

Mesaneenin “Lenfoepitelyoma Benzeri” Karsinomu

LYMPHOEPITHELIOMA-LIKE CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER: A REPORT OF 2 CASES

Dr. Deniz ARIK,^a Dr. Selda SEÇKİN,^a Dr. Özge HAN,^a Dr. Hülya ÖZEL^a

^aPatoloji Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

“Lenfoepitelyoma benzeri” karsinom mesaneenin nadir tümörlerindendir. Malign epitelyal komponent ve yoğun lenfositik infiltrasyon ile karakterli bu tümörler ilk kez 1991 yılında tanımlanmıştır. Kemoterapiye belirgin yanıt veren, radikal cerrahiye gerek olmadan uzun sağ kalım sağlanabilen bu tümörlerin bu nedenle ayırıcı tanısı önem kazanmaktadır. Sunacağımız olgular kanlı idrar şikayeti ile hastanemize başvurmuş olup, olguların biri 59 yaşında erkek ve diğeri 72 yaşında kadın hastadır. Mesanede kitle saptanan her iki olguya da transüretral rezeksiyon (TUR) sonrası radikal cerrahi uygulanmıştır. Erkek olguda sağ yan duvarda 4 cm uzun eksene sahip, kadın olguda sol yan ve ön duvarda 2 cm uzun eksene sahip ülsere tümör dokusu izlenmiştir. Histopatolojik incelemede benzer görünümde tümörleri saptanan 2 olgu “lenfoepitelyoma benzeri” karsinom olarak değerlendirilmiştir. Bu tümörlerin histopatolojik ve immünohistokimyasal özellikleri literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Lymphoma karsinom, mesane

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:342-346

Abstract

Lymphoepithelioma-like carcinoma, one of the rare neoplasms of the urinary bladder, is composed of malignant epithelial component and dense lymphocytic infiltration. It was first reported in 1991. Because of the long-term survival of the cases without radical surgery and an effective response to chemotherapy, differential diagnosis gains importance in this tumor. The cases that we are going to report are a 59-year-old man and a 72-year-old woman who presented with hematuria. In both cases, a mass was observed in the bladder and radical surgery was performed after transurethral resection (TUR). Gross examination revealed an ulcerated mass, 4 cm in dimension on the right wall of the first case and a 2-cm-long axis ulcerated mass was observed on the left anterolateral wall of the bladder of the second case. Both tumors were diagnosed as lymphoepithelioma-like carcinoma after thorough histopathologic evaluation. Histopathologic and immunohistochemical characteristics of the lymphoepithelioma-like carcinoma of bladder were discussed.

Key Words: Carcinoma, lymphoma bladder

İlk kez Zukerberg tarafından tanımlanan ve nazofarinksin lenfoepitelyomasına benzetilen bu tümörler, malign epitelyal komponent ve yoğun lenfositik infiltrasyon ile karakterlidir.¹ Mesaneenin “lymphoepithelioma-like” karsinomu (LELK), tüm mesane karsinomlarının %0.4-1.3’ünü oluşturur.² 1991-2004 yılları arasında ulaşılabilen İngilizce literatürde 52 adet mesanede LELK olgusu rapor edilmiştir.^{2,3}

Hastaların ortalama tanı yaşı 68.4 olarak bildirilmektedir.⁴ Olguların %69’u erkektir.⁴ Daha ön-

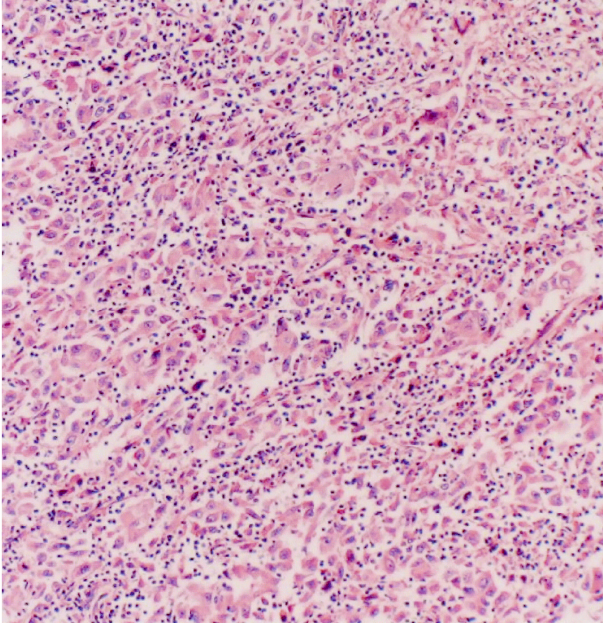
ceki çalışmalarda, tükrük bezi, uvula, yumuşak damak, timus, serviks, vajen, deri, trakea, larinks, akciğer ve renal pelviste de LELK rapor edilmektedir.^{2,4-6} Bu tümörlerin histogenezi belirsizdir. Epstein-Barr virüsün (EBV) nazofarinksin lenfoepitelyomasında onkojenik rolü olduğu bilinmektedir. Mide, tükrük bezi, akciğer ve timus LELK’inde de EBV’nin rolü gösterilmiştir.⁷ Ancak mesanede bu ilişki gösterilebilmiş değildir.^{5,8} Mesanede daha çok kubbe ve trigon, daha az lateral duvarlarda yerleşirler. Genellikle solid olan bu tümörlerin boyutları 0.9-5 cm arasındadır.⁴

Young ve Elbe, çalışmalarında bu tümörleri, mesaneenin agresif gidiş gösteren, kötü prognozlu, indifferansiyel karsinomları arasında sınıflandırmıştır.⁹ Ancak son çalışmalarda sağ kalımın diğer

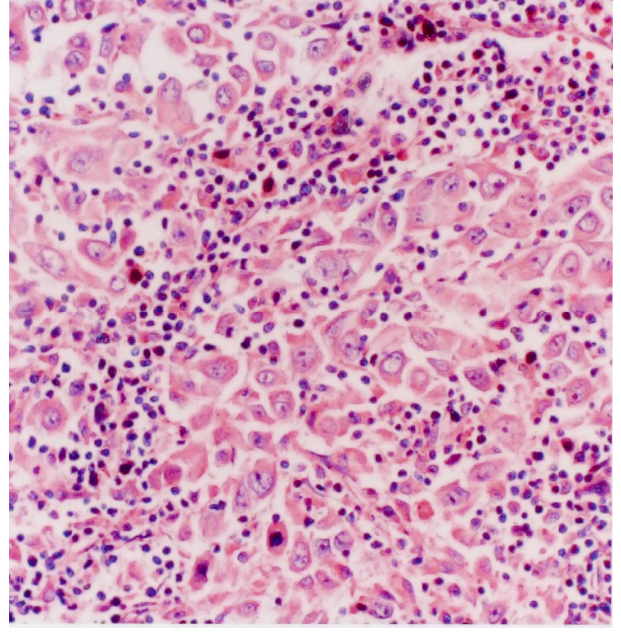
Geliş Tarihi/Received: 11.11.2004 **Kabul Tarihi/Accepted:** 28.02.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Deniz ARIK
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Patoloji Bölümü, 06100, Altındağ, ANKARA
denarik@hotmail.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri



Resim 1. Difüz dağılım gösteren tümör hücreleri (HE x 100).



Resim 2. Tümör hücre adaları ve arada lenfositik infiltrasyon (HE x 200).

indiferansiye tümörlere göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir.¹⁰ Mesanenin LELK de radikal cerrahi gerekmeden primer olarak sisplatin içeren kemoterapi protokolleri ile yüksek sağ kalım sağlanabildiğinden, ayırıcı tanıyı yapmak önemlidir.^{11,12}

Olgu Sunumları

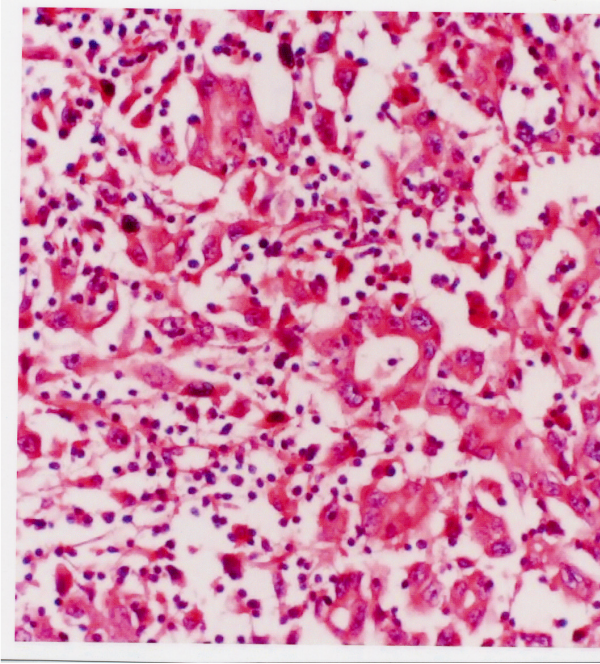
Olgu 1

Hastanemize kanlı idrar şikayeti ile başvuran 59 yaşında erkek hastada sistoskopik olarak mesane sağ yan duvarında yerleşen kitle saptandı ve TUR yapıldı. Histopatolojik inceleme sonrası mesane TUR materyali yüksek gradeli değişici epitel hücreli karsinom olarak tanı aldı. Örneklerde geniş alanlarda nekroz izlenmekte, kas dokusu idantifiye edilememekteydi. Daha sonra olguya radikal sistoprostektomi ve bilateral iliyak lenf nodu disseksiyonu uygulandı. Makroskopik olarak mesane sağ yan duvarında yerleşmiş, uzun eksenli 4 cm olan, ülser, kesitlerinde nekrotik ve kanamalı alanlar izlenen solid tümör dokusu gözlemlendi. Tümörün tamamı örneklendi ve mikroskopik inceleme sonrasında olgu mesanenin LELK olarak değerlendirildi. Lenf nodlarında metastaz izlenmedi.

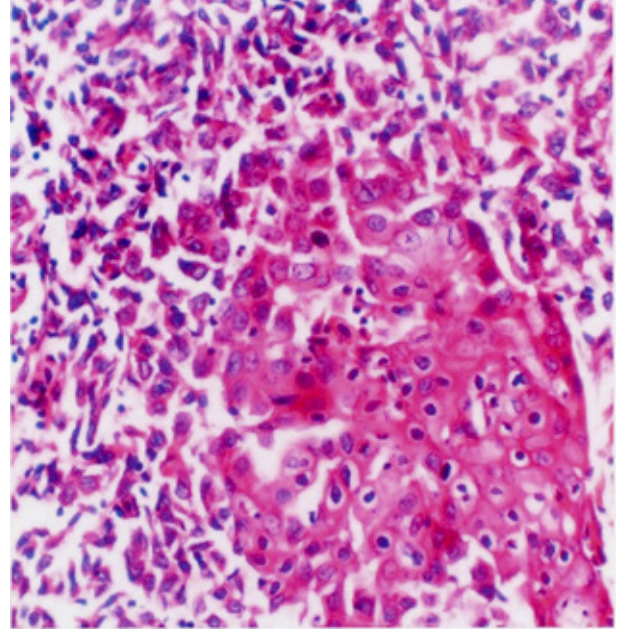
Olgu 2

Hastanemize vajinal kanama ve kanlı idrar şikayeti ile başvuran 72 yaşında kadın hastada sistoskopik olarak mesane sol yan ve ön duvarında 2 cm uzun eksenli tümör dokusu saptandı ve TUR uygulandı. Histopatolojik inceleme ile değişici epitel hücreli karsinom, Mostofi'ye göre Grade II olarak değerlendirildi. Örneklerde tümör dokusu kas dokusunu invaze etmekteydi. Olguya radikal sistektomi, total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-oofektomi (TAH + BSO), bilateral iliyak lenf nodu disseksiyonu uygulandı. Makroskopik olarak mesane ön ve sol yan duvarında yerleşen 2 cm uzun eksenli, ülser, kesitlerinde kanamalı görünümde tümör dokusu izlendi. Mesaneden alınan örneklerin histopatolojik incelemesinde olgu mesanenin LELK olarak değerlendirildi. Lenf nodlarında metastaz izlenmedi. Uterus ve adnekslere ait incelenen kesitlerde tümör yoktu.

Her iki olguda saptanan tümör dokusunda benzer histopatolojik görünüm mevcuttu. Tümör sinsityal adalar oluşturan, bazı alanlarda tek tek dağılan, iri veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü, sınırları belirsiz geniş eozinofilik sitoplazmalı atipik epitelyal hücrelerden oluşmaktaydı. Arada



Resim 3. Olgu 1’de tümör dokusunda glandüler diferansiyasyon alanları (HE x 200).



Resim 4. Olgu 2’de tümör dokusunda skuamöz diferansiyasyon alanları (HE x 200).

yoğun lenfositik infiltrasyon izlenmekteydi (Resim 1, 2). Olgu 1’de kanama ve nekroz alanları yanı sıra fokal olarak gland benzeri yapılar da dikkati çekiyordu (Resim 3). Tümörün mesane duvarının tüm katlarını tuttuğu ancak çevre yağ dokuya çıkmadığı gözlemlendi. Olgu 2’de ise tümör lamina propriada sınırlı olup kas dokusuna invazyon yoktu. Ancak tümörün vasküler invazyon yaptığı saptandı. Tümörde yer yer skuamöz diferansiyasyon mevcuttu (Resim 4). Çevre mesane mukozasında skuamöz metaplazi alanları gözlemlendi. İmmünohistokimyasal olarak her iki olguda tümör hücrelerinde pansitokeratin ve EMA ile yaygın ekspresyon saptandı. CD44 ile fokal boyanma vardı. Stromada ise LCA ve CD3 ile lenfositlerde yaygın boyanma izlendi. CD20 ile yer yer boyanma gözlemlendi.

Tartışma

Nazofarinkste, belirgin lenfositik yanıt izlenen indifferansiye epitelyal tümörler için lenfoepitel-yoma terimi kullanılırken, başka dokularda bu tümörler LELK olarak adlandırılmıştır.^{1,6,9}

Bu tümörler tipik olarak, adalar, tabakalar, kordonlar oluşturan indifferansiye tümör hücreleri

ve yoğun stromal lenfositik infiltrasyondan oluşur. Stromal infiltrasyonda plazma hücreleri, nötrofil ve eozinofil lökositler de bulunabilir. Tümör hücreleri sinsityal büyüme paterni gösterirler. İri veziküler nükleus, dağınık kromatin ve belirgin nükleol ile sınırları belirsiz eozinofilik sitoplazmaya sahiptirler. Tümörde mitotik aktivite belirgindir. Tümör üzerindeki ürotelyum intakt olabilir, displazi, skuamöz metaplazi görülebilir.³ Olgu 2’de de tümör çevresi mukozada skuamöz metaplazi görülmektedir. Olguların %14’ünde çevre mukozada değişici epitel hücreli karsinoma in situ görüldüğü bildirilmiştir.⁵

Amin ve ark. LELK’yi başka bir komponent içermesine göre 3 grupta incelemiştir.⁴ Buna göre başka bir tümöral komponent içermeyen grup ‘pür’, %50’den fazlası LELK olan grup ‘predominant’ ve %50’den daha azı LELK olan grup ‘fokal’ alt tipleridir. Çalışmalarında sundukları olgulardan predominant gruptaki 5 hastanın 2’sinde glandüler diferansiyasyon alanları izlendiğini rapor etmişlerdir. Fokal gruptaki 3 olguda ise baskın olan komponentin Grade III (Mostofi) deği-

şici epitel hücreli karsinom olduğunu, bu olgulardan birinde ise glanduler ve skuamöz diferansiyasyon alanlarının birlikte izlendiğini bildirmişlerdir. Bizim olgularımızda tümör dokularının tamamı incelenmiş, tipik değişici epitel hücreli karsinom alanı izlenmemiş, olgu 1’de tümörün dar alanlarda glanduler diferansiyasyon gösterdiği dikkati çekmiştir. Olgu 2’de ise tümörde skuamöz diferansiyasyon alanları mevcuttur. Her iki olgu da Amin ve ark.na göre predominant gruba girmektedir.

LELK olgularında genellikle muskularis propria tümör ile infiltridir.⁴ Olgu 1’de tümör mesane duvarının tüm katlarını tutmaktaydı. Olgu 2’de TUR materyalinde tümörün kas dokusunu invaze ettiği ve vasküler invazyon yaptığı saptanmıştır. Hastanın radikal sistektomi materyalinde ise tümörün lamina propriada sınırlı olduğu görülmüştür.

LELK başlangıçta Young ve Elbe tarafından mesanenin agresif, kötü prognozlu, indifferansiye karsinomları arasında sınıflandırılırken, Dinney ve ark. LELK’nin mesanenin indifferansiye karsinomlarından daha iyi prognoza sahip olduğunu, belirgin kemoterapi yanıtı ile uzun sağ kalımlar sağlanabildiğini rapor etmişler ve bu tümörlerin az diferansiye grupta incelenmesi gerektiğini belirtmişlerdir.^{9,11} Bu nedenle Amin tarafından yapılan subtipleme önem kazanmaktadır.⁴ Pür ve predominant LELK kemoterapiye iyi yanıt vermekte, fokal LELK ise baskın olan komponenti doğrultusunda (genellikle Mostofi’ye göre Grade III değişici epitel hücreli karsinom) kötü gidiş göstermektedir. Lopez-Beltran fokal gruptaki 4 olgunun tümünün ortalama 30 aylık takiplerde hastalıktan kaybedildiğini belirtmiştir.⁵

Günümüze kadar rapor edilen mesanenin LELK olgularında prognoz indifferansiye karsinomlara göre rölatif olarak daha iyidir. Lopez-Beltran’a göre metastaz varlığı tanı sırasında %13 tür.⁵ Mesanenin indifferansiye küçük hücreli karsinomunda ise bu oran %28’dir.⁸ Bu farklılığın nedeni LELK de yoğun lenfositik infiltrasyon sayesinde neoplastik hücrelere artan host yanıtı ola-

bileceği gibi, yoğun infiltrasyonun semptomların erken çıkmasını sağlaması ve hastanın doktora başvurma süresini kısaltması da olabilir.¹⁰ Bununla birlikte LELK de pür ve predominant grupta primer olarak sisplatin içeren kemoterapi ile efektif tedavi ve uzun sağ kalım süreleri sağlanmıştır.² Constantinides, radikal cerrahi olmadan, TUR ve adjuvan kemoterapi ile efektif tedavi sağlanabileceğini ancak bunun genel kabul gören bir tedavi protokolü olabilmesi için daha geniş seriler ve uzun süreli takipler gerektiğini belirtmiştir.¹²

Mesanede LELK’yi tanımak önemlidir. Artefaktlı küçük biyopsi materyallerinde az sayıdaki tümör hücresinin histiyositik hücreler ile karıştırılması ile olgular kronik sistitis tanısı alabilir.⁵ Bunların yanı sıra primer indifferansiye küçük hücreli karsinom ve yoğun lenfositik infiltrasyon içeren az diferansiye değişici epitel hücreli karsinom ayırıcı tanıda önemlidir. Prognozlardaki farklılık ayırıcı tanıyı daha da önemli kılmaktadır. Olgularımızda TUR materyaline ait preparatlar tekrar incelendi ve değişici epitel hücreli karsinom olarak değerlendirildi. Bu alanların LELK’nin değişici epitel hücreli karsinom komponentini yansıttığı düşünüldü. Mesanenin LELK pansitokeratin, epitelyal membran antijen ile yaygın, sitokeratin 20 (CK20) ve hyaluronik asit bağımlı hücre adezyon molekülü olan CD44v6 ile fokal pozitivite gösterir.³ Az diferansiye karsinomda CK20 ve CD44v6 yaygın olarak pozitifdir. Bizim olgularımızda da pansitokeratin ve epitelyal membran antijen ile yaygın, CD44 ile fokal pozitivite saptandı. Mesanenin LELK de genel ürotelyal markırlar olan sitokeratin AE1, AE3, CK7, CK8 ile pozitivite mevcuttur. Az diferansiye değişici epitel hücreli karsinomda CK20 ve CD44v6 ile yaygın pozitivite saptanırken LELK de CK20 ve CD44v6 ile fokal pozitivite izlenir.⁵ Bu ortak immünohistokimyasal özellikler ile LELK’nin ürotelyum kök hücrelerinden köken aldığı düşünülmektedir.⁵ Holmang’a göre bu tümörler, değişici epitel hücreli karsinomun belirgin stromal inflamasyonu olan, daha iyi prognozlu bir varyantı olarak değerlendirilebilir.¹⁰ Ayırıcı tanıya Zukerberg’in belirttiği gibi malign lenfoma da girer.¹ İmmünohistokimyasal çalışmalar ayırıcı tanıda fay-

dalıdır.

Porcaro ve ark. çalışmalarında stromal infiltrasyonun ağırlıklı olarak T lenfositlerden oluştuğunu, B lenfositler, histiyositler, nötrofiller ve eozinofil lökositlerin infiltrasyona katılabileceğini bildirmiştir.² Olgularımızda da immünohistokimyasal olarak stromal lenfositlerde CD3 ile yaygın pozitivite saptanmıştır. CD20 ile yer yer boyanma mevcuttur. Porcaro'ya göre T lenfositlerin yoğunluğu neoplastik hücrelere host cevabını arttırmakta ve prognoza iyi yönde etki etmektedir.²

Dinney ve ark. mesanenin LELK de EBV'nin rol oynamasının muhtemel olduğunu, nazofarinks gibi mesanede de EBV DNA'sının gösterilebileceğini belirtmişlerdir.¹¹ Lopez-Beltran ve ark. mesanenin LELK olgularında %35 konkominant tümör bulunduğunu, bunun sistemik EBV enfeksiyonunun onkojenik etkisine bağlı olabileceğini bildirmişlerdir.⁵ Ancak günümüze kadar çeşitli tekniklerle yapılan çalışmalarda mesanenin LELK de EBV genomu gösterilememiştir.^{7,8}

Porcaro araştırmasında mesanenin LELK pür ve predominant alt gruplarında ortalama 3 yıllık takiplerde sağ kalım %93 iken, bu oranın fokal alt grubunda %0 olduğunu rapor etmiştir.² Tedavide genel kabul gören bir algoritma yoktur. Pür ve predominant gruplarda TUR ve adjuvan kemoterapi, kas invazyonu olan olgular ve fokal grupta ise daha agresif tedavi eğilimi mevcuttur.^{2,5} Lopez-Beltran ve ark. DNA ploidyinin prognoza önemli etkisi olduğunu belirtmişler, çalışmalarında sağ kalım sağlanabilen olguların tümünün DNA'sının diploid olduğunu bildirmişlerdir.⁵ Adjuvan tedavi

planlanmasında, DNA ploidyinin dikkate alınması gerektiğini vurgulamışlardır.

KAYNAKLAR

1. Zukerberg LR, Harris NL, Young RH. Carcinomas of the urinary bladder simulating malignant lymphoma: A report of 5 cases. *Am J Surg Pathol* 1991;15:569-76.
2. Porcaro AB, Gilioli E, Migliorini F, Antonioli SZ, Iannucci A, Comunale L. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: Report of one case with review and update of the literature after a pooled analyses of 43 patients. *Int Urol Nephrol* 2003;35:99-106.
3. Izquierdo-Garcia FM, Garcia-Diez F, Fernandez I, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the bladder: Three cases with clinicopathological and p53 protein expression study. *Virchows Arch* 2004;444:420-5.
4. Amin MB, Ro JY, Lee KM, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1994;18:466-73.
5. Lopez-Beltran A, Luque RJ, Vicioso L, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: A clinicopathologic study of 13 cases. *Virchows Arch* 2001;438:552-7.
6. Cohen RJ, Stanley JC, Dawkins HJ. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the renal pelvis. *Pathology* 1999;31:434-5.
7. Iezzoni JC, Gaffey MJ, Weiss LM. The role of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1995;103:308-15.
8. Gulley ML, Amin MB, Nicholls JM, et al. Epstein-Barr virus is detected in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma, but not in lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol* 1995;26:1207-14.
9. Young RH, Eble JN. Unusual forms of carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol* 1991;22:948-65.
10. Holmang S, Borghede G, Johansson SL. Bladder carcinoma with lymphoepithelioma-like differentiation: A report of 9 cases. *J Urol* 1998;159:779-82.
11. Dinney CP, Ro JY, Babaian RJ, Johnson DE. Lymphoepithelioma of the bladder: A clinicopathological study of 3 cases. *J Urol* 1993;149:840-1.
12. Constantinides C, Giannopoulos A, Kyriakou G, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2001;87:121-2.