

GRADE 1 DEĞİŞİCİ HÜCRELİ MESANE KANSERLERİNDE ÜRİNER SİTOLOJİNİN TANISAL DEĞERİ

Dr. Gürcan VURAL (*), Bengt WÄRLEBY (*)

ÖZET: Ocak 1990-Aralık 1992 döneminde üriner sitoloji uygulanmış 7051 olgudan histolojik olarak grade 1 mesane kanseri tanısı alan 62 örnek sitolojik ve histolojik yönden tekrar incelenmiştir. Pozitif ve atipik tanıların sitohistolojik korrelasyon oranı toplam %27,4'dür. Tekrar incelemede bu oran %38,7'ye yükselmiştir. Seçilen 12 olgu 15 sitoteknoloğa tekrar taratılmış, %37,1 olarak bulunan pozitif sensitivite, orijinal tanılar ve literatür ile karşılaştırılmış, üriner sitolojinin düşük grade'li mesane kanserlerindeki değeri tartışılmıştır.

ANAHTAR KELİMELE: Mesane kanseri, Grade 1, Üriner Sitoloji, Sitoteknolog.

SUMMARY: The sensitivity of urinary cytology has been reported as 70-98% for grade 3 and 4 carcinomas and 100% in primary flat carcinoma in situ. On the other hand diagnosis of well-differentiated, grade 1, papillary tumor is limited. Only one-third of the well-differentiated, grade 1 transitional cell carcinomas (TCC) could be diagnosed. In order to assess the value of cytology and the diagnostic accuracy at our department, of well-differentiated, grade 1 TCCs, we have reviewed the cytology of 62 histologically proven grade 1 TCC from which cytological material had been obtained less than 3 months prior to biopsy.

Our laboratory handled 7051 urinary specimen during the period from January 1990 to December 1992. Of these, 6147 cases were reported as negative, 392 as atypical, 36 as suspicious for malignancy and 475 as positive. Of the 392 atypical cases, 181 (46,1%) showed malignancy in a following cytology sample or biopsy. Seven (11,3%) of 62 grade 1 TCC cases were diagnosed as positive by urinary cytology and another 10 (16,1%) as atypical. The total rate of positive and atypical diagnoses were 27,4% and 38,7% after re-screening. This is in agreement with the results from other laboratories.

Selected 12 cases were also re-screened by 15 cytotechnologist and the sensitivity was 37,1%. Multiple cytology samples might increase the sensitivity but cytology alone is an insensitive tool in the detection of well-differentiated urothelial neoplasms.

KEY WORDS: Bladder cancer, Grade 1, Urinary Cytology, Cytotechnologist.

GİRİŞ

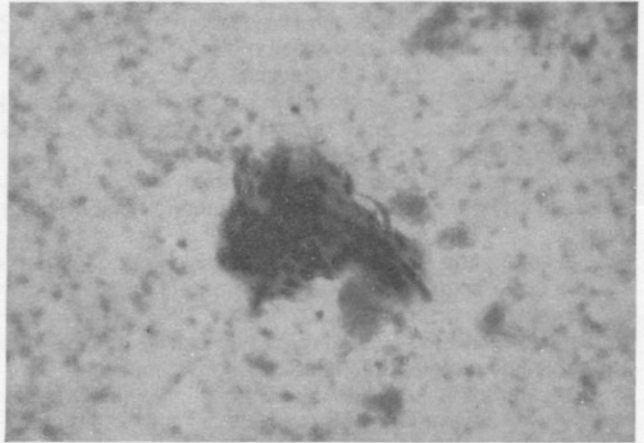
Üriner sitoloji, yüksek grade'li ürotelyal tümörler yada karsinoma in situ olgularına tanı konmasında ya da bu hastaların takibinde oldukça güvenilir bir metoddur. Üriner sitolojinin sensitivitesi grade 3 ve grade 4 tümörlerde %70-98, karsinoma in situ olgularında ise %100 olarak bildirilmiştir (1,2). Buna karşın iyi diferansiye grade 1, papiller tümörlerin bu yöntemle tanınmasında güçlükler vardır. İyi diferansiye, grade 1, değişici hücreli kanserlerin ancak üçte biri üriner sitoloji ile tanınabilmektedir (1,2,3,4,5,6).

Grade 1 değişici hücreli kanser (DHK) olguları için üriner sitolojinin diagnostik yeterliliğini ve sitoloji bölümümüzün bu tümörler açısından diagnostik kapasitesini belirlemek amacıyla biopsi öncesi 0-3 aylık sürede üriner sitolojisi yapılmış, histolojik olarak da grade 1 (DHK) olduğu saptanmış 62 olgunun histopatolojisi ve sitolojisi tekrar incelenmiştir.

Ayrıca bu olgular içinden seçilen 12 yayma, Göteborg Üniversitesi Sahlgren Hastanesi Sitoloji Departmanı'nda görevli 15 sitoteknoloğa soru olarak yöneltilmiş; sonuçlar, orijinal tanılar ile karşılaştırılmıştır.

GEREÇ, YÖNTEM

Ocak 1990-Aralık 1992 döneminde toplanan 7051 üriner sitoloji materyali içinden histolojik olarak grade 1 DHK olduğu saptanmış 62 olgu, sitolojinin bu tümörlerin tanısındaki yeri ve değeri açısından incelenmiştir. Örneklerin 55'i mesane yıkama sıvısı, 5'i kateter idrar, 2'si atık idrardır. Örnekler çok ince zarlardan (millipore membrane) süzöldükten sonra rutin sitolojik işlemleri takiben PAP ile boyanmışlardır. Yaymalar ışık mikroskopunda incelenmiş ve tanılar şu grüplarda toplanmıştır: negatif, atipik, şüpheli ve pozitif.



Resim 1: Grade 1 DHK, çekirdeklerinde hafif hiperkromazi izlenen işsi atipik hücreler, millipore membrane (Pap x 400).

Tekrar incelenen histopatolojik materyal 53 biopsi ve 9 cerrahi materyalden oluşmaktadır. Rutin işlemleri takiben Harris'in hematoksileni, MCM ve Eosin ile boyanmış, ışık mikroskopunda incelenmişlerdir. Epitelde hafif kalınlaşma ve düzensizlik görülmüş ancak hücresel düzeyde atipi izlenmemiş olgular grade 1 (DHK) olarak sınıflandırılmıştır (2,7).

Tariflenen 62 olgu içinden seçilmiş 12 örnek 15 sitoteknolog tarafından taranarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Belirtilen dönemde incelenen 7051 üriner sitoloji olgusunun 6147'si negatif, 392'si atipik, 36'sı şüpheli ve 475'i pozitif olarak bildirilmiştir (Tablo 1). Atipik olarak bildirilmiş 392 olgudan 181'inin (%46,1) bir sonraki sitolojik ya da histopatolojik incelenmesinde kanser tanısı aldığı saptanmıştır. Histolojik olarak total olguların %0,87'si ya da pozitif olgula-

* Göteborg Üniversitesi, Sahlgrenska Hastanesi, Klinik Sitoloji Bölümü

TABLO 1:

Örnek	Sitolojik tanı			
	Negatif	Atipik	Şüpheli	Pozitif
Mesane yıkama	4634	323	31	414
Atık idrar	1513	69	5	61
Toplam	6147	392	36	475
				7050

TABLO 2:

	İlk tanı		Tekrar inceleme	
	Olgu sayısı	%	Olgu sayısı	%
Negatif	45	72.6	38	61.3
Atipik	10	16.1	12	19.4
Şüpheli	1	1.6	1	1.6
Pozitif	6	9.7	11	17.7
Toplam	62	100.0	62	100.0

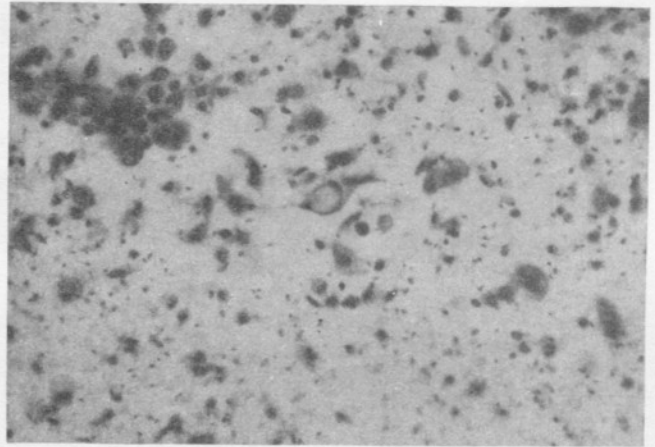
rın %12,7'si grade 1 (DHK) tanısı almıştır. Sitolojide grade 1 (DHK), pozitif olarak, 7 (%11,3) olguda saptanmış, ayrıca 10 (%16,1) olguda atipik hücreler görülmüştür. Pozitif ve atipik olarak saptanmış sitolojik materyalin orijinal ve tekrar gözden geçirilmiş tanı oranları %27,4 ve %38,7 olarak Tablo II'de gösterilmiştir.

Bildirilen 62 olgudan 55'i (%88,7) mesane yıkama sıvısıdır. Yalnızca 4 (%6,4) olguda lamina propria infiltrasyonu görülmüştür (Tablo 3).

Onbeş sitoteknolog tarafından incelenen 12 örneğin sitohistolojik sensitivitesi %37,1'dir.

TARTIŞMA

Grade 1 DHK'lerin sitolojik tanısında sensitivitenin düşük olduğu genel olarak kabul edilmektedir (1). Birçok araştırmacı bu tümörlerin atık idrar sitolojisiyle tanınmasının güçlüklerinden bahsetmişlerdir (3). Pauwes ve arkadaşları grade 2 tümörleri, pleomorfizm ve diğer hücresel düzensizlikleri göz önüne alarak iki alt gruba ayırmışlardır (8). Grade 2a

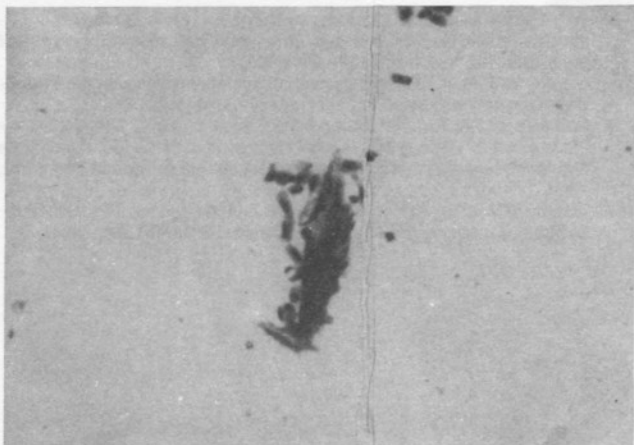


Resim 3: Grade 1 DHK, atipik işi hücre grubu, millipore membrane (Pap x 400)

tümörler hafif hücresel değişiklikler gösteren epitel katmanları içerir. Grade 2b ise daha kalın bir epitelde belirgin hücre ve çekirdek farklılık ve düzensizlikleri gösterir. Di Bonito ve arkadaşları grade 1 tümörler için %20, grade 2a için ise %33 sitohistolojik korelasyon bildirmişlerdir. Aynı araştırmada grade 2b, %79,3 ve grade 3, %92,8 olarak bulunmuştur. Böylece DHK'leri sitolojik açıdan yüksek diagnostik grup (G2b, G3 ve karsinoma in situ) ve düşük diagnostik grup (G1 ve G2a) olarak ikiye ayırmışlardır (9).

Bizim çalışmamızda sitohistolojik korelasyon atipik değerlendirilmeler de grade 1 DHK lehine yorumlanacak olur ise %27,4'dür (%16,1: atipik, %11,3: pozitif). Atipi tanımlarını grade 1 lehine yorumlamamızdaki en temel dayanak, bu dönemde atipi tanısı almış olguların yaklaşık yarısında (%46,1) takiben kanser saptanmasıdır. Tekrar incelemede, olağan üstü dikkatli bir taramanın sonucunda ve belki de olguların grade 1 DHK olduğunun bilinmesinin vermiş olduğu atipi ya da pozitif tanıya doğru yönelme nedeniyle sitohistolojik korelasyon %38,7'ye yükselmiştir.

Seçilmiş 12 olguyu bölümümüzdeki 15 sitoteknoloğun incelemesi sonucunda oran %37,1 olarak bulunmuştur. Bu sonuç sitopatoloğun ilk tanısından oldukça yüksek, tekrar incelemesindeki orana ise yakındır. Sitoteknologların olgulara orijinal tanıların öncesinde yaptıkları taramalarda da daha yüksek oranda pozitiflik (%25) içeren ön tanımlar önerdikleri görülmüştür. Bu farklılıklardaki en önemli nedenler sitoteknologlarda yanlış pozitiflik bilincinin sitopatolog kadar belirgin olmaması ve ön tanımları sonrasında olgunun nasılsa sitolog tarafından inceleneceğinin bilinmesidir. (Göteborg Üniversitesi, Sahlgrenska Hastanesi, Klinik Sitoloji Bölümünde 15 sitoteknolog ve 5 laboratuvar teknisyeni görev yapmaktadır. 1992 yılında bölüm 36.000 jinekolojik, 5500 non-jinekolojik eksfoliyatif sitoloji ve 4700 iğne Aspirasyon Sitolojisi (İAS) uygulamıştır. İAS dışındaki bütün materyal sitoteknologlarca taranmış ve ön tanımlarıyla birlikte 5 sitopatoloğa kesin tanı için sunulmuştur. Eksfoliyatif ve aspirasyon sitolojisinin geniş ve giderek artan kullanımı gözönüne alınarak Türkiye'de sitoloji bilim dallarının yaygınlık ve kapasite kazanmasıyla birlikte büyük oranda sitoteknolog gereksinimi duyulacağı hatırlanmalı ve Batı standartlarında sitoteknolog yetiştirmek için gerekli çalışma ve planlama gecikmeden yapılmalıdır). Zein ve arkadaşları mesane yıkama sıvısının sitolojik değerlendirme açısından atık idrara üstünlüğünü göstermişlerdir. Çalışmalarında 73 grade 1 tümör ol-



Resim 2: Hücreden zengin mesane yıkama sıvısı, atipik ürotelyal hücreler, millipore membrane (Pap x 100).

TABLO 3:

Histoloji L. propria'da invazyon		Sitoloji							
		İlk tanı				Tekrarinceleme			
		Negatif	Atipik	Şüpheli	Pozitif	Negatif	Atipik	Şüpheli	Pozitif
+	4	1	3	---	---	---	4	---	---
-	58	44	7	1	6	37	9	1	11
Toplam	62	45	10	1	6	37	13	1	11

TABLO 4: DÜŞÜK GRADE'LI DHK'DE
HÜCRESEL ÖZELLİKLER

Hücreler	Yapı	Papiller yapıda topluluklar ve ince, uzun, iğsi hücreler
	Sayı	Çok sayıda
Sitoplazma		Homojen
Çekirdek	Büyüklik	Genişlemiş
	Kromatin	İnce
Çekirdekçik		Küçük ya da yok
Çekirdek / oranı	Sitoplazma	Hafif artmış

gusu için sitohistolojik korrelasyon mesane yıkama sıvıları için %31, atık idrar için %25'dir (10).

Materyalizdeki atık idrar olgularının sınırlı sayıda olması (2 olgu) nedeniyle bu açıdan değerlendirme yapamamaktayız. Bir diğer grup araştırmacı güncel çalışmalarında mesane yıkama sıvısının rutin kullanımını, hasta açısından da ha güç ve masraflı olmasına karşın, tavsiye etmişlerdir (5). Yine de birçok araştırmacı atık idrar sitolojisinin, saptanmış yüksek spesifitesi, invazif olmaması ve kolay elde edilebilmesi nedeniyle ilk seçilen uygulama olacağı görüşündedir (11,12). Atık idrar sitolojisinde tanıyı direk etkileyen dış (materyalin toplanması, materyalin toplanma saati, sitolojik teknikler) ve iç (tümörün grade'i, konfigürasyonu, büyüklüğü ve lokalizasyonu) faktörlerin uygulama esnasında hatırlanması tavsiye edilmektedir (3).

Grade 1 DHK'lerin agresiv olmadıklarına inanılmasına karşın bu tümörler çok odaklı olabilirler ve nüksleri sıktır. Kern, 35 grade 1 tümör olgusunda hiç infiltrasyon saptadığını bildirmiştir (4). Materyalizde 4 olguda lamina propria infiltrasyonu görülmüş ancak sitolojik tanıda atipiden ileri gidilememiştir (Tablo III). Ahmet, grade 1 DHK'lerden dökülen hücrelerde malignite kriterleri izlenemeyeceğinden sitolojik olarak tanınmalarının olanaksız olduğunu belirtmiştir. Ahmet; bu konudaki görüşünü "Urinary Tract Cytology" adlı kitabında şöyle özetlemiştir: "histolojik olarak doğrulanmış grade 1 DHK olgusunda idrarda bulunan malin hücreler bu-

yük olasılıkla başka bir yerleşim yada kanser in situ odağından kaynaklanmaktadır" (7). Üriner sistemde taş, darlık ya da yangıya veya kateterizasyona bağlı olarak oluşmuş reaktif değişikliklerin de kimi zaman bulgular arasına katılması tabloyu karıştırabilmektedir. Düşük grade'li DHK'in hücre düzeyinde özellikleri Tablo IV'de özet-

lenmiştir. Bu hücreler ya hiç ya da minimal değişiklikler gösterirler; çekirdek çapı hafifçe artmış ve kromatin belli belirsiz koyulaşmıştır, çekirdekçik genelde görülmez, kimi zaman hücre puro şeklinde ince, uzun, iğsi bir yapı alabilir (Resim 1,2 ve 3). Mesane tavanı ya da ön yüzüne yerleşmiş küçük tümörlerin sistoskopi ile tanısı güçtür. Biopside displastik karsinomatöz lezyonlar gözden kaçabilmektedir (13). Üriner sitolojinin grade 1 DHK'ler açısından sensitivitesi %25-40 arasında olmasına karşın, diagnostik başarının tekrarlanılan uygulamalarla artırılabilirdiği gösterilmiştir (2,6,13). Çok sayıda sitolojik tekrarın en iyi yaklaşım olacağını öngörmekle birlikte üriner sitolojinin grade 1 DHK'ler için az duyarlıklı bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kern WH: The diagnostic accuracy of sputum and urine cytology. Acta Cytol 32: 651-654, 1988.
2. Voogt HJ de, Rathert P, Beyer-Boon ME: Urinary Cytology. Edited by Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1977, pp 57-58.
3. Farrow GM: Urine Cytology in the detection of bladder cancer: A critical approach. J Occup Med. Vol 32, No. 9: 817-821, 1990.
4. Kern WH: The grade and pathologic stage of bladder cancer: Cancer 53: 1185-1189, 1984.
5. Matzkin H, Moinuddin SM, Soloway MS: Value of urine cytology versus bladder washing in bladder cancer. Urology Vol 39, Num. 3: 201-203, 1992.
6. Koss LG, Deitch D, Ramathan R, Sherman AB: Diagnostic value of cytology of voided urine. Acta Cytol 29: 810-816, 1985.
7. Ahmed NM: Urinary Tract Cytology. Edited by Thieme Medical Publishers, Inc., New York, 1987, pp 54 and 87.
8. Pauwels RPE, Schapers RFM, Smeets AWGB, Debruyne FMJ, Geeraerts JPM: Grading in superficial bladder cancer. Br J Urol 61: 129-134, 1988.
9. Di Bonito L, Musse MM, Dädine S, Falconieri G: Cytology of transitional-cell carcinoma of the urinary bladder. Diagn Cytopathol 8: 124-127, 1992.
10. Zein T, et al: Evaluation of bladder washings and urine cytology in the diagnosis of bladder cancer and its correlation with selected biopsies of the bladder mucosa. J Urol 132, 670, 1984.
11. Murphy WM, et al: Flow cytometry versus urinary cytology in the evaluation of patients with bladder cancer. J Urol 136: 815, 1986.
12. Badalament RA, Fair WR, Whitmore WF, Melamed MR: The relative value of cytometry and cytology in the management of bladder cancer: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience, Semin Urol 6: 22, 1988.
13. Murphy WM, et al.: Urinary cytology and bladder cancer: The cellular features of transitional cell neoplasms. Cancer 53: 1555-1565, 1984.