranin gibi nöroendokrin belirleyiciler ile immün reaksiyon gösterir.^{1,4} Olgumuzda da tümör hücreleri immünohistokimyasal olarak sinaptofizin ile kuvvetli diffüz pozitif.

Mesane divertikülü, detrüsrörün zayıf olduğu yerden mesane mukozasının herniye olmasıdır. Histolojik olarak divertikülün kas tabakası detrüsrörden çok daha zayıftır. Fibröz kısım ise daha kalın olarak gözüktür. Divertiküller doğumsal, kazanılmış ve bazen iyatrojenik olabilir. Yüksek basınçlı mesanede veya mesane çıkım obstrüksiyonunda, Prune Belly sendromunda, posterior üretral valve bağlı valv mesanede, nörojen mesanede, Menkes ve Williams sendromlarında mesane divertikülleri görülebilir.

Mesane tümörü, mesane içerisinde herhangi bir bölgede bulunabilmekle birlikte genel olarak bakıldığında en sık olarak lateral duvarlarda yerleşmektedir.⁹ Olgumuzda ise neredeyse tamamı izole divertikül içerisinden geliştiğini ve geriye kalan mesane mukozasının tamamen doğal olduğunu görmekteyiz. Bu durum, transüretral olarak tümörün tamamının rezeke edilmesinde güçlüğü

sebebi olmuştur. Literatürde şimdiye kadar bildirilen izole divertikül içinden gelişen KHK bildirilmemiştir. Mesanenin primer KHK tanısı konulmadan önce dikkat edilmesi gereken bir nokta da ayırıcı tanıda nadir görülse de prostat KHK'nin mesaneye direkt invazyonundan, vücudun farklı bir yerdeki KHK'nin mesaneye metastazından ve lenfomadan kesin ayırıcı tanısının yapılması gerekliliğidir. Tümör hücreleri prostat spesifik antijen (PSA) ve prostatik asit fosfataz ile pozitif boyanma gösteren prostat KHK hastalarının yaklaşık %50'sinde adenokarsinomatöz komponent bulunur.¹⁰ Olgumuzun patolojisinde adenokarsinom odağı görülmemiş olup, ayrıca tümör hücreleri PSA immünohistokimyasal boyası ile negatif olarak boyanmıştır. Lenfoma ile ayırıcı tanısı ise ancak histolojik düzeyde mümkün olmaktadır. Elektron mikroskobik özellikleri ve immünohistokimyasal özellikleri [sitokeratin ve lökosit spesifik antijen (LCA)] kesin tanıyı sağlamaktadır.⁴ Olgumuzun histopatolojik incelemesinde tümör hücreleri 'LCA' ile negatifti. Histolojik tanı konulduktan sonra ileri hastalığı dışlamak ve tedavi planını ortaya koymak için, bütün hastalara göğüs ve abdominal BT ve kemik sintigrafisi çekilmelidir. Nörolojik bulgular varsa beyin metastazı varlığını göstermek ya da dışlamak için beyin BT'si çekilmelidir.¹¹ Mesanede karşılaşılan KHK, özellikle akciğerden ya da farklı bir odaktan kaynaklanan metastazla karıştırılabilir. Klinik olarak, akciğerin KHK'si nadir olarak mesaneye semptomatik metastaz yapsa da bu hastaların yarısından fazlasında karaciğer, kemik ve lenf nodu metastazları da vardır.^{12,13} Olgumuza da klinik ve radyolojik incelemeler yapılmış olup; akciğer, prostat veya farklı bir organda herhangi bir kitleye rastlanmamıştır. Akciğer KHK'de olduğu gibi, mesanenin primer KHK'sinde de cerrahi rezeksiyon tek başına kuratif değildir ve ilk tedavi seçeneği sistemik kemoterapidir.¹⁴ En iyi hastaliksız sağkalım oranları, günümüzde primer tümörün tamamen rezeksiyonunu takiben uygulanacak adjuvan kemoterapi ile sağlanmaktadır. Bazı merkezlerde ise cerrahiye ek olarak (kemoterapi ile birlikte veya değil) radyoterapi tedavisi de denenmesine rağmen, diğer araştırmacıların metaanalizlerinde özellikle lokalize

tümörlerde cerrahi (radikal sistektomi ve genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu veya transüretal rezeksiyon) ile birlikte agresif kombine kemoterapi standart tedavi seçeneğidir.¹⁵ Adjuvan kemoterapinin uzun vadeli sağkalım oranlarını artırdığı kanıtlanmıştır.² Yayımlanan mesane primer KHK'li hastaların toplandığı ve farklı tedavi şemalarının izlendiği, Sved ve ark.nın yayımlanmış olduğu, 123 hastanın verilerinin yer aldığı çalışmada; kemoterapi tedavisi ile sistektomi kombine edilen 18 hastada ortalama sağkalımın 27 ay olduğu gösterilmiştir.⁹ Cheng ve ark., radikal sistoprostektomi sonrasında metotreksat, vinkristin, dokso-rubisin (adriamisin) ve siklofosfomid (MVAC) ile tedavi edilen ve pelvik lenf nodu metastazı bulunan KHK'li bir hastanın; bu tedavi sonrası 9. yılında hastaliksız olduğunu bildirmişlerdir.¹⁶ Bununla birlikte, mesanenin KHK'sinde hastaların çoğunun sonuçları kötüdür ve lokal tedavi genel olarak yetersizdir. Moleküler tanı yöntemlerinin artması ile birlikte bu hastalığa sahip bireylerin sağkalımlarını ve sağlıkla ilgili yaşam kalitelerini artırma çalışmaları hâlen devam etmektedir.¹⁷

Mesanenin primer KHK'si; klinik olarak saldırgan davranışla karakterize, yüksek sistemik metastaz oranları ile nadir görülen bir tümördür. Mesanenin ilerlemiş değişici epitel hücreli kanseri ile karşılaştırıldığında daha kötü klinik seyir göstermesi ve metastaz oranlarının daha yüksek olması nedeni ile bu kadar nadir görülen tümörün hızlı ve doğru tanısı önemlidir. Radikal sistektomi ile bir-

likte kemoterapi tedavi kombinasyonları kullanılmasına rağmen sağkalım oranları düşüktür ve istenilen düzeylerde değildir. Bildirilen olgu sayısının artması, literatüre katkı sağlayarak uygun tedavi protokollerinin geliştirilmesi ile hastaliksız tüm sağkalım oranlarına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Nadir olarak karşımıza çıksa da mesanede kötü diferansiye ve agresif seyreden bir tümör varlığında, mesane KHK'yi akılda tutmak önem taşımaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Mehmet Sevim; **Tasarım:** Mehmet Sevim; **Denetleme/Danışmanlık:** Bekir Aras; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Mehmet Sevim; **Analiz ve/veya Yorum:** Şshin Kabay; **Kaynak Taraması:** Mehmet Sevim; **Makalenin Yazımı:** Mehmet Sevim; **Eleştirel İnceleme:** Bekir Aras; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Şahin Kabay; **Malzemeler:** Bekir Aras.

KAYNAKLAR

- Blomjous CE, Vos W, De Voogt HJ, Van der Valk P, Meijer CJ. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic, morphometric, immunohistochemical, and ultrastructural study of 18 cases. *Cancer*. 1989;64(6):1347-57. [Crossref] [PubMed]
- Li Z, Lin C, Wang D, Xie J, Zhou C, Chen P, et al. Primary small-cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder: a rare case and a review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2018;9(3):335-8. [Crossref] [PubMed]
- Dahm P, Gschwend JE. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. *Eur Urol*. 2003;44(6):672-81. [Crossref] [PubMed]
- Ekici K, Mayadağlı A, Türk A, Çetinel CA, Boz M, Selimoğlu A, et al. [Primary small cell carcinoma of the bladder: case report]. *J Kartal TR*. 2012;23(3):147-50. [Crossref]
- 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(2):527-36. [Crossref] [PubMed]
- Moretto P, Wood L, Emmenegger U, Blais N, Mukherjee SD, Winquist E, et al. Management of small cell carcinoma of the bladder: consensus guidelines from the Canadian Association of Genitourinary Medical Oncologists (CAGMO). *Can Urol Assoc J*. 2013;7(1-2):E44-56. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Çitgez S, Erözenci A, Yörükoğlu K. [Nonurothelial bladder cancer]. *Üroonkoloji Bülteni*. 2007;4:9-14.
- Chen Z, Liu Q, Chen R, et al. Clinical analysis of small cell carcinoma of the bladder in Chinese: Nine case reports and literature reviews. *World J Surg Oncol*. 2017;15:33. [Crossref] [PubMed] [PMC]

9. Sved P, Gomez P, Manoharan M, Civantos F, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder. *BJU*. 2004;94(1):12-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Ro JY, Têtu B, Ayala AG, Ordóñez NG. Small cell carcinoma of the prostate. II. Immunohistochemical and electron microscopic studies of 18 cases. *Cancer*. 1987;59(5):977-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Kim JC. CT features of bladder small cell carcinoma. *Clin Imaging*. 2004;28(3):201-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Muñoz Vélez D, García-Miralles Gravalos R, Amengual Antich I, Benejam Gual JM. [Small cell carcinoma of the bladder. Report of a new case and review of the literature]. *Actas Urol Esp*. 2002;26(10):811-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
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(1):85-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Yu DS, Chang SY, Wang J, Yang TH, Cheng CL, Lee SS, et al. Small cell carcinoma of the urinary tract. *Br J Urol*. 1990;66(6):590-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Angulo JC, Lopez JI, Sanchez-Chapado M. Small cell carcinoma of the bladder. A report of two cases with complete remission and a comprehensive literature review with emphasis on therapeutic decisions. *J Urol Pathol*. 1996;5:1-19.
16. Cheng C, Nicholson A, Lowe DG, Kirby RS. Oat cell carcinoma of urinary bladder. *Urology*. 1992;39(6):504-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Kouba EJ, Cheng L. Understanding the genetic landscape of small cell carcinoma of the urinary bladder and implications for diagnosis, prognosis, and treatment: a review. *JAMA Oncol*. 2017;3(11):1570-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]