

Artmış siklooksijenaz-2 aktivitesi gösteren bilateral üreter polipleri

Bilateral ureteral polyps with increased cyclooxygenase-2 activity

Abdullah Erdem Canda¹, Ali Fuat Atmaca¹, Alparslan Demirci¹, Tülay Canda², Aykut Onursever³, Derya Balbay¹

¹Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği, Ankara

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

³Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara

Özet

Kronik inflamasyon, displazi ve ürolitiazisin eşlik ettiği bilateral üreteral polip saptadığımız 42 yaşındaki kadın hastanın klinik ve patolojik özellikleri sunularak literatür eşliğinde tartışılmıştır. Bilateral yan ağrısı nedeniyle başka bir merkeze başvuran hastada ürolitiazis saptanmış, üreteroskopiye bilateral üreteral polipler izlenmiş ve alınan biyopsilerin patoloji sonucu in situ ürotelyal karsinom olarak rapor edilmiştir. Hastanın 22 yıl süre ile günde 1 paket sigara kullanımı öyküsü mevcuttur. Kliniğimize refere edilen hastaya sistoskopi ve bilateral üreteroskopi yapıldı. Sistoskopiye patolojik bulgu saptanmazken, üreteroskopiye sağda distal üreter lümeninde 3 cm'lik, solda ise üreteri orta kısmından alt ucuna dek dolduran polipoid lezyonlar izlendi. Bu lezyonlardan biyopsiler ve selektif idrar örnekleri alındı. Patolojik incelemesi sonucu kronik üreterit ve ürotelyumda hafif displazi, selektif idrar sitoloji incelemeleri ise benign olarak rapor edildi. Poliplerin immunhistokimyasal olarak incelenmesi siklooksijenaz-2 (COX-2) aktivitesi açısından artmış ekspresyon gösterdiklerini ortaya koydu. Bu olgu, ürolitiazis ile başvuran hastalarda birlikte üreteral polipler de saptanabileceğini göstermektedir. Bu lezyonlar genellikle benign olmakla birlikte, yanlışlıkla patolojik olarak malign şeklinde tanı alabilirler. Olgumuzda olduğu gibi, özellikle uzun süreli sigara içme öyküsü olan hastalarda bu lezyonların malign potansiyeli tam bilinmemektedir. Bu lezyonlara inflamasyon eşlik edebilir ve artmış COX-2 aktivitesi saptanabilir.

Anahtar sözcükler: COX-2 ekspresyonu; inflamasyon; malignite; üreter polipleri.

Abstract

The clinical and pathological findings in a 42-year-old female with bilateral ureteral polyps associated with chronic inflammation, dysplasia, and urolithiasis were presented and discussed along with the literature. Urolithiasis was detected in the patient who had initially applied to another centre with bilateral flank pain; the ureteroscopy had revealed bilateral ureteral polyps; and the pathological diagnosis of biopsy specimen was in situ urothelial carcinoma. She had a history of smoking 1 package of cigarettes/day for 22 years. Cystoscopy and bilateral ureteroscopy were performed in our clinic. No pathologic finding was detected in cystoscopy, but a 3-cm polyp in the distal right ureter lumen and another polyp filling the left ureter almost completely from the mid to distal part were observed in the ureteroscopy. Biopsies were taken from the polyps with additional selective urine samples from the ureter. The pathological evaluation revealed chronic ureteritis and mild urothelial dysplasia, and the selective urinary cytological examinations were reported as benign. The immunohistochemical evaluation demonstrated increased cyclooxygenase-2 (COX-2) expression of the polyps. The present case showed that ureteral polyps may be detected in patients with urolithiasis. Although these lesions are usually benign, they may be pathologically misdiagnosed as malignant. The malignant potential of these lesions is not known, particularly in patients with long-term smoking history as in our case. Inflammation may be associated with these lesions and an increased COX-2 expression may be detected.

Key words: COX-2 expression; inflammation; malignancy; ureteral polyps.

Fibroepitelyal polipler üreterin en sık görülen benign lezyonlarından. Histopatolojik olarak transizyonel epitel ile kaplı fibröz stromaya sahiptirler. Mikroskopik olarak bu lezyonlara ödem, konjesyon ve mononükleer hücre infiltrasyonu eşlik edebilmektedir. Selüler ya da sitolojik atipi genellikle izlenmez de bu lezyonların malign potansiyeli bilinmemektedir. Erişkin erkeklerde daha sık görülmektedir. Üreterin herhangi bir yerinde saptanabilirler. Bu lezyonların oluşumunda kronik irritasyon, infeksiyon, inflamasyon, üriner sistem taş hastalığı olabileceği ya da bu lezyonların konjenital yavaş büyüyen lezyonlar olabilecekleri öne sürülmektedir.^[1,2]

Bu makalede kronik inflamasyon ve üriner sistem taş hastalığının eşlik ettiği bilateral üreteral polip saptadığımız 42 yaşındaki bayan hastanın klinik ve patolojik özellikleri sunularak literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Olgu sunumu

Altı ay önce bilateral yan ağrısı nedeniyle bir dış merkeze başvuran 42 yaşındaki bayan hastada yapılan abdominopelvik ultrasonografi ve intravenöz ürografi sağ böbrek alt polde 1.5x1 cm'lik ve sol böbrekte milimetrik opasiteler saptanmıştır. Sağ böbrek alt poldeki taş için bir seans *extracorporeal shock wave lithotripsy* (ESWL) yapılmıştır. Ağrılarının geçmemesi üzerine aynı dış merkezde hastaya sistoskopi ve bilateral üreteroskopi (URS) yapılmıştır. Her iki üreterde polipoid lezyonlar izlenerek biyopsi alınmış ve bilateral double J üreter kateteri yerleştirilmiştir. Biyopsilerin patolojik inceleme sonucu in situ ürotelyal karsinom olarak rapor edilmiş. Postoperatif dönemde yapılan batın bilgisayarlı tomografide, sağda daha belirgin olmak üzere bilateral pelvikaliksiyel dilatasyon ve üriner sistemdeki bilateral double J stent izlenmiştir. Hasta daha sonra kliniğimize refere edilmiştir. Patoloji preparatlarının hastanemiz patoloji laboratuvarında tekrar incelenmesi sonucu interstisyel sistit olarak rapor edildi. Hastanın 22 yıldır günde 1 paket sigara içme öyküsü mevcut idi. Özgeçmişinde başka özellik olmayan hastanın fizik incelemesinde bilateral üreter trase hassasiyeti mevcut idi. Kliniğimize yatırılan hastaya sistoskopi ve bilateral URS yapıldı.

Sistoskopide patolojik bulgu saptanmadı. URS'de sağda distal üreter lümeninde 3 cm'lik polipoid lezyon, solda ise üreter orta kısmından başlayan ve üreter alt ucuna dek üreteri dolduran (spagetti şeklinde) polipoid lezyon izlendi (Şekil 1). Lezyonlardan biyopsi alındı ve bilateral üreterlerden sitolojik incele-

leme için selektif idrar örnekleri alındı. Bilateral 5F 28 cm double J üreteral stent yerleştirildi. Biyopsilerin patolojik incelemesi sonucu kronik üreterit (sağ ve sol üreteral polip) olarak değerlendirilirken, selektif idrar sitoloji incelemeleri benign olarak rapor edildi. Hastanın patoloji preparatları Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı'nda yeniden değerlendirildi ve siklooksijenaz-2 (COX-2) aktivitesi açısından immunhistokimyasal inceleme yapıldı. Mikroskopik incelemede ürotelyumda hafif displazi ve kronik inflamasyon izlendi (Şekil 2). İmmunhistokimyasal incelemede ise ürotelyal artmış COX-2 ekspresyonu izlendi (Şekil 3).

Tartışma

Özellikle kronik inflamasyonun eşlik ettiği polipoid sistit, sıklıkla mukoza hasarına karşı oluşan bir reaksiyon olarak oluşmaktadır. Bu lezyonlar üreterde oluştuğunda "polipoid üreterit" olarak isimlendirilmektedir. Ancak, bu lezyonların histopatolojik değerlendirmesinde yanlış olarak düşük ya da yüksek dereceli noninvazif papiller ürotelyal karsinom, papiller ürotelyal neoplasm, papillom, ürotelyal neoplazi, karsinoma in situ ve skuamöz karsinom gibi tanımlar konulabilmektedir.^[3] Bizim olgumuz da ilk olarak bir dış merkezde in situ ürotelyal karsinom tanısı almıştır. Öyküde makroskopik hematurî, yan ağrısı, üriner sistem taş hastalığı, prostat kanseri nedeniyle radyoterapi almış olmak, mesane ya da üreter karsinomu nedeniyle tedavi almış olmak, üriner sistemde uzun süreli stent varlığı ve kolovezikal fistül saptanabilmektedir.^[3] Bizim olgumuzda da öyküde üriner sistem taş hastalığı ve yan ağrısı mevcut idi. Endoskopik olarak bu lezyonlar polipoid görünümlü, trabeküle, eritemli ve ödemli büllöz polipler şeklinde izlenmektedir.^[3] Benzer şekilde olgumuzda öyküde, üriner sistem taş hastalığı öyküsü ve yan ağrısı mevcut idi. Endoskopik olarak lezyonlar polipoid görünümünde idi (Şekil 1).

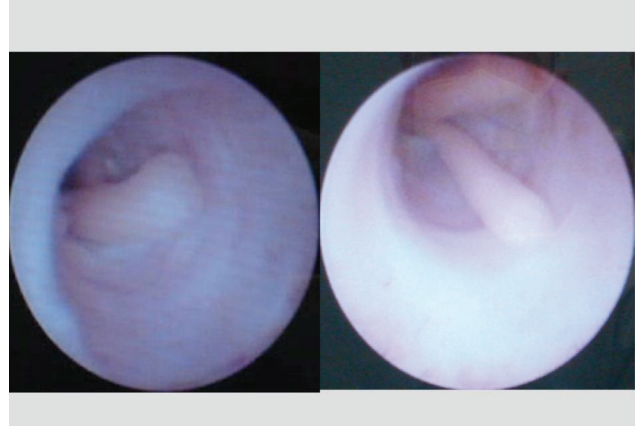
Vücutta prostanoïdler (prostaglandin ve tromboksanlar) COX enzimleri tarafından sentezlenirler. Bu enzimlerden COX-1 enzimi, normal koşullarda birçok dokuda sentezlenmekte ve fizyolojik fonksiyonların sağlanmasında rol oynamaktadır.^[4] Mukozal hasarlanma, sinir stimülasyonu, inflamatuvar mediyatörlerin salgılanması ve düz kas gerilmesinin COX-1 aktivitesini artırarak prostanoïdlerin sentezini arttırdığı bilinmektedir.^[5] Buna karşın COX-2 enziminin aktivitesi ise inflamasyon, çeşitli büyüme faktörleri ve tümör hücrelerinden salgılanan sitokinler ile uyandırılmaktadır.^[4,6,7]

Son yıllarda renal hücreli karsinom, prostat karsinomu ve ürotelyal karsinom gibi ürolojik tümörleri de içeren çeşitli yayınlarda kronik inflamasyonun epitelyal kanser gelişiminde önemli rol oynayabileceğine dikkat çekilmektedir.^[4,8,9] Özellikle tekrarlayan inflamasyona bağlı oluşan tekrarlayan hücre hasarı ve iyileşmenin malignite oluşumunda etyolojik faktör olabileceği bildirilmektedir.^[4] İnflamasyon ile birlikte COX-2 ekspresyonunun artmasının prostaglandin sentezinde artışa, prokanserojenlerin kanserojenlere dönüşümüne, apoptozisin inhibisyonuna ve angiogenezde artışa yol açabileceği bildirilmektedir.^[4,10]

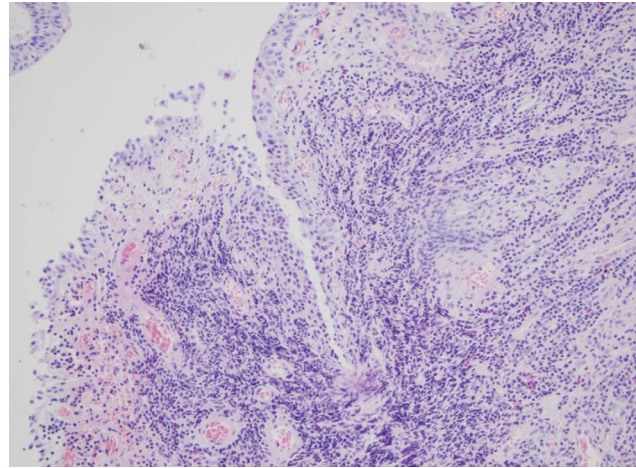
İnsanda mesanenin transizyonel karsinomunda COX-2 ekspresyonunun artmış olduğu daha önce bildirilmiştir.^[11,12] Buna karşın ürotelyal inflamatuvar polipler ile ürotelyal karsinom gelişimi arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Bu nedenle 22 yıldır günde 1 paket sigara içimi öyküsü olan hastamızda saptadığımız bilateral üreter poliplerinde histopatolojik olarak ayrıca COX-2 aktivitesini immünohistokimyasal olarak inceledik. Konu ile ilgili İngilizce yayınlara ulaşmak için yaptığımız PubMed taramasında, üreteral poliplerde COX-2 aktivitesini araştıran bir yayına rastlamadık. Olgumuzdaki üreter poliplerinde ise COX-2 aktivitesinin artmış olduğunu saptadık (Şekil 3). Kronik inflamasyonun, ürotelyumda hafif displazinin (Şekil 2) ve artmış COX-2 aktivitesinin (Şekil 3) eşlik ettiği ve öyküde uzun süreli sigara içiminin olduğu bu lezyonlar karsinogenez öncülü olabilir. Bu nedenle, bu olgu sunumunun konu ile ilgili olarak yapılabilecek olan başka klinik çalışmalar (örn. üst üriner sistem transizyonel hücreli karsinomlarında) için bir fikir oluşturabileceğini düşünüyoruz.

COX-2 ekspresyonu pozitifliği intrasitoplazmik boyanma olarak görülmektedir. Burada, semikantitatif olarak normal mukozaya göre boyanma artışı şeklinde yorumlanmıştır. Normal mukozada hücrelerin yaklaşık %25'inde zayıf boyanma görülmüştür. Hücrelerin %75'inden çoğunda sitoplazmik kuvvetli boyanma, yüksek COX-2 ekspresyonu olarak yorumlanmıştır. COX-2 ekspresyonu cut-off değeri normal mukozada negatif ya da %10-20 zayıf boyanma gösterebilmektedir (Şekil 3 ve 4). Bu değerler literatürdeki diğer yayınlarda da bildirilmiştir.^[13,14]

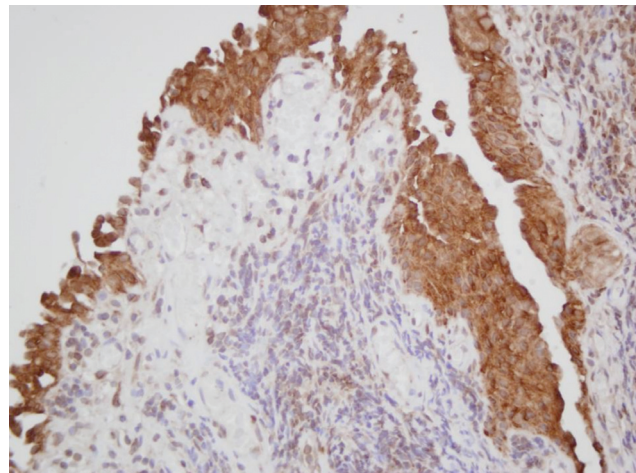
Üreterde saptanan benign poliplerin geleneksel tedavisi açık cerrahi ile rezeke edilmeleridir. Ufak boyutlu poliplerin tedavisinde daha çok endoskopik rezeksiyon önerilirken, daha büyük boyutlu (>6 cm) poliplerin tedavisi ise günümüzde tartışmalıdır. Endoskopik tedavide, poliplerin üreteroskopik rezeksiyon ile eksize edilmeleri önerilmektedir.^[15,16] Özellikle son yıllarda endoürolojide laser kullanımı giderek yaygınlaşmıştır.



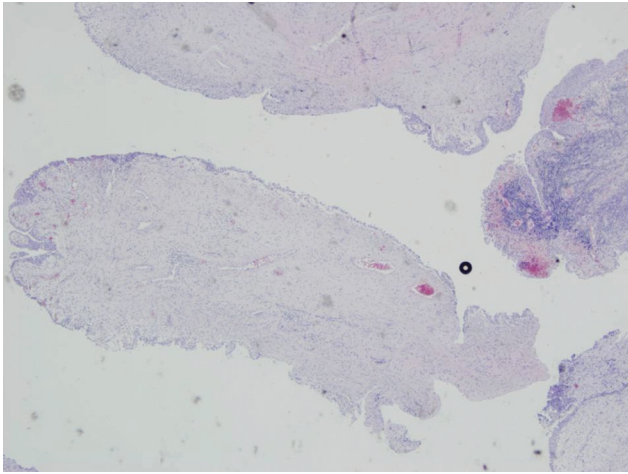
Şekil 1 Üreterde saptadığımız bilateral poliplerin üreteroskopik görünümü.



Şekil 2 Üreter polipinin mikroskopik incelemesinde ürotelyumda hafif displazi ve eşlik eden kronik inflamasyonun izlenmesi (HE x20).



Şekil 3 İmmünohistokimyasal olarak üreteral polip ürotelyumunda artmış siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunun mikroskopik görünümü (COX-2 x40). COX-2 ile boyanmış transizyonel hücreler görülmektedir.



Şekil 4 Normal mukozanın mikroskopik görünümü (HE x4).

Üreter poliplerinin de endoskopik tedavisinde holmium yttrium-aluminum-garnet laser kullanımının minimal invazif bir yöntem olarak başarı ile uygulanabileceği bildirilmiştir. Bu yöntemde poliplerin sap kısmı laser yardımı ile hasarlanmakta ve bu şekilde üreter ile bağlantısı ayrılan tüm polip endoskopik olarak dışarıya alınabilmektedir.^[17] Bizim olgumuzda, poliplere dış merkezde yapılmış olan biyopsi sonuçları in situ ürotelyal karsinom ve interstisyel sistit olarak rapor edilmiş olduğu için, yeniden URS ve biyopsi yapılmıştır. Patoloji sonucu ürotelyumda hafif displazi ve kronik inflamasyon olarak rapor edilmiş olan hastamız ek tedavi istememiştir ve izleme alınmıştır.

Sonuç olarak, hematuri, yan ağrısı ve ürolitiazis ile başvuran hastalarda birlikte üreteral polip de saptanabilir. Bu lezyonlar sıklıkla benign olmakla birlikte yanlışlıkla patolojik olarak malign olarak tanı alabilirler. Olgumuzda olduğu gibi, hafif displazinin ve kronik inflamasyonun eşlik ettiği ve özellikle uzun süreli sigara içme öyküsü olan hastalarda bu lezyonların malign potansiyeli günümüzde tam bilinmemektedir. Bu lezyonlarda artmış COX-2 aktivitesi saptanabilir ve bunun klinik önemi yapılacak başka çalışmalar ile araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Turunç T, Kuzgunbay B, Canpolat T. Ureteral fibroepithelial polyps with calculi: a case series. *J Med Case Reports* 2008;2:280.
2. Williams TR, Wagner BJ, Corse WR, Vestevich JC. Fibroepithelial polyps of the urinary tract. *Abdom Imaging* 2002;27:217-21.
3. Lane Z, Epstein JI. Polypoid/papillary cystitis: a series of 41 cases misdiagnosed as papillary urothelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2008;32:758-64.

4. Mungan MU, Gürel D, Canda AE, Tuna B, Yörükoğlu K, Kırkcalı Z. Expression of COX-2 in normal and pyelonephritic kidney, renal intraepithelial neoplasia and renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;50:92-7.
5. Canda AE, Cross RL, Chapple CR. Pharmacology of the lower urinary tract and management of overactive bladder. *J Turkish German Gynecol Assoc* 2006;7:146-58.
6. Erkızan O, Kırkcalı G, Yörükoğlu K, Kırkcalı Z. Significance of heat shock protein-27 expression in patients with renal cell carcinoma. *Urology* 2004;64:474-8.
7. Shureiqi I, Lippman SM. Lipooxygenase modulation to reverse carcinogenesis. *Cancer Res* 2001;61:6307-12.
8. Stock D, Groome PA, Siemens DR. Inflammation and prostate cancer: a future target for prevention and therapy? *Urol Clin North Am* 2008;35:117-30.
9. Michaud DS. Chronic inflammation and bladder cancer. *Urol Oncol* 2007;25:260-8.
10. Xu XC. COX-2 inhibitors in cancer treatment and prevention, a recent development. *Anticancer Drugs* 2002;13:127-37.
11. Shariat SF, Pahlavan S, Baseman AG, Brown RM, Green AE, Wheeler TM, et al. E-cadherin expression predicts clinical outcome in carcinoma in situ of the urinary bladder. *Urology* 2001;57:60-5.
12. Hilmy M, Campbell R, Bartlett JMS, McNicol AM, Underwood MA, McMillan DC. The relationship between the systemic inflammatory response, tumour proliferative activity, T-lymphocytic infiltration and COX-2 expression and survival in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Cancer* 2006;95:1234-8.
13. Jaal J, Dörr W. Radiation induced inflammatory changes in the mouse bladder: the role of cyclooxygenase-2. *J Urol* 2006;175:1529-33.
14. Shariat SF, Kim JH, Ayala GE, Kho K, Wheeler TM, Lerner SP. Cyclooxygenase-2 is highly expressed in carcinoma in situ and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2003;169:938-42.
15. Baltogiannis D, Kafetsoulis A, Giannakis D, Saito M, Miyagawa I, Sofikitis N. Fibroepithelial polyp of distal ureter with periodic prolapse into bladder. *Urol Int* 2008;80:338-40.
16. Işııkay L, Özdemir G, Altan SA, Akgül T, Gönenç F. A distal protruding ureteral polyp looking like a bladder mass. *Urol Int* 2002;69:323-4.
17. Sun Y, Xu C, Wen X, Ren S, Ye H, Gao X, Gao X. Is endoscopic management suitable for long ureteral fibroepithelial polyps? *J Endourol* 2008;22:1459-62.

Yazışma (Correspondence): Uzm. Dr. Abdullah Erdem Canda. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1.Üroloji Kliniği, 06800 Bilkent, Ankara, Türkiye.
Tel: 0532 261 11 05 e-posta: erdemcanda@yahoo.com