



Malign Olmayan Mesane Hastalıklarında Skuamöz Metaplazinin Yeri ve Yönetimi

Squamous Metaplasia and Its Management in Non-malignant Bladder Diseases

Dr. Şenol Tonyalı¹, Dr. Hakan Bahadır Haberal¹, Dr. Mustafa Sertaç Yazıcı¹, Dr. Dilek Ertoy Baydar², Dr. Ali Ergen¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Malign olmayan hastalıklar nedeni ile sistektomi yapılan hastaların sistektomi materyallerinin patolojik inceleme sonuçlarını değerlendirmek suretiyle malignite ile olabilecek olan ilişkilerini ortaya koymak ve hastalıklarının yönetimine dair bir bakış açısı önermektir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2005 ile Ocak 2015 tarihleri arasında malign olmayan hastalıklar nedeni ile kliniğimizde sistektomi operasyonu yapılan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 14 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 58,7±9,3 yıl idi. Hastaların sekizi interstisyel sistit (İS), beşi nörojen mesane, biri hemorajik sistit tanılarını ile takip edilmekte idi. Hastalık tanısından sistektomi olunan zamana kadar geçen ortalama süre İS hastalarında ortalama 6,1±5,8 yıl, nörojen mesane hastalarında 13,8±9,8 yıl, hemorajik sistit hastasında ise 10 yıl idi. Sistektomi materyallerinin patolojik inceleme sonuçlarına göre hiçbir hastada malignite bulgusuna rastlanmadı. Fakat tüm hastalarda kronik veya aktif enflamasyon izlendi. Ayrıca beş hastada izlenen diğer patolojilerin yanında non-keratinize skuamöz metaplazi mevcuttu.

Sonuç: Malign olmayan mesane hastalıklarına sahip olan hastaların premalign lezyonlar açısından mutlaka sistoskopi ve biyopsi takibi altına alınması gerekmektedir. Sistektomi ve üriner diversiyon komplikasyon yüzdesi yüksek bir cerrahi tedavi olmasına rağmen iyi bilgilendirilmiş hastalara önerilebilecek bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar Kelimeler: Skuamöz metaplazi, interstisyel sistit, nörojen mesane, sistektomi

Abstract

Objective: To reveal possible associations between non-malignant bladder disease and malignancy by evaluating the pathologic examination results of patients who underwent cystectomy for non-malignant diseases and to suggest a point of view for disease management.

Materials and Methods: Medical records of patients, who underwent cystectomy in our clinic between January 2005 and January 2015 for non-malignant diseases, were examined retrospectively.

Results: A total of 14 patients were included in the study. The mean age of the patients was 58.7±9.3 years. Of the patients eight of them were followed up with interstitial cystitis (IC), five with neurogenic bladder and one with hemorrhagic cystitis. Time from diagnosis to cystectomy was 6.1±5.8 years on average in IC patients, 13.8±9.8 years in neurogenic bladder patients and 10 years in hemorrhagic cystitis patients. No malignancy finding was observed according to the pathologic examination results of the cystectomy specimens. However, either chronic or active inflammation was observed in all the patients. In addition to other pathologies non-keratinized squamous metaplasia was detected in five patients.

Conclusion: Patients with non-malignant diseases should be followed-up with cystoscopy and bladder biopsy as a pre-malign lesion caution. Although cystectomy and urinary diversion are surgery methods with high complication rates, they could be suggested to well-informed patients as treatment alternatives.

Keywords: Squamous metaplasia, interstitial cystitis, neurogenic bladder, cystectomy

Giriş

Radikal sistektomi ve üriner diversiyon invazif mesane kanserinde standart tedavi yöntemidir (1). Bunun yanında interstisyel sistit (IS), nörojen mesane ve hemorajik sistit gibi malign olmayan mesane hastalıklarında son tedavi seçeneği olarak hastalara sistektomi uygulanabilir. Bahsedilen malignite özelliği taşımayan hastalıklarda malignitenin dışlanması veya düzenli takiplerle kontrolü hayati öneme sahiptir. Nitekim kronik enflamasyona sekonder olarak gelişen premalign lezyonlar, malign lezyonlara ilerleyebilir ve başlangıçta sadece yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olan bu hastalıklar malign özellikleri ile hasta hayatını tehdit eder hale gelebilirler.

Bizler bu çalışmamızda, malign olmayan hastalıklar nedeni ile sistektomi yapılan hastaların sistektomi materyallerinin patolojik inceleme sonuçlarını değerlendirmek suretiyle malignite ile olabilecek olan ilişkilerini ortaya koymayı ve hastalıklarının yönetimine dair bir bakış açısı önermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2005 ile Ocak 2015 tarihleri arasında malign olmayan hastalıklar nedeni ile kliniğimizde sistektomi operasyonu yapılan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. İncelenen parametreler hastaların yaşı ve cinsiyetleri, primer hastalıkları ve bu hastalıklara yönelik olarak almış oldukları tedaviler, hastalık tanısı ile sistektomi arasında geçen süre, var ise sistektomi öncesi alınan mesane biyopsilerinin patoloji sonuçları ve sistektomi materyallerinin patoloji inceleme sonuçlarından oluşmakta idi.

İstatistiksel Analiz

Sayısal ölçümler ortalama \pm standart sapma olarak verilirken, kalitatif analizler sayılar ve yüzdeler olarak verilmiştir. İstatistiksel analizler için IBM SPSS statistics version 21 kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya toplam 14 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 58,7 \pm 9,3 (minimum: 39-maksimum: 72) yıl olmakla birlikte 13'ü kadın, bir tanesi ise erkek idi. Hastaların sekizi İS, beşi nörojen mesane, biri hemorajik sistit tanılı ile takip edilmekte idi. Nörojen mesane tanısı almış olan hastalardan iki tanesi, biri 3 yıl ve diğeri ise 15 yıl olmak üzere, daimi mesane sondası ile izlenmiş idi. Bu yüzden mesane kapasiteleri 100 mL'nin altındaydı. Sistektomi öncesi mesane biyopsisi yapılan iki hastadan birinde kronik enflamasyon ve granülasyon, diğeri ise aktif ve kronik enflamasyon saptanmış idi. Hastaların hepsine basit sistektomi ile birlikte ileal loop diversiyon yapıldı. Hastalık tanısından sistektomi olunan zaman kadar geçen ortalama süre İS hastalarında ortalama 6,1 \pm 5,8 yıl, nörojen mesane hastalarında 13,8 \pm 9,8 yıl, hemorajik sistit hastasında ise 10 yıl idi. Sistektomi spesimenlerinin patolojik inceleme sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Patolojik inceleme sonuçlarına göre hiçbir hastada malignite bulgusuna rastlanmadı. Fakat tüm hastalarda kronik veya aktif enflamasyon izlendi. Ayrıca beş hastada izlenen diğer patolojilerin yanında non-keratinize skuamöz metaplazi mevcuttu. Toplam 14 hastadan dört tanesi ortalama 53,5 \pm 39,9 ay içinde yaşamını yitirdi. Ortalama 40 ay takipte olan hastalarda herhangi bir ürolojik malignite bulgusuna rastlanmadı.

Tartışma

Mesanenin skuamöz lezyonları malign ve benign lezyonları içeren geniş bir hastalık grubudur. Skuamöz metaplazi gibi sadece ürotelyal yüzeyi ilgilendiren skuamöz lezyonlar iyi seyirlidir. Skuamöz metaplazi keratinize ve non-keratinize olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Keratinize skuamöz metaplazi çoğunlukla yaralanma ve kronik enflamasyona sekonder gelişmektedir ve çoğu benign seyretmesine rağmen küçük bir alt grubu invazif skuamöz hücreli karsinom ile ilişkilidir. Bu nedenle de geniş bir alana yerleşik olarak saptanan skuamöz metaplazilerde tekrar biyopsiler yapılmalıdır (2).

Antitüberküloz ilaçları öncesinde tüberküloz da üriner sistemin skuamöz metaplazisi ile yakından ilişkiliydi (3). Bizim hasta serimizde de İS tanısı ile takip edilen bir hastanın hikayesinde antitüberküloz tedavi bulunması, sistektomi patolojisinde saptanan skuamöz metaplazi ile ilişkili olabilir.

Khan ve ark. (3) skuamöz metaplazi patolojisi saptanan hastalarıyla ilgili olarak 54 yıllık tecrübelerini yayınladığı serilerinde 34 hastanın dört tanesinde senkron olarak mesane kanseri olduğunu görmüşlerdir. Senkron tümör izlenmeyen hastalar mesane mukozal tutulum yüzdesine göre iki gruba ayrılmış: >%50 tutulumu olanlar geniş, <%50 tutulumu olanlar limitli olarak gruplandırılmıştır. Geniş tutulumu olan hasta grubu 14 hastadan oluşurken, altı hastada ilerleyen dönemde mesane kanseri oluşmuştur. Buna karşın, sınırlı grup 16 hastadan oluşurken iki hastada kanser oluşumu görülmüştür. Geniş tutulumlu grupta, sınırlı tutulumu olan gruba göre mesane kontraktürü ve üst sistem obstrüksiyonu riskinin anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüştür. Tümör riski ve erken tespit edilmesi amacıyla yıllık sistoskopi ve biyopsi

Tablo 1. Sistektomi spesimenlerinin patolojik inceleme sonuçları

Hasta no	Patolojik bulgular
1.	Ülserasyon, infektif infiltrasyon, aktif-kronik enflamasyon, fibrozis
2.	Ülserasyon, aktif-kronik enflamasyon
3.	Sistitis glandüleris, aktif-kronik enflamasyon, non-keratinize skuamöz metaplazi
4.	Aktif-kronik enflamasyon
5.	Ülserasyon, aktif-kronik enflamasyon
6.	Foliküler sistit, aktif-kronik enflamasyon, non-keratinize skuamöz metaplazi
7.	Ülserasyon, aktif-kronik enflamasyon, epidermoid metaplazi
8.	Ülserasyon, aktif-kronik enflamasyon, Hunner lezyonu
9.	Kronik enflamasyon, lenfoid agregatlar
10.	Ülserasyon, kronik enflamasyon, non-keratinize skuamöz metaplazi
11.	Kronik enflamasyon, non-keratinize skuamöz metaplazi, intestinal metaplazi
12.	Aktif-kronik enflamasyon
13.	Ülserasyon, kronik enflamasyon, non-keratinize skuamöz metaplazi
14.	Aktif-kronik enflamasyon, ülserasyon, iltihabi granülasyon

takibini önermişlerdir. Geniş tutulumu olup aynı zamanda 10 yıllık yaşam beklentisi olanlarda ve mesane kontraksiyonu görülen hastalarda sistektominin hastalara önerilebileceğini belirtmişlerdir (3). Benzer şekilde Guo ve ark. (4) 29 hastalık non-invazif skuamöz lezyonlu serilerinin sonuçlarını yayınlamıştır. Yirmi dokuz hastanın beşinde skuamöz metaplazi izlenmiştir. Bu hastaların sistektomi spesimenleri incelendiğinde iki hastada ürotelyal karsinom saptanmıştır. Bütün serilerine bakıldığında 29 hastanın sekizinde skuamöz karsinom izlenmiştir. Skuamöz karsinom saptanan hastaların yarısında başlangıç biyopsisi ile sistektomi yapılması arasındaki süre 4 aydan daha kısadır. Bu durumda, hastalarda başlangıçta karsinom mevcudiyeti olasılığını ve yapılan örnekleme hatasına bağlı olarak gözden kaçma ihtimalini akla getirmektedir. Bu nedenle hastalardan takip biyopsiler alınması önemlidir (4). Bizim hasta serimizde bulunan hastaların verileri incelendiğinde sadece iki hastanın sistektomi öncesi yapılan mesane biyopsi sonuçlarına ulaşılabilmiştir. Bu hastalardan bir tanesinin sistektomi spesimeninin patolojik incelemesinde skuamöz metaplazi saptanmasına karşın mesane biyopsisinde yalnızca aktif ve kronik enflamasyon saptanmıştır. Biyopsi ile sistektomi arasında geçen zamanın bir ay gibi kısa bir süre olması yukarıdaki çalışmada belirtildiği gibi örnekleme hatası ile açıklanabilir. Hastaların kliniğimiz öncesinde farklı merkezlerde takip edilmemeleri dolayısıyla düzenli kontrollerinin ve biyopsilerinin olmaması ayrıca akılda tutulmalıdır.

Delnay ve ark. (5) spinal kord yaralanması olan kateterize olarak takip edilen 208 hastadan mesane kanseri taraması amacıyla biyopsi almış ve sonuçlarını yayınlamıştır. On hastada skuamöz karsinom olmak üzere 17 hastada mesane karsinomu saptanmıştır. On iki hastada (%6) ise keratinize skuamöz metaplazi görülmüştür. Bir hastada ise skuamöz metaplazi başlangıç patolojisi sonrası 2 ay sonra hematüri olması üzerine tekrar biyopsi alınmış ve skuamöz hücreli karsinom saptanmıştır. Bu durum, progresyondan öte birliktelik olasılığını akla getirmektedir. Yazarlar, skuamöz karsinom riski nedeniyle uzun süreli kateterize olarak takip edilen hastalara biyopsi örnekleme yapılmasını ve premalign lezyon izlenen hastaların yakın takip edilmesini önermişlerdir (5). Bazı yazarlar ise mesane keratinize skuamöz metaplazisi olan spinal kord hasarlı hastalarda profilaktik sistektominin bir seçenek olabileceğini öne sürmüşlerdir (6). Bizim hasta serimizde de spinal kord yaralanması sondalı ile takip edilen bir hastaya yaşam kalitesini arttırmak ve olası komplikasyonların önüne geçmek için sistektomi yapılmış ve sistektomi spesimeni patolojik incelemesinde non-keratinize skuamöz metaplazi varlığı izlenmiştir.

Martin ve ark. (7) 100 hastalık değişici epitel karsinomu bulunan radyoterapi görmüş hastalarının patolojilerini skuamöz metaplazi varlığı açısından değerlendirmiştir ve hastalarının tedavi yanıtını yayınlamıştır. Altmış hastada skuamöz metaplazi saptanmıştır. Yüz hastadan 49'unda radyoterapiye yanıt görülmüştür. Skuamöz metaplazi saptanan hastalardan 13 hastada (%21,7) radyoterapi yanıtı görülürken, skuamöz metaplazi izlenmeyen hastalardan 36'sında (%90) radyoterapi yanıtı görülmüştür. İki grup arasında radyoterapi yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur. Yazarlar, histopatologların skuamöz metaplazinin raporlanması konusunda daha dikkatli davranmasını ve bu hastalara erken dönemde sistektomi önerilebileceğini belirtmişlerdir (7).

Komplikasyon olasılığının yüksek olması nedeniyle benign sebeple sistektomi yapılacak hastaların ameliyat öncesinde bilgilendirilmesi ve hasta bazlı olarak cerrahi planlanması önerilmiştir (8). Tunçkar ve Linehan (9) skuamöz metaplazi ve skuamöz hücreli karsinomu saptanan hastalarda, transforme edici büyüme faktörü- α (TGF- α) ve epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) ekspresyon paternini araştırmıştır. Skuamöz metaplazi saptanan 12 hastanın tamamında TGF- α ve EGFR pozitivitesi görülmüştür. Yazarlar, bu moleküllerin metaplazik skuamöz epitelin erken transformasyon aşamasında aktif olduğunu belirtip, ileriki dönemde büyüme faktörlerine yönelik tedavilerin geliştirilmesinde etkili olabileceğini söylemişlerdir (9). İleri araştırmalarla komplikasyon yüzdesinin yüksekliği nedeniyle cerrahi tedaviden öte hedefe yönelik ajanlarla bu hasta grubunda tedavi sağlanması mümkün olabilecektir.

Başka bir çalışmada ise benign nedenlerle üriner diversiyon yapılan hastaların komplikasyon oluşum ilişkisini değerlendirilmiştir. Hastaları sadece üriner diversiyon yapılanlar ve sistektomi ile birlikte üriner diversiyon yapılanlar olarak iki gruba ayırmışlardır. Sistektomi yapılmasının hastaların komplikasyon riskini 1,23 kat artırdığı görülmüştür (10). Fakat bizim serimizde de görüldüğü gibi mesanede var olabilecek olan premalign ya da malign bir lezyon sistektomi yapılmasını telkin edebilir.

Sonuç

Kronik sistit ve nörojen mesane gibi kronik irritasyon yaratan nedenler hastalarda premalign lezyonların gelişmesine neden olabilmektedir. Bu yüzden malign olmayan mesane hastalıklarına sahip olan hastaların premalign lezyonlar açısından mutlaka sistoskopi ve biyopsi takibi altına alınması gerekmektedir. Sistektomi ve üriner diversiyon komplikasyon yüzdesi yüksek bir cerrahi tedavi olmasına rağmen hastaların uygun olarak bilgilendirilmesi ile bu hasta grubuna önerilebilecek bir tedavi yöntemidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışmadır, Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ş.T., H.B.H., M.S.Y., A.E., Konsept: Ş.T., H.B.H., M.S.Y., D.E.B., A.E., Dizayn: Ş.T., H.B.H., M.S.Y., D.E.B., A.E., Veri Toplama veya İşleme: Ş.T., H.B.H., Analiz veya Yorumlama: Ş.T., H.B.H., M.S.Y., D.E.B., A.E., Literatür Arama: Ş.T., H.B.H., Yazan: Ş.T., H.B.H., M.S.Y., D.E.B., A.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Alfred Witjes J, Lebret T, Comperat EM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Eur Urol 2017;71:462-475.

2. Ahmad I, Barnetson RJ, Krishna NS. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: a review. *Urol Int* 2008;81:247-251.
3. Khan MS, Thornhill JA, Gaffney E, et al. Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54 years experience. *Eur Urol* 2002;42:469-474.
4. Guo CC, Fine SW, Epstein JI. Noninvasive squamous lesions in the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:883-891.
5. Delnay KM, Stonehill WH, Goldman H, et al. Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter. *J Urol* 1999;161:1106-1108.
6. Castillo CM, Ha CY, Gater DR, et al. Prophylactic radical cystectomy for the management of keratinizing squamous metaplasia of the bladder in a man with tetraplegia. *J Spinal Cord Med* 2007;30:389-391.
7. Martin JE, Jenkins BJ, Zuk RJ, et al. Clinical importance of squamous metaplasia in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Pathol* 1989;42:250-253.
8. Cohn JA, Large MC, Richards KA, et al. Cystectomy and urinary diversion as management of treatment-refractory benign disease: the impact of preoperative urological conditions on perioperative outcomes. *Int J Urol* 2014;21:382-386.
9. Tungekar MF, Linehan J. Patterns of expressions of transforming growth factor and epidermal growth factor receptor in squamous cell lesions of the urinary bladder. *J Clin Pathol* 1998;51:583-587.
10. Brown ET, Osborn D, Mock S, et al. Perioperative complications of conduit urinary diversion with concomitant cystectomy for benign indications: A population-based analysis. *Neurourol Urodyn* 2016.