

*OLGU SUNUMU*

# MESANENİN PRİMER MÜSİNÖZ ADENOKARSİNOMU VE İMÜNDOKUKİMYASAL BULGULAR

PRIMARY MUCINOUS ADENOCARCINOMA OF BLADDER AND  
IMMUNOHISTOCHEMICAL FINDINGS

Ülkü KÜÇÜK  
Emel Ebru PALA  
Rafet BEYHAN  
Ümit BAYOL  
Taner DİVRİK

## ÖZET

Ürotelyal karsinom mesanede en sık görülen neoplazidir. Mesane adenokarsinomları nadir bir antitedir ve bunların da çoğu metastatiktir. Primer mesane adenokarsinomu tanısı verilmeden önce metastazın ekarte edilmesi gereklidir (direkt yayılım, lenfatik, hematojen). Burada tüm vücut taramaları ve histolojik inceleme sonucunda mesanenin primer müsinöz adenokarsinomu tanısı almış iki olgu imundokukimyasal belirteçlerin sonuçları ile birlikte sunulmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Adenokarsinom, Mesane, Primer

## SUMMARY

Urothelial carcinoma is the most common bladder neoplasm. Adenocarcinoma of the urinary bladder is a rare entity and most of them are metastatic. Before the diagnosis of primary urinary bladder adenocarcinoma, metastasis should be excluded (direct spread, lymphatic, hematogenous). Here we report two cases diagnosed as primary urinary bladder mucinous adenocarcinoma after all body scans and histopathological examination with the results of the immunohistochemistry markers.

**Key Words:** Adenocarcinoma, Bladder, Primary

---

### Patoloji Bölümü,

(Doç. Dr. Ü. Bayol, Eğt.Grv.ve İdari Sor., Uz. Dr. E. E. Pala, Başasistan, Uz. Dr. R.Beyhan, Uz. Dr. Ü. Küçük)

### Üroloji Kliniği

(Doç. Dr. T. Divrik)

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Yazışma: Uz. Dr. Ülkü Küçük

## GİRİŞ

Ürotelyal karsinom, mesanede izlenen karsinomların %90'ından fazlasını oluşturur. Adenokarsinomlar mesanede nadir olup en sık görülen formu metastatik adenokarsinomlardır. Mesanenin primer adenokarsinomları ise tüm mesane tümörlerinin yaklaşık %0,5-2'sidir (1). Mesanede bir adenokarsinom saptandığında primer, metastatik ya da urakal karsinom ayrımının yapılması gereklidir. Burada nadir olarak izlenen, histolojik inceleme sonucunda mesanenin primer müsinoz adenokarsinomu tanısı almış iki olgu ve bu olguların imundokukimyasal sonuçları sunulmaktadır.

## OLGU 1

50 yaşında kadın hasta 5-6 aydır devam eden kanamalı ve ağrılı idrar yapma şikayeti ile hastanemize başvurdu. Yapılan karın ultrasonografisinde (USG); mesanede sağ anterolateral duvarda lüminal yüzde 14mm kalınlık artışı izlendi. Çekilen karın bilgisayarlı tomografisinde (BT) ise mesane sağ anterolateralde, mesaneye bası yapan 5x4cm boyutlarda kitle varlığı ve bu lokalizasyonda mesane duvar kalınlığının 2cm olduğunun rapor edilmesi üzerine mesaneden transüretral rezeksiyon (TUR-M) ile biyopsi alındı. Bölümümüze gelen materyalden hazırlanan kesitlerin histolojik ve immunohistokimyasal değerlendirmeleri sonucunda olguya müsinoz adenokarsinom tanısı verildi ve metastatik/primer ayrımı için tüm vücut taramalarının yapılması önerildi. Olguya yapılan özofagogastroduodenoskopi, kolonoskopi ve meme USG'si sonrasında herhangi bir başka odak bulunamaması üzerine olguya sistektomi, total abdominal histerektomi ve bilateral salfingoooferektomi yapıldı. Bölümümüze gönderilen sistektomi materyali "Y" şeklinde açıldığında; sağ üst yan duvarda, lümene doğru polipoid gelişim gösteren, 4,5x3x2 cm boyutlarda, parlak müsinoz görünümde tümör izlendi (Resim 1). Kesitlerde tümörün solid, yer yerde içinde mukoid materyal bulunan kistik alanlar içerdiği görüldü. Tümörün perivezikal yağ doku içerisine ilerlediği, burada içinde mukus içeren kistik kitlesel gelişim gösterdiği izlendi.

## OLGU 2

63 yaşında erkek hasta, 1 yıldır aralıklarla devam eden kanlı idrar yapma şikayeti ile hastanemize başvurdu. Çekilen üriner sistem BT sinde; ön duvarda geniş tabanlı, kolluma kadar uzanan, lümen içine polipoid tarzda uzanımlar gösteren, üst bölümde daha büyük bir kitle oluşturarak perivezikal alana invazyon yapan tümör ile sol paraliak bölgede metastatik lenf nodları

görülmesi üzerine olguya TUR-M yapılarak alınan materyal laboratuvarımıza gönderildi. Yapılan histolojik ve immunohistokimyasal değerlendirmeler sonucunda olguya taşlı yüzük hücreli adenokarsinom tanısı verildi ve metastatik/primer ayrımı için tüm vücut taramalarının yapılması önerildi. Hastaya rektosigmoidoskopi, gastroskopi, tiroid USG, tüm batin BT yapıldı ve herhangi bir başka odak saptanmaması üzerine olguya sistoprostatektomi operasyonu yapıldı. Bölümümüze ulaşan sistoprostatektomi materyali "Y" şeklinde açıldığında anterior duvardan mesane tavanına kadar ilerleyen, 14x3x2cm boyutlarda, solid, beyaz renkli tümör izlendi. Tümörün perivezikal yağ dokuya kadar ilerlediği görüldü.

Her iki tümörden hazırlanan Hematoksilin eozin (HE) boyalı kesitler incelendikten sonra uygun bloklar seçilerek polilizinli lamlara 5-µm kalınlıkta kesitler hazırlandı. Her iki olguya sitokeratin 7 (CK7) (DAKO, IR619), CK20 (DAKO, IR777), karsinoembriyojenik antijen (CEA)(DAKO, IR622) ile CDX2 geni tarafından kodlanan bir homeobox proteini olan CDX-2'yi işaretleyen CDX-2 (DAKO, IR080) immunohistokimyasal belirleyicisi uygulandı. Erkek olguya ek olarak prostat spesifik antijen (PSA) (DAKO, IR514), kadın olguya ise gross cystic disease fluid protein protein-15 (GCDFFP-15) (DAKO, IR077) immunohistokimyasal belirteçleri eklendi. Tüm immunohistokimyasal boyamalar Dako Autostainer Link 48 otomatik immun boyama cihazı ile Dako Flex kullanıma hazır primer antikorlar Envision Flex sistem kullanılarak yapıldı.

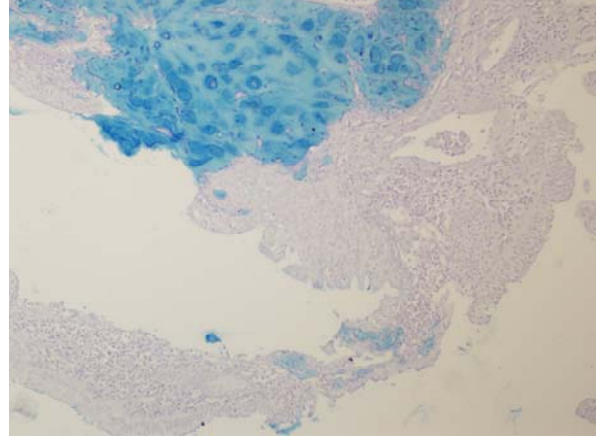
## BULGULAR

Birinci olgunun HE boyalı tümör kesitlerinde serozayı aşan, geniş müsinoz gölleri yapmış tümör izlendi. Bu müsinoz gölleri içerisinde taşlı yüzük morfolojisinde tümör hücreleri görüldü (Resim 2). İkinci olguda ise glandüler dizilimler ve taşlı yüzük hücre morfolojisinde tümör adaları iç içe izlendi. Her iki olguda da tümöre komşu normal mukozada sistitis sistika gelişimleri yanısıra bir kaç alanda tümör/olağan yüzey epitel geçişleri izlendi (Resim 3). Alcian blue (AB) histokimyasal boyama ile her iki tümörde de müsinoz birikimleri gösterildi (Resim 4). Müsinoz adenokarsinom morfolojisindeki her iki tümöre de primer/metastaz ayrımı için CK7, CK20, CEA ve CDX-2 uygulandı (Resim 5, Resim 6). CK 7, CK 20, CEA, PSA, GCDFFP-15 ile sitoplazmik, CDX-2 ile nukleer boyanma değerlendirildi. Erkek hastada izlenen tümöre ayrıca PSA, kadın hastada izlenen tümöre ise GCDFFP-15 immunohistokimyasal belirleyicileri yapıldı ve her iki tümörde de negatif immunreaktivite izlendi. Hastaların klinik özellikleri ve uygulanan

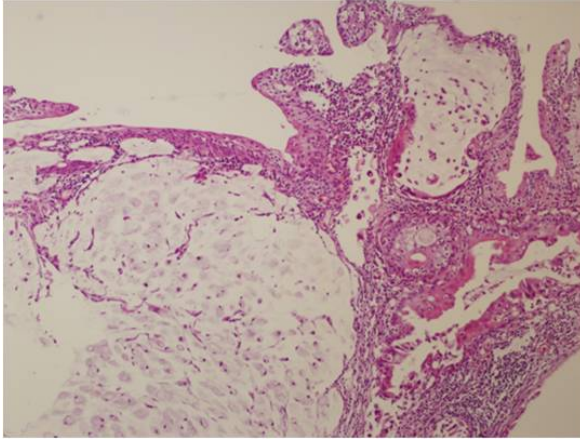
immunohistokimyasal belirleyicilerin sonuçları tabloda özetlendi (Tablo 1).



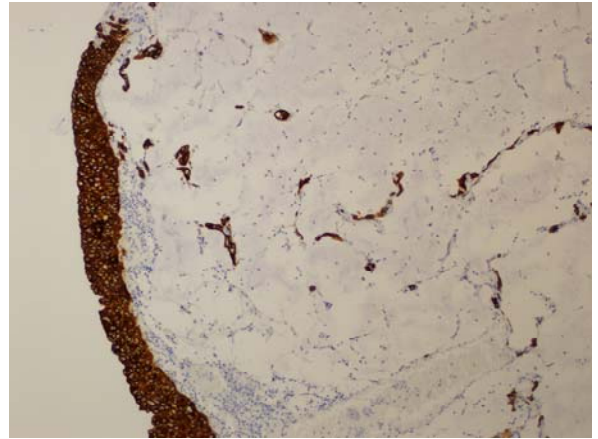
**Resim 1.** Lümeneye doğru polipoid gelişim gösteren parlak müsinöz görünümde tümör



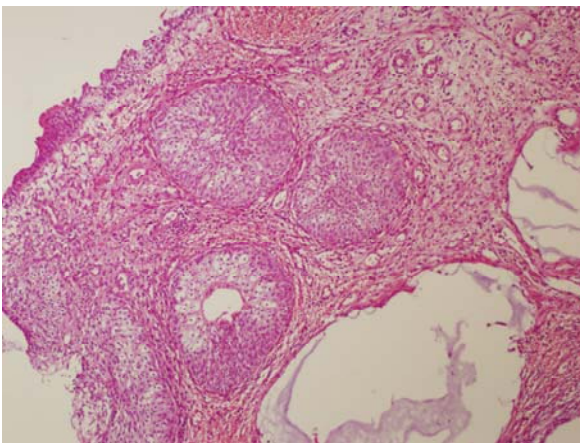
**Resim 4.** Tümörall glanduler yapılarında Alcian Mavis (AB) pozitif müsin salgısı (AB, X200)



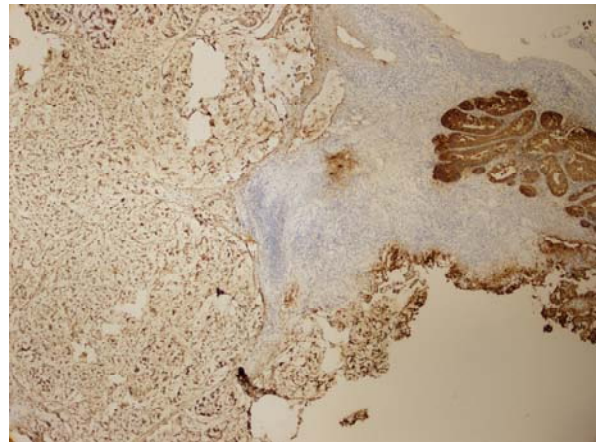
**Resim 2.** Yüzey epiteli tümör geçişi (HE, X200)



**Resim 5.** Yüzey epiteli altında, müsin gölleri içerisinde, CK7 ile kuvvetli boyanan tümör hücreleri (DAB, X200)



**Resim 3.** Tümöre komşu mukozada izlenen Von Brunn yuvaları ve sistitis sistika alanları (HE, X200)



**Resim 6.** CEA ile güçlü boyanan tümörall glandüler yapılar ve müsin gölleri içerisinde tek tek boyanan tümör hücreleri (DAB, X200)

**Tablo 1.** Hastaların yaş, cinsiyet, lokalizasyon, materyal türü ve olguların İHK'sal özellikleri

Olgu	Yaş	Cinsiyet	Yerleşim	Materyal	CDX-2	CK7	CK20	CEA
1	50	K	Sağ yan duvar	Sistektomi+TAH+BSO	(+)	(+)	(+)	(+)
2	63	E	Tavan	Sistoprostektomi	(-)	(+)	(+)	(+)

## TARTIŞMA

Mesane mukozası ürotelyal epitel ile döşelidir ve normalde glanduler epitel bulunmaz. Glandüler epitel izlenmeyen bir organda adenokarsinom gelişimini açıklamak için kabul gören iki teori vardır. Bunlardan birincisi ürotelyal epitelin müsinoz veya glandüler epitele metaplazisidir. Buna göre kronik irritasyon ve karsinojenlere maruziyet epitel proliferasyonunu uyarak önce epitelyal yuvaların (Von Brunn) gelişmesine neden olmaktadır. Sonrasında bu yuvaların bir kısmında kistik dilatasyonlar (sistitis sistika) veya epitelinde kolumnar müsini üreten bezlere (sistitis glandularis) diferansiyasyon gelişmektedir. Bu teoriye göre gelişen sistitis glandularisden malin transformasyon sonucu mesane adenokarsinomu ortaya çıkmaktadır (1). Ekstrofik mesanelerde en sık görülen tümör tipi olan adenokarsinom; kronik irritasyona sekonder gelişen uzun süreli intestinal metaplazi ile açıklanmaktadır.

Mesane adenokarsinomlarının önemli bir kısmında intestinal tip sistitis glandularis bulunmaktadır. Bununla birlikte intestinal metaplazili olguların hepsinde adenokarsinom gelişmemektedir. Kimyasal etkenler, radyasyon, virüs gibi inisiyatorların varlığında uzun süreli irritatif fenomen karsinogenez sürecinde başlatıcı faktör gibi davranabilir.

İkinci teori; endodermal intestinal dokunun embriyolojik persistansı sonucunda mesane içerisinde kalan urakal kalıntılardan neoplastik transformasyon ile adenokarsinom geliştiğini söylemektedir. Birinci teoriden gelişen tümörler en sık mesane trigonunda izlenirken urakal kalıntılardan gelişen adenokarsinomlar mesane anterior duvarı ve tavanında izlenir (1).

Mesane saptanan bir adenokarsinom; mesanenin primer adenokarsinomu olabileceği gibi urakal adenokarsinom ya da metastatik adenokarsinom da olabilir. Mesanenin primer adenokarsinomu diyebilmek için prostat, kolon gibi diğer organların taranması ve olası bir metastazın ekarte edilmesi gereklidir.

Primer mesane adenokarsinomlarının yaklaşık 1/3'ü urakal adenokarsinom, kalan 2/3'ü nonurakal adenokarsinomlardır (2). Urakal ve nonurakal adenokarsinom ayrımı, tedavi yaklaşımları farklı ol-

duğu için önemlidir. Urakal karsinomlarda parsiyel sistektomi yanısıra mesane ile umblikus arası uzanım gösteren urakusun tümünün çıkarılması gerekli iken primer adenokarsinomlarda radikal sistektomi uygulanır.

Özellikle lokal ileri tümörlerde klinik olarak urakal ve nonurakal adenokarsinom ayrımı güç olabilir. Tümörün mesanenin tavanında yerleşmesi, urakal kalıntı varlığı, metaplastik değişiklik içermeyen intakt veya ülser yüzey epiteli varlığı, tümörün baskın olarak mesane kas invazyonu yapması ve mesanenin derin yapılarında bulunması, tümörün Retzius'a, anterior abdominal duvara veya umblikusa doğru uzanım göstermesi urakal-nonurakal karsinom ayrımında kullanılacak kriterlerdir (3).

Genel yaklaşım, mesane tavanında yerleşen tümörler aksi ispat edilene kadar urakal karsinom kabul edilir ve buna göre tedavi edilir (3).

Primer mesane adenokarsinomunun tanımlanmış dört histolojik alt tipi bulunmaktadır. En sık izlenenler; spesifik edilemeyen adenokarsinom (adenokarsinoma NOS) ve enterik tiptir. Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli alt tipler ise oldukça nadirdir ve morfolojik olarak metastatik kolorektal karsinomdan ayrımları güçtür.

Histopatolojik olarak primer adenokarsinomu metastatik adenokarsinomdan ayırt etmek için; nonneoplastik epitelden adenokarsinoma geçiş, tümöre eşlik eden sistitis sistika veya sistitis glandularis varlığı, tümörün mesane tabanı veya lateral duvarda yerleşmesi gibi kriterler tanımlanmıştır (4). Bizim olgularımızdan birisi sağ yan duvar diğeri mesane tavanında yerleşim göstermektedir. Kesitlerde normal mukozadan tümör geçişleri ve komşu normal mukozada sistitis sistika odakları görülmüştür.

İmmunohistokimyasal belirleyiciler de tümörün primer, metastatik ayrımında alternatif olarak kullanılabilir. Daha çok kolonik karsinom belirleyicisi olarak bilinen CEA, CDX-2, müsini ailesinden MUC-1, MUC-2 ve MUC-3 belirleyicilerinin mesanenin primer adenokarsinomlarında da pozitif saptanabilmektedir (5). Primer mesane adenokarsinomlarında CK 7 tek başına ya da CK 20 ile birlikte güçlü pozitif-

lik gösterirken kolonik adenokarsinomlarda CK 20 pozitif, CK7 negatiftir (5, 6).

Primer/metastatik ayırımında yardımcı olabileceği düşünülen CK 7 ve CK20 ile ilgili son yıllarda yapılan bir çalışmada ise rektum, anüs ve apendiks kaynaklı müsinöz adenokarsinom vakalarında CK 7'nin pozitif olabileceği bildirilmiştir (7).

Mesane de bir adenokarsinom saptandığında primer, metastatik ya da urakal karsinom ayırımının yapılması, tedavi yaklaşımları farklılıklar gösterdiğinden oldukça önemlidir. Yapılan alışmalar imundokimyasal belirleyicilerin, primer/metastaz ayırımında çok da güvenilir göstergeler olmadığını göstermektedir. Bu nedenle olgularda öncelikle tüm vücut taramaları yapılmalıdır. Tümörün yerleşimi ve tümöre komşu mukozada izlenen histolojik değişiklikler de göz önüne alınarak ayırıcı tanıya gidilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Sarı A, allı A, Kuř Z, Ermete M, Girgin C. Primary adenocarcinoma of urinary bladder initially diagnosed as metastatic adenocarcinoma: a case report. J Inonu Univ. Med. Fac. 2006; 13 (3): 175-8.

#### İLETİŐİM

Uz. Dr. Ülkü Küçük  
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Patoloji Bölümü, İZMİR  
Tel: 0232 376 84 49  
Cep Tel: 0505 525 02 76  
e-posta: kucukulku@hotmail.com

- Wilson TG, Pritchett TR, Lieskovsky G, Warner NE, Skinner DG. Primary adenocarcinoma of bladder. Urology 1991; 38(3): 223-6.
- Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE, Ordnez NG. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 72 cases. Cancer 1991; 67(8): 2165-72
- Allen RA, Bumpers HL, Kennedy AP, Parsh S, Mobley DL, Hoover EL. Primary adenocarcinoma, signet-ring, and transitional cell carcinoma of the bladder with penile metastasis. J Natl Med Assoc 1997; 89(4): 253-6.
- Bostwick DG, Cheng L. Urologic Surgical Pathology. Adenocarcinoma of the Urinary Bladder. Elsevier, New York; 2008. pp. 300-2.
- Wang HL, Lu DW, Yerian LM, Alsikafi N, Steinberg G, Hart J, Yang XJ. Immunohistochemical distinction between primary adenocarcinoma of the bladder and secondary colorectal adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 2001; 25(11): 1380-7.
- Chu PG, Chung L, Weiss LM, Lau SK. Determining the site of origin of mucinous adenocarcinoma: an immunohistochemical study of 175 cases. Am J Surg Pathol. 2011; 35(12): 1830-6.