

Mesanenin Inverted Neoplazmları (Üç Olgu Sunumu) Bir Ön Çalışma

INVERTED NEOPLASMS OF THE URINARY BLADDER (A REPORT OF THREE CASES) A PRELIMINARY STUDY

Esin YILDIZ*, Semih AYAN**, Ö. Fahrettin GÖZE***, Gökhan GÖKÇE**,
Hakan KILIÇARSLAN**, Ahmet MÜSLEHİDDİNOĞLU****

* Yrd.Doç.Dr., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,
** Yrd.Doç.Dr., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD,
*** Prof.Dr., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,
**** Arş.Gör.Dr., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, SİVAS

Özet

Urotelyal (değişici epitel hücreli) neoplazmların çoğu yapısal olarak parmağa benzer papillaların ekzofitik gelişimi ile karakterlidir, fakat bazıları belirgin endofitik gelişim şekli gösterir. Bu inverted neoplazm (IN)'lar, inverted papillom (IP), inverted urotelyal karsinom (IUK) ve düşük malign potansiyelli inverted urotelyal neoplazm (LMP-IUN)'dır. Urotelyumun endofitik gelişimli nonneoplastik lezyonlarının bir bölümü mikroskopik muayenede IN'ı andırabilmesine rağmen, bazen IN nonneoplastik bir proliferasyon ile de karışabilir. Bu nonneoplastik lezyonlar von Brunn'un yuvaları (vBY), sistitis kistika (SK), sistitis glandularis (SG) ve nefrojenik adenom (NA)'dur. Son 2 yılda, mesanenin histolojik olarak belirgin endofitik gelişim şekilli üç IN ile karşılaşıldı. Ondokuz, 26 ve 49 yaşlarındaki hastalarda bulunan mesanenin bu nadir neoplazmlarında, ayırıcı tanı oldukça güçtü. Bu neoplazmlarda tanı, histopatolojik bulgulara ek olarak, Ki-67 ve yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin (HMW-Sit)'in immünohistokimyasal çalışması ile konulabildi.

Anahtar Kelimeler: Mesane, Inverted neoplazmlar, Ayırıcı tanı, Ki-67, HMW-Sit, Immünohistokimya

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:67-72

Mesanenin yüzey epitelinin alttaki lamina propria invaginasyonu ile karakterli, endofitik lezyonları von Brunn hücre yuvaları (vBY), sistitis kistika (SK), sistitis glandularis (SG), nefrojenik adenom (NA), inverted papillom (IP) ve inverted urotelyal karsinom (IUK)'udur (1-7). IP, nadir, vBY, SK, SG benzeri alanlar içerebilen, IUK ile ayırıcı tanısı güç olabilen bir neoplazmdır (1-11). IUK ise vBY, SK, SG, NA ve IP benzeri odaklar içerebilen, bu nedenle yanlış negatif tanı sonrasında tedavide gecikmelere neden olabilen, urotelyal karsinom (UK)'un nadir bir şeklidir (7-14). IP ile UK arasında yer alan, 1998 yılında yapılan mesane neoplazilerinin "The World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus (WHO/ISUP)" sınıflandırmasında ilk kez adı geçen, düşük malign

T Klin J Med Sci 2002, 22

Summary

Most urothelial (transitional cell) neoplasms are characterized architecturally by an exophytic growth of fingerlike papillae, but some exhibit a prominent endophytic growth pattern. These inverted neoplasm (IN)'s are inverted papillom (IP), inverted urothelial carcinoma (IUC) and inverted urothelial neoplasm with low malignant potential (LMP-IUN). Although a variety of nonneoplastic lesions with endophytic growth of the urothelium patterns may mimic IN on microscopic examination, IN may also sometimes be confused with a nonneoplastic proliferation. These nonneoplastic lesions are von Brunn's nests (vBN), cystitis glandularis (CG), cystitis cystica (CC) and nephrogenic adenoma (NA). In the past 2 years, we have encountered three IN of the urinary bladder which histologically have had a prominent endophytic growth pattern. The differential diagnosis was very difficult in these unusual neoplasms of the urinary bladder which in patients aged 19, 26 and 49 years. An unequivocal diagnosis could be established with immunohistochemical study of Ki-67 and high molecular weight cytokeratin (HMW-Cyt) in addition to histopathologic findings in these neoplasms.

Key Words: Bladder, inverted neoplasms, Differential diagnosis, Ki-67, HMW-cyt, Immunohistochemistry

T Klin J Med Sci 2002, 22:67-72

potansiyelli urotelyal neoplazm (DMP-UN)'ın inverted şekli (DMP-IUN) ise, ulaşılabilen bilgilere göre henüz tanımlanmamıştır (14).

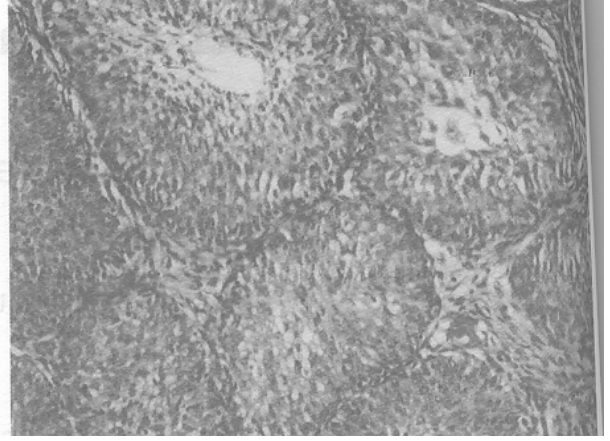
Burada, nadir görülmeleri nedeniyle, klinikopatolojik yönden tartışmak, ayırıcı tanı özelliklerini vurgulayabilmek ve daha çok sayıda olgu içeren çalışmalara öncü olabilmek amacıyla mesanenin IP, IUK ve DMP-IUN tanısı alan üç olgu sunulmaktadır.

Olgu 1

Yirmi altı yaşında kadın hasta, RÖ, ilk kez Şubat 1999'da, gebeliği sırasında olan ve 4 aydır süren, aralıklı, ağrısız, pıhtılı-pıhtısız hematüri, disüri, pollaküri yakınması ile C.Ü.Tıp Fak. Üroloji AD. Polikliniğine (Dosya No:100749) başvurdu. Medikal özgeçmişinde

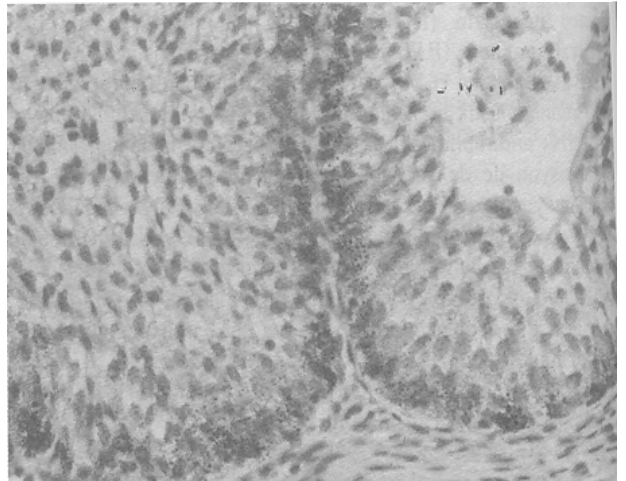


Şekil 1. Yüzeyde, sağda 1/3'lük bölümde displazi ile karakterli atrofik ürotel, ürotel altında vBY benzeri odaklar içeren LMP-IUN (HE, x75).



Şekil 2. LMP-IUN'da hafif derecede pleomorfik, minimal polarite kaybı ve vBY,SK ve IP benzeri alanlar. Bazal membran intakttır (HE, x150).

özellik bulunmayan hasta, günde 1/4 paket sigara içiyordu ve 5 yıldır yoğun sigara dumanı bulunan bir işyerinde çalışıyordu. Hastanın fizik muayenesinde patolojik bulguya rastlanmadı. Hematolojik ve biyokimyasal parametreler normal sınırlar içerisinde idi. İdrarın mikroskopik incelemesinde bol eritrosit saptandı. İdrar kültüründe Stafilokok üredi ve antibiyotik tedavisi verildi. Ultrasonografi(USG)'de sağ böbrek toplayıcı sistemlerde hidronefroza giden dilatasyon saptandı. Fetus başı pelviste olduğundan mesane değerlendirilemedi. Hasta doğumdan 12 ay sonra, Temmuz 2000' de kontrol amaçlı ve disüri, noktüri yakınmaları ile tekrar başvurdu. Fizik muayenesinde, hematolojik, biyokimyasal parametrelerinde ve idrarın mikroskopik incelemesinde ve kültüründe patolojik bulguya rastlanmadı. USG'de mesane posterolateral duvarından lümen içine uzanan 2.1x1cm boyutlarında, düzensiz konturlu, ekोजen yapıda kitle izlendi. IVP'de mesane sol yan duvarda yaklaşık 2cm' lik dolma defekti mevcuttu. Sistoskopide mesane sol yan duvarda, orifis kenarında, yaklaşık 2x1cm lik geniş tabanlı, papiller görünümlü tümör izlendi. TUR yapılarak C.Ü.Tıp Fak.Patoloji AD.'na gönderilen materyal (Patoloji Protokol No:2680/2000), 1 cc'den az, sarı beyaz renkli, küretaj niteliğinde, düzensiz ve yumuşak küçük doku parçalarından ibaretti. Mikroskopik incelemede, kesitlerde yüzeyde yer yer dökülmüş, yer yer atrofik bir odakta ise yüksek dereceli displazi odağı bulunan ürotel ile örtülü, vBY, SK, ve IP benzeri alanlar içeren, endofitik gelişim şekilli tümör görüldü. Tümörü oluşturan hücreler veziküler, bazıları irregüler sınırlı nükleuslu, 1-2 nükleöllü, eozinofilik granüler, bir bölümü berrak sitoplazmalı, sitoplazma sınırları belirsiz, hafif derecede pleomorfik, oval, iğsi şekilli olup, minimal polarite kaybı göstermekteydi. Endofitik hücre yuvaları çevresindeki bazal membran intakttı (Şekil 1,2). PAS ile, bazal membran ince, düzgün bir hat şeklindeydi ve kistlerin



Şekil 3. LMP-IUN'da bazal hücre sitoplazmalarında HMW-Sit pozitifliği (IHK, x300).

bazılarının merkezinde PAS(+) materyal tesbit edildi. İmmünohistokimyasal olarak, yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (HMW-Sit) ile hücre yuvalarının çevresindeki 1-2 sıra hücrenin pozitif boyandığı, diğer hücrelerin negatif olduğu görüldü (Şekil 3). Proliferasyon belirleyicisi olan Ki-67 indeksi ise %1 idi. Bu bulgularla, DMP-IUN tanısı aldı. Hastaya 6 hafta süreli, haftada bir kez, intrakaviter Mitomisin tedavisi uygulandı. Üç ay sonraki kontrol sistoskopisinde nüks görülmüdü. Üç ay sonra tekrar kontrol planlandı.

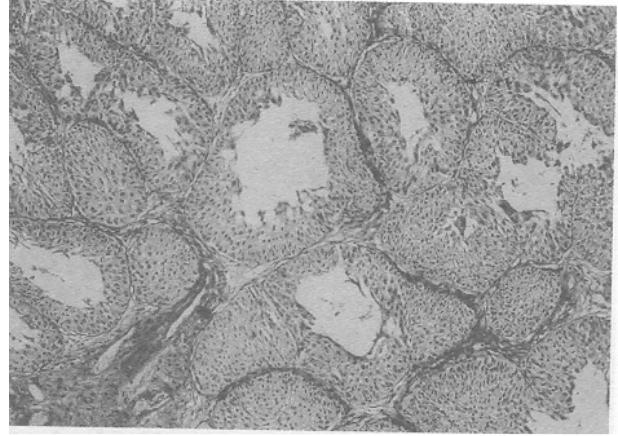
Olgu 2

On dokuz yaşında kadın hasta, FY, Ağustos 2000' de hematüri yakınması ile C.Ü.Tıp Fak.Üroloji AD. polikliniğine (Dosya No:204289) başvurdu. Medikal özgeçmişinde özellik bulunmayan hasta öğrenci idi, sigara öyküsü yoktu. Hastanın fizik muayenesinde patolojik bulguya rastlanmadı. Hematolojik ve biyokimyasal parametreler normal sınırlar içinde idi. İdrarın mikroskopik

incelemesinde HPF' da 1-3 eritrosit, 1-2 epitel hücresi görüldü. İdrar kültürü steril kaldı. USG'de, mesane sağ yan duvarında 1.5x1cm boyutlarında düzenli konturlu, ekojen yapıda kitle izlendi. IVP'de mesane sağ yan duvarda 1.5 cm'lik dolma defekti mevcuttu. Sistoskopide, trigon üzerindeki düzgün sınırlı, beyaz renkli lezyon ve sağ orifis lateralindeki 1.5 cm çaplı düzgün sınırlı polipoid lezyon TUR yapılarak C.Ü.Tıp Fak. Patoloji ABD'na gönderildi (Patoloji Protokol No:2926/00). Trigondan alınan ve 0.5x0.3x0.1cm boyutlarında, gri sarı renkli materyalin mikroskopik inceleme sonrasında "skuamöz metaplazi" odağı olduğu belirlendi. Sağ orifis lateralinden alınan materyal, 1x0.7x0.3cm boyutlarında, sarı pembe renkli,yumuşak kıvamlı, polipoid görünümlü olup, mikroskopik incelemede, kesitlerde yüzeyde histolojik ve sitolojik olarak normal görünümde ürotel ile döşeli, düzgün yüzeyli polipoid doku görüldü. Epitel altında endofitik gelişim gösteren, bazılarının merkezi kistik görünümde olan irili ufaklı, sırt sırta vermiş hücre yuvalanmaları mevcuttu. Hücreler veziküler nükleuslu, eozinofilik, granüler bazıları berrak sitoplazmalı, sitoplazma sınırları belirgin, oval yuvarlak şekilli, uniform görünümlüydü. Polarite kaybı izlenmedi, hücre yuvaları çevresindeki bazal membranın intakt oluşu PAS ile daha belirgin olup, kistlerin merkezinde PAS(+) materyal tesbit edildi (Şekil 4). İmmünohistokimyasal olarak, HMW-Sit ile hücre yuvalarının çevresindeki 1-2 sıra hücrenin pozitif boyandığı, diğer hücrelerin negatif olduğu görüldü. Proliferasyon belirleyicisi olan Ki-67 indeksi ile hiçbir nükleer boyanma izlenmedi. Bu bulgularla olgu IP tanısı aldı. Hasta klinik izleme alındı, altı ay sonraki kontrol sistoskopisinde polipoid lezyon yoktu, fakat trigondaki "skuamöz metaplazi"nin devam ettiği sistoskopik ve histopatolojik olarak görüldü. Altı ay sonra tekrar kontrol planlandı.

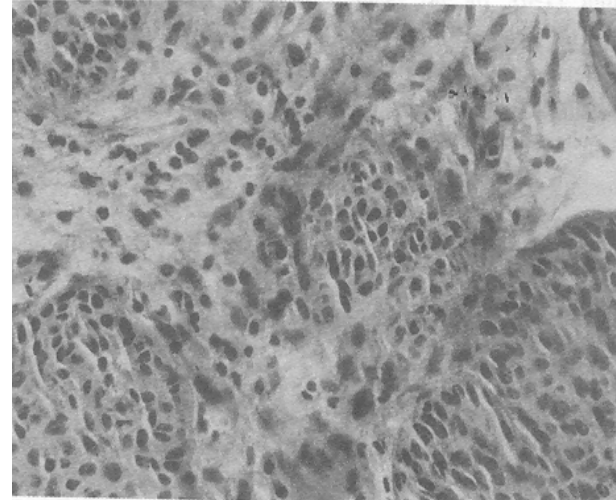
Olgu 3

Kırk dokuz yaşında erkek hasta, İ.T., Aralık 2000'de 2 yıldır devam eden prostatizm şikayetleri ve başlangıçta aralıklı ve son zamanlarda devamlı hal alan ağrısız, pıhtısız hematüri yakınması ile C.Ü.Tıp Fak. Üroloji AD. Polikliniğine (Dosya No:97685) başvurdu. Medikal özgeçmişinde özellik bulunmayan hasta, hastane temizlik personeliydi. Üç günde 1 paket sigara içme öyküsü vardı. Hastanın fizik muayenesinde patolojik bulguya rastlanmadı. Hematolojik ve biyokimyasal parametreler normal sınırlar içinde idi. İdrarın mikroskopik incelemesinde HPF'da bol eritrosit ve normal ürotel hücreleri görüldü. İdrar kültürü steril kaldı. USG' de, mesane sol yan duvarında 2.5x1,5 cm boyutlarında düzenli konturlu, ekojen yapıda kitle izlendi. IVP' de mesane sol yan duvarda 2.5 cm'lik dolma defekti mevcuttu. Sistoskopide, sol yan duvardaki 2.5 cm çaplı, nisbeten düzgün sınırlı polipoid lezyon TUR yapılarak C.Ü.Tıp Fak.

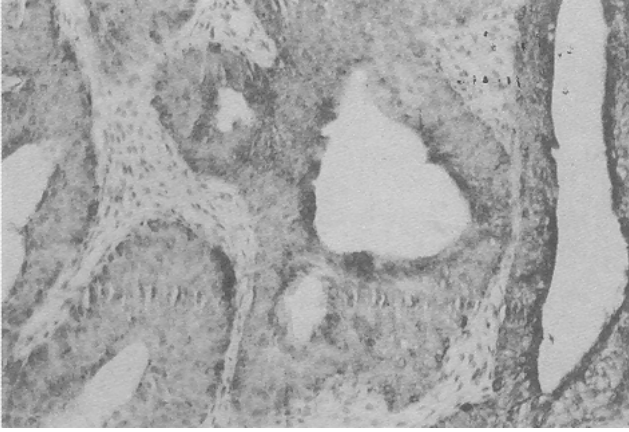


Şekil 4. IP'da uniform görünümlü hücrelerden oluşan, bazal membranı intakt, vBY, SK benzeri, ancak irili ufaklı ve sırt sırta vermiş hücre grupları (PAS, x75).

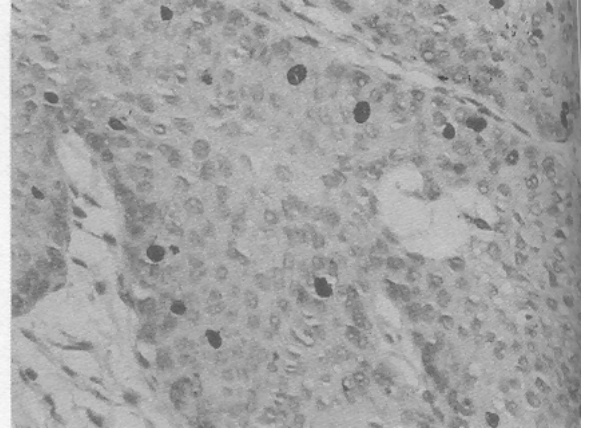
Patoloji ABD'na gönderildi (Patoloji Protokol No:4199/00). Materyal, 1cc hacminde, çapları 1x0.7x0.5 cm ile 0.4x0.3x0.2 cm boyutları arasında olan 6 adet polipoid görünümde, sarı beyaz renkli, orta sertlikte doku parçalarından oluşmaktaydı. Materyalin mikroskopik incelemesinde, kesitlerde yüzeyi 5-12 sıralı ürotel ile döşeli, epitel altına doğru endofitik tarzda gelişim gösteren, bazı alanlarda birbirleriyle anastomozlar yapan, irili ufaklı, sırt sırta vermiş ve arada çok az bir bağ dokusu stroma bırakmış, az bir bölümü kistik görünümlü hücre yuvaları ve trabeküllerinden oluşmaktaydı. Tümörde papiller çatı korunmakla birlikte, yüzey epiteli ve lamina propriadaki hücre gruplarında belirgin polarite kaybı ile hücresel seviyede orta ve ileri derecede pleomorfizm, az sayıda mitoz görüldü. Hücre yuvaları ve trabekülleri çevresindeki bazal membran genelde intakt olup, iki alanda lamina propriada desmoplastik reaksiyon oluşturan tek tek hücreler ve küçük hücre grubu şeklinde mikroinvazyon



Şekil 5. IUC'da lamina propriada desmoplastik reaksiyon ve mikroinvazyon (HE, x300).



Şekil 6. IUK'da, HMW-Sit ile tüm hücrelerde sitoplazmik pozitiflik (IHK, x150).



Şekil 7. IUK'da Ki-67 ile nükleer boyanma (IHK, x300).

tesbit edildi (Şekil 5). PAS ile bu iki alandaki invazyon daha belirgin olarak izlendi. İmmünohistokimyasal olarak, HMW-Sit ile hücre yuvalarında ve trabeküllerinde tüm hücrelerde homojen boyanma yanısıra Ki-67 indeksi %12 olarak belirlendi (Şekil 6-7). Bu bulgularla, lamina propria invazyonu gösteren, İÜK tanısı aldı. Hastaya intrakaviter Mitomisin tedavisi başlandı. Tedavinin bitiminden üç ay sonra kontrol planlandı.

Tartışma

IP, 1927 yılında adenom benzeri polipler olarak tanımlanan, bugünkü ismi ile ilk kez 1963 yılında adlandırılan, nadir, etiolojisi tam olarak bilinmeyen, histopatolojik tanısı güç olan bir lezyondur (1-4, 8-12). Bugün için, IP'un etiolojisi ile ilgili olarak iki farklı görüş bulunmaktadır. Birincisi kronik iltihap ve iritatif ajanlara karşı, vBY' larının hiperplastik bir reaksiyonundan ibaret nonneoplastik bir lezyon olduğudur. Diğer ve daha çok kabul gören görüş ise köken dokusu, sebep olan ajanları halen bilinmemesine rağmen gerçek bir neoplazm olduğudur. Ayrıca kesin olmamakla birlikte, sıklıkla trigon, mesane boynu, pelvis ve üretrada lokalize olması nedeniyle mezodermal orijinli olduğu ileri sürülmektedir (3,4,6,10).

IP, en sık genç ve orta yaşlı erkeklerde, mesanede bulunur (1-6). İlk iki dekatta ve kadınlarda çok nadirdir (15,16). Üreterler, renal pelvis ve üretra yerleşimli de olabilmektedir. Olguların %80'inde trigon, mesane boynu ve prostatik üretrada görülmesi sık obstrüktif yakınmaları, disüri ve hematüriyi açıklar. Obstrüksiyon çoğu zaman eş zamanlı olan benign prostat hiperplazisinin sonucudur. IVP' de dolma defektine neden olan, bazen USG ile tanınabilen lezyon, sistoskopide polipoid, düzgün mukozal yüzeyli, birkaç mm ile 1-2 cm çapında olan, nodüler, gri-beyaz yüzey yükseltmeleri şeklindedir. Sesil veya pediküllü olabilir. Yüzeydeki sağlam mukoza nedeniyle sitoloji çoğu

zaman tanıda yardımcı değildir (1-6,10-11). Neoplazmın basit TUR'u ile birlikte veya tek başına elektrokoagülasyonu genelde tercih edilen tedavi yöntemidir (3,4,10,11). Mikroskopik olarak, lamina propria gömülmüş, endofitik görünümde, irili ufaklı ve sırt sırta vermiş hücre yuvaları, kordonları ve trabeküllerinden oluşur. Yüzeyi en azından kısmen ince bir ürotel tabakası ile örtülüdür. İnce vasküler bağ dokusundan oluşan sap ve ekzofitik papiller komponent bulundurmaz. Selüler atipi fokal ve minimaldir, mitozlar yok veya nadirdir. Hücre yuvaları kistik veya glandüler dönüşüm gösterebilir, skuamöz metaplazi bulunabilir. Kistler PAS(+) materyal ve bazen kristaller içerebilir. Bu lezyonu ürotelin hemen altında bulunan, lokalize ve yüzeyel, uniform büyüklükte ve sitolojik özellikleri ürotele benzeyen vBY, SK, SG yanısıra IUK'dan ayırmak bazen güç olabilmektedir (1-13,15,16). IP tanısı alan olgu 19 yaşında ve kadın olup, tipik klinik, radyolojik ve histopatolojik bulgulara sahipti. vBY, SK benzeri odaklar içermekle birlikte, odakların irili ufaklı ve sırt sırta oluşu, lezyonun polipoid yapısı yanısıra lokalize ve yüzeyel olmaması ile ayırıcı tanısı yapıldı.

IUK, endofitik gelişim şekilli urotelyal transizyonel hücreli karsinom, malign inverted papillom, "nest tipi" mikrolobuler karsinom, inverted papiller karsinom olarak da adlandırılan, ortalama görülme yaşı 68 olan, klinik, radyolojik ve makroskopik bulguları IP'a benzeyen, ürotelyumun yüzeyel, düşük dereceli, malign tümörüdür (7-9,14,17,18). Tümör büyüklüğü IP ve IUK ayrımında güvenilir bir kriter değildir. Çünkü boyutları küçük olan UK'lar yanısıra büyük boyutlu IP'lar da bildirilmiştir (3,4,10,14,19). IUK'da mikroskopik incelemede belirgin endofitik gelişim şekli invazyonun belirlenmesinde önemli bir güçlük oluşturur. Noninvaziv lezyonlarda nisbeten masum sitolojik özellikler, vBY, SK, SG, NA ve IP benzeri alanları nedeniyle yanlış negatif tanı oranı yüksektir (7,9).

Yoğun eozinofilik sitoplazma, polarite kaybı, hücrelerin ve hücre gruplarının sıkışık düzenlenmesi; hücre yuvalarının, hücrelerin ve hücre nükleuslarının büyüklük ve şekillerindeki farklılık, nükleer sınırlar ve kromatin dağılımındaki düzensizlik, belirgin nükleol ve artmış mitotik hız en önemli neoplastik yorum kriterleridir. IP ve IUK'da yüzeydeki ürotel normal, hiperplastik, displastik olabilir ve karsinoma in-situ odağı da bulunabilir (4,9). IP'da karakteristik olan maturasyon ve periferik palizadlar IUK'da bulunmaz. IP' da fokal ve minör dereceli sitolojik atipi kabul edilebilir ve bazıları "atipili IP" tanısının kullanılmasını önerirler (4,7).

IUK'da invazyon kriteri olan, inflamatuvar ve desmoplastik reaksiyon oluşturabilen lamina propriadaki hücre yuvalarının kontrollerinin irregüler olması ve tek tek hücrelerin bulunması durumunda İÜK tanısı daha kolaydır. Ayrıca yüzeyel papiller komponent bulunduğu da IUK yönünde düşünülmelidir (7). Tüm bu klinik, radyolojik ve patolojik özellikleri bulundurması nedeniyle, 3. olgu IUK tanısı aldı. İkinci olguda da bu özelliklerin ışığında IUK ile ayırıcı tanı yapılabildi.

Son yıllarda IP'un multipl veya nüks lezyonları, ürotelde aynı veya farklı bölgede ÜK ile birlikteliği ve maligniteye dönüşümü bildirilmiştir (15,16,20-26). Bu nedenle bugün için benign bir neoplazm olarak kabul edilen bu lezyonun malign potansiyeli ve bu potansiyelin belirleyicileri tartışılmaktadır (13,15,20-28). Bazı araştırmacılar IP' un multipl olma ve nüks etme oranları, ÜK'a göre çok düşük olduğu için malign potansiyel taşımadığını ileri sürerken, diğerleri yoğun Feulgen boyanması, yüksek ortalama AgNOR sayısı ve PCNA, p53, Ki-67, c-erbB-2 ile yüksek immünreaktivite gösteren olguların malign potansiyel taşıdığını ileri sürdüler (4,10,13,15,26-28). Ayrıca, normal ürotel DNA' sında S fazının ortalama oranı 4.87 iken, IP DNA histogramlarında bu oran 9.78' dir. Anöploid DNA şekline sahip bir olguda da daha sonraki yıllarda ÜK gelişimi bildirilmiştir (10). Ayrıca bir çalışmada tüm IP'lar ve çoğu yüzeyel UK'lar diploidken, invaziv UN'ların çoğunun anöploid olduğu saptanmıştır (26).

Mesanenin ürotelyal neoplazmlarının WHO/ISUP sınıflandırmasında IP, papiller neoplazmlar grubunda yer almaktadır. Bu sınıflamada, İÜK' dan söz edilmekte, ancak DMP-ÜN olarak adlandırılan ve IP ile İÜK arasında yer alan minimal yapısal anomali ve minimal nükleer atipi ile karakterize noninvaziv neoplazminin inverted şeklinin varlığından söz edilmemektedir (14). İkinci olgudaki histopatolojik özellikler, DMP-IÜN'm da tanımlanması gerektiğini, bu lezyonun DMP-UK'a benzer şekilde minimal polarite kaybı ve minimal atipi göstermesi ile IP ve İÜK'dan ayrılabilceğini düşündürdü.

Helpap ve ark. mesanenin WHO/ISUP sınıflandırmasında en zor ayrımın IP, DMP-ÜN ve düşük dereceli ÜK arasında olduğunu belirtmekte, bu ayrımın HMW-Sit'leri içeren monoklonal antikor 34βE12 ile boyanma ve proliferasyon belirleyicisi olan MIB-1(Ki-67) labeling indeksi (LI) (her 100 hücredeki ortalama nükleer boyanma oranı) özelliklerinden yararlanılabileceğini ileri sürmektedirler (29). Papillom ve LMP-UN'da yalnızca bazal hücrelerde 34βE12 bağlanması ve düşük Ki-67 LI, düşük dereceli ÜK' da tüm hücrelerde difüz 34βE12 bağlanması ve yüksek Ki-67 LI tesbit edildiği bildirilmektedir (29,30). Ayrıca Ki-67 indeksinin, tümörün patolojik evresi ile de paralel artış gösterdiği belirtilmektedir(31). Üç olguda saptanan HMW-Sit boyanma özellikleri ve Ki-67 indeksleri bu bulgulara benzer olup, Ki-67 indeksi IP' da %0, LMP-UN'da %1 idi. HMW-Sit ile yalnızca 1-2 sıra, devamlı bazal hücre pozitifliği vardı. IUK' da Ki-67 indeksi %12 olup, HMW-Sit tüm tabakalardaki hücrelerde pozitif. Ki-67 indeksi ve HMW-Sit boyanma özelliği IUK tanısında önemli fayda sağlamakla birlikte, IP ve LMP-IUN ayrımında klasik histopatolojik bulgular önemli görüldü.

IP, DMP-IUN ve IUK ayrımı, klinik, radyolojik ve tümörün makroskopik özellikleri ile mümkün olmayıp, asıl ayırıcı tanı mikroskopik inceleme ile yapılabilmektedir. Bu nedenle mikroskopik ayırım özelliklerinin iyi bilinmesi, HMW-sit boyanma özellikleri, Ki-67 indeksi gibi ek tanı yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir. Ayrıca çoğu araştırmacı tarafından benign olarak kabul edilse bile, nadir de olsa nüks ve malign dönüşüm gösteren olguların bildirilmiş olması nedeniyle, IP'de klinik izlem gerekmektedir. DMP-UN ve DMP-IUN ise, noninvaziv UK ve IUK' dan ayrımları zor olan, henüz yeni tanımlanan lezyonlar olup, prognozlarının kesin bilinmesi için yeni olguların izlemi gerekmektedir. Bugün için bu neoplazmların tedavi ve takipleri de UN ve IUN' a benzer şekilde yapılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Nochomovitz LE, Metwalli NE, Gupta P. The renal pelvis, ureter, urinary bladder, and urethra. In: Silverberg SG, ed. Surgical Pathology and Cytopathology. Third ed. New York:Churchill Livingstone. 1997:2185-237.
2. Reuter VE, Melamed MR. The urothelial tract: Renal pelvis, ureter, urinary bladder, and urethra. In :Sternberg SS, ed. Diagnostic Surgical Pathology. Third ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 1999:1853-92.
3. Saporta L, Başaran G, Uysal V, Miroğlu C. Bir inverted papilloma olgusu. Üroloji Bülteni 1996;7:123-4.
4. Bitiren M, Yeni E, Özardalı Hİ, Ünal D, Gürsan N, Çiftçioğlu MA. Mesane inverted papillomları (4 olgunun patolojik özellikleri). Türk Neoplazi Dergisi 1999; 7(1): 33-7.
5. Ordonez NG, Rosai J. Urinary tract. In:Rosai J , ed. Ackerman's pathology. Eight ed. New York: Mosby. 1996:1185-220.
6. Peterson RO:Urologic Pathology. Second ed. Philadelphia:JB. Lippincott Company, 1992:260-394.
7. Amin MB, Gomez JA, Young PH. 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; 21(9): 1057-68.
8. Talbert ML, Young RH. Carcinomas of the urinary bladder with deceptively benign-appearing foci. A report of three cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13(5): 374-81.
 9. Young RH, Oliva E. Transitional cell carcinomas of the urinary bladder that may be underdiagnosed. A report of four invasive cases exemplifying the homology between neoplastic and non-neoplastic transitional cell lesions. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(12):1448-54.
 10. Witjes JA, Balken MR, KAA CA. The prognostic value of a primary inverted papilloma of the urinary tract. *J Urol* 1997;158:1500-5.
 11. Berkhoff WBC, Jöbsis AC, Bruijnes E, Dabhoiwala NF. The inverted urothelial papilloma. *Urol Int* 1985;40:93-6.
 12. Minguez GE, Lopez GE, Lopez GJA, MunozAJL, Santamaria EJ, Aramburu LMA, Osés VA, Delgado AF. Inverted papilloma or inverted urothelial carcinoma. A problem not yet resolved in its totality. Contribution of two new cases to the literature(Abstract). *J Urol* 1990;96(8):441-4.
 13. Cheon J, Kim HK, Kim JJ, Yoon DK, Koh SK, Kim IS. Malignant inverted papilloma of the urinary bladder: The histopathological aspect of malignant potential of inverted papilloma(Abstract). *J Korean Med Sci* 1995;10(2):103-10.
 14. Epstein JI, Amin MB, reuter VR, Mostofi FK, and the Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998;22(2):1435-48.
 15. Miyajima A, Mochzuki T, Seta K, Mizuguchi Y, Hayakawa M. Inverted papilloma arising in a Juvenile. *Urol Int* 2000;65(1):60-2.
 16. Isaac J, lowichik A, cartwright P, Rohr R. *J Pediatr Surg* 2000;35:1514-6.
 17. Rioux-Leclercq N, Staerman F, Patard JJ, Billerey C, Guille F, Lobel B, Ramee MP. Unusual variety of bladder urothelial carcinoma : "nest type" microlobular carcinoma:report of an anatomoclinical case and review of the literature(Abstract). *Ann urol(Paris)* 2000;34(1):9-12.
 18. Angolo JC, Lopez JI, Toledo JD, flores CN. Inverted papillary carcinoma(Abstract). *Arch Esp Urol* 1993;46(8):695-8.
 19. Bianchi G, Novelli P, Beltrami P, Bonzanini M, Mobilio G. Small urothelial carcinoma: diagnosis and treatment by cold forceps biopsy. *I Urol* 1990;144:872-4.
 20. Caro DJ, Tessler A. Inverted papilloma of the bladder. A distinct urological lesion. *Cancer* 1978;42:708-13.
 21. Lazarevic B, Garret R. Inverted papilloma and papillary transitional cell carcinoma of urinary bladder. Report of four cases of inverted papilloma, one showing papillary malignant transformation and review of the literature. *Cancer* 1978:1904-11.
 22. Whitesel JA. Inverted papilloma of the urinary tract: malignant potential. *J Urol* 1982;127:539-40.
 23. Stein BS, Rosen S, Kendall R. The association of inverted papilloma and transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol*;131:751-2.
 24. Grainger R, Gikas PW, Grossman HB. Urothelial carcinoma occurring within an inverted papilloma of the ureter. *J Urol* 1990;143:802-4.
 25. Knijff DWW, Theunissen PHMH, Delaere KPJ. Inverted papilloma of the ureter with subsequent invasive bladder cancer. *Acta Urol Belg* 1997;65(4):45-6.
 26. Rozanski TA. Inverted papilloma: an usual recurrent, multiple and multifocal lesion. 1996;155:1391.
 27. Urakami S, Igawa M, Shirakawa H, Ishibe T. Biological characteristics of inverted papilloma of the urinary bladder. *Br J Urol* 1996;77:55-60.
 28. Urakami S, Igawa M, Shirakawa H, Ishibe T. Inverted papilloma of the urinary bladder: A case evaluated for malignant potential. *Int Urol Nephrol* 1997;29(2):181-7.
 29. Helpap B, Köllerman J. Assessment of basal cell status and proliferative patterns in flat and papillary urothelial lesions: A contribution to the new WHO classification of urothelial tumors of the urinary bladder *Hum Pathol* 2000;31:745-50.
 30. Helpap B, Köllermann J. Proliferative pattern of exophytic and superficially invasive and noninvasive low-grade urothelial carcinomas. *Hum Pathol* 1999;30:145-50.
 31. Okamura K, Miyake K, Koshikawa T, Asai J. Growth fractions of transitional cell carcinomas of the bladder defined by the monoclonal antibody Ki-67 *J Urol* 1990;144:875-8.

Geliş Tarihi: 12.02.2001

Yazışma Adresi: Dr.Esin YILDIZ
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji AD,
58140,Kampüs, SİVAS