

MESANENİN YÜZEYEL DEĞİŞİCİ EPİTEL HÜCRELİ KANSERLERİNDE İNTRAVEZİKAL THIO-TEPA VE BACILLUS CALMETTE-GUERIN(BCG) TEDAVİSİ SONRASI HASTA TAKİBİNDE İDRAR SİTOLOJİSİNİN YERİ

Uzm. Öğr. Dr. Hakan CİNGİL (*), Prof. Dr. İbrahim ÖZTEK (*), Uzm. Dr. Hüseyin BALOĞLU (*)
Uzm. Dr. Hakan SAYRAK (*), Uzm. Dr. Şükrü YILDIRIM (*)

ÖZET: Yüzeyel değişici epitel hücreli karsinom tanısı almış 40 hastada intravezikal BCG ve/veya Thio-Tepa uygulamasını takiben periyodik sistoskopi sırasında endikasyonla alınan biyopsi ve eş zamanlı idrar örneklerinde sitolojik bulgular değerlendirildi. Elde edilen sitolojik bulguların sistoskopik biyopsi bulgularına eşdeğer olduğu ve hasta takibinde kolay, zahmetsiz bir yöntem olarak kullanılabileceği gösterildi. (Sensitivite: %95.5, Spesivite: %91.6).

ANAHTAR KELİMELE: İdrar Sitolojisi, Yüzeyel Mesane Kanserleri

SUMMARY: The value of the cytological examination of urine specimen in patients following intravesical therapy because of transitional cell carcinoma of the urine bladder: In 40 patient who had undergone intravesical Thio-Tepa and/or BCG therapy because of the established diagnosis of superficial urine bladder cancer urine specimens were obtained in certain intervals and examined cytologically. Cytologic findings accompanied by sistoscopic biopsy observations were found to be equivalent to histologic examination and to be convertible, non invasive and simple method for the follow-up of the patients.

KEY WORDS: Urine Cytology, Superficial Urine Bladder Carcinoma.

GİRİŞ

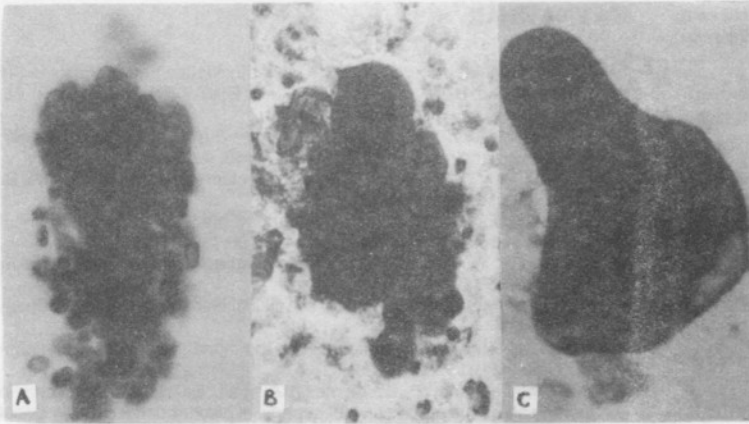
Standart tedavi yöntemi transuretral rezeksiyon (TUR) olan yüzeyel mesane kanserlerinde nüks eğilimi sıktır. Nüks oranını azaltmak hastalıksız yaşam süresini artırmak

ve progresyonu önlemek amacıyla TUR'u takiben intravezikal kemoterapi ve/veya immünoterapi uygulamaları halen yaygın olarak kullanılmaktadır (6,9,20,22).

Tedavi sonrası olgular periyodik olarak yapılan sistoskopi ve sistoskopik biyopsiler ile takip edilmektedir.

Her geçen gün, tanı yöntemlerinin noninvaziv alana kayması, mesane tümörlü olguların tanı ve takibinde de spontan idrar sitolojisini ön plana çıkarmıştır.

* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı



Resim 1: A) Papiller yapılar oluşturan grade I (Ash) malign epitelyumlar (Papx200).
B) Grade III (Ash) malign epitelyumlar (Papx300).
C) Yüksek grade'li bir malign değişici epitel hücreci (PAPx600).

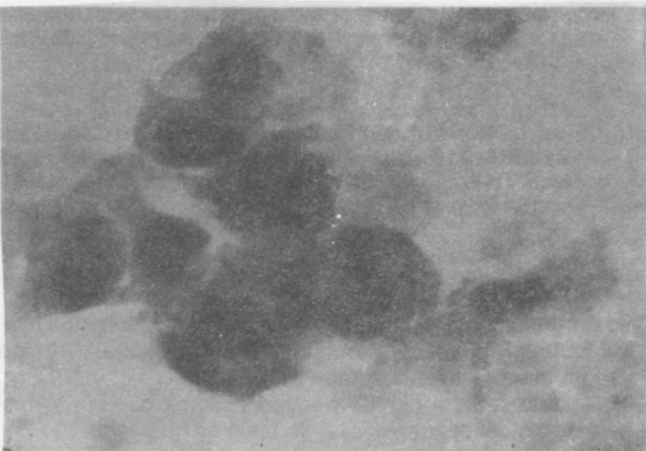
1945'de Papanicolaou ve Marshall tarafından ortaya konan üriner sedimentin sitolojik incelemesi (eksfoliyatif üriner sitoloji) günümüzde mesane tümörlerinin tanısı ve takibinde yaygın kullanım alanı bulmuştur (3,4,5,12,14,16,17,18).

Bu çalışmada, adjuvan Thio-Tepa ve/veya BCG tedavi protokolüne alınan yüzeysel mesane değişici epitel hücreli karsinomlu 40 olguda sistoskopik biyopsi verilerinin, non-invaziv bir yöntem olan idrar sitolojisi verileri ile karşılaştırılarak tedavi etkinliğinin takibi ve gerçek rekürrens ya da yeni tümör gelişimlerinin saptanmasında idrar sitolojisinin değerini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1988-1993 yılları arasında yüzeysel mesane değişici epitel hücreli karsinomlu (pTa, pT1) toplam 40 olguyu kapsamaktadır. 38'i erkek 2'si kadın, 41-80 yaş arasındaki olguların yaş ortalaması 61,4±9,8'dir.

Tedavi öncesi ultrasonografi, İVP, tomografi ve sistoskopi ile mesane dışında başka üriner sistem patolojisi olmadığı saptanan olgularda, primer tedavi amaçlı TUR sonrası adjuvan intravezikal Thio-Tepa ve/veya BCG (Pastör suşu)



Resim 2: İntravezikal BCG uygulaması sonrası, şüpheli değişiklikler gösteren epitelyumlar (Papx400).

tedavisi 6 hafta süreyle haftada bir ve sonraki dönemde ayda bir olmak üzere toplam 12 ay süreyle uygulandı. Nüks saptananlarda tedavi sonlandırıldı.

Olguların periyodik kontrollerinde alınan sabah ikinci spontan idrar (minimum 68 cc, maksimum 180 cc, ortalama 110±15,5 cc.) ve eş zamanlı sistoskopik endikasyonla alınan biyopsi örnekleri değerlendirildi. Toplam 61 sistoskopik biyopsi ve eş zamanlı spontan idrar sitolojisi çalışma kapsamına alındı. İdrar örnekleri santrifüje edilerek sedimentlerden hazırlanan yaymalar aseton/alkol (v/v) solusyonunda tesbit edildi. Papanicolaou yöntemi (EA65) ile boyanarak IM'da değerlendirildi. Sitolojik değerlendirmede kullanılan kriterler Tablo-1'de görülmektedir.

BULGULAR

Yüzeysel mesane değişici epitel hücreli karsinom tanısı ile TUR'u takiben intravezikal Thio-Tepa ve/veya BCG uygulanarak (Adjuvan) üçer aylık periyodik sistoskopi, endikasyonla alınan sistoskopik biyopsi ve eş zamanlı spontan idrar örnekleri ile izlenen 40 olgudan toplam 11'inde TUR'u takiben 3 ile 24'üncü aylarda (ort:10,5 ay) nüks saptanmıştır. 29 olguda ise tedaviye tam yanıt alınmıştır (%72,5).

TABLO 1: SİTOLOJİK DEĞERLENDİRME KRİTERLERİ

Hücrelerin dağılımı:

- * Plakalar
- * Tek tek hücrelerden oluşan okunabilir hücre grupları
- * Çok yoğun, tüm okunamayan hücre-plakar grupları
- * Tek tek hücreler

Hücresel özellikler:

- Sitoplazma:
 - * Yuvarlak-oval
 - * Vakuollü
 - * Düzensiz dış sınırlı
 - * İnklüzyonlu
 - * Dar
 - * Sitolitik
 - * Geniş

- Nükleus:

- * Yuvarlak-oval
- * Düzensiz dış sınırlı
- * Geniş
- * Belirgin kromatin marjinasyonu
- * İnce granüler kromatin
- * Kaba granüler kromatin
- * Düzensiz kromatin dağılımı
- * Hiperkromazi
- * Multinükleasyon
- * Dejenerasyon

- Nükleolus:

- * Belirgin değil
- * Büyük
- * Düzensiz sınırlı
- * Birden çok

- Epitelyal hücre dışı bulgular:

- * PNL, Lenfosit, Plazmositler
- * Langerhans tipi çok çekirdekli dev hücreler
- * Langerhans dışı çok çekirdekli dev hücreler
- * Epitelioid histiositler
- * Nekrotik hücre debrisleri
- * Eritrositler

TABLO 2: ÇALIŞMA GRUBU VERİLERİ

Nb	Biyopsi	Sistoskopi	Sitoloji	Nb	Biyopsi	Sistoskopi	Sitoloji
1	1,4	+	+	31	1,3	-	?
2	1,4	+	+	32	1	-	-
3	1,3,4	?	+	33	1	-	-
4	1,4	+	+	34	1	-	-
5	1,4	?	?	35	1	-	-
6	1,4	?	+	36	1,3	?	-
7	1,3,4	?	+	37	1	-	-
8	1,4	?	+	38	1	-	-
9	1,4	?	+	39	1	-	-
10	1,4	?	+	40	1	-	-
11	1,4	?	+	41	1,3	-	-
12	1,3,4	+	?	42	1,3	-	-
13	1,2,4	+	+	43	1	-	-
14	1,4	?	-	44	1	-	-
15	1	-	-	45	1	?	-
16	1	-	-	46	1,2,3	?	+
17	1,3	+	?	47	1	-	-
18	1	+	-	48	1,3	-	-
19	1,3	-	-	49	1	-	-
20	1,2,3	?	-	50	1	-	-
21	1,2	-	-	51	1,2,3	?	-
22	1	-	-	52	1	-	-
23	1	-	-	53	1	?	-
24	1,3	-	-	54	1,3	-	-
25	1,2,3	?	-	55	1	-	-
26	1	?	+	56	1,2	?	-
27	1	-	-	57	1	-	-
28	1	-	-	58	1,3	?	-
29	1,2,3	?	-	59	1	-	-
30	1,3	-	-	60	1	-	-
				61	1,3	?	-

1: Kronik sistit
3: Hemorajik sistit
(-): Kesin Benign
(?): Şüpheli Malign

2: Granülom formasyonu
4: Yüzeyel Mesane TCC
(+): Kesin Malign

61 sistoskopik incelemenin 7 tanesinde kesin tümöral gelişim kararı verilirken, 21 tanesinde tümöral gelişim şüphesi, kalan 33 tanesinde ise tümöre ait bulgu izlenmemiştir.

Sistoskopik biyopsilerin 14'ünde grade I-III (ASH) arasında değişen yüzeyel değişici epitel hücreli mesane karsinomu saptanırken (Resim-1), 47'sinde malignite görülmemiştir.

Nüks olarak değerlendirilen 14 biyopsinin 11'i ilk nüks 3'ü ikinci nüks aittir. İlk tanının verildiği TUR materyalinde saptanan tümör grade'i nüks eden 11 olgunun 4 ünde 1,7'sinde II-III'dür. Bunların ilk nükslerinde tümör grade'i 2'sinde I,9'unda ise II-III iken, ikinci nüks gösteren 3 olgunun grade III olduğu saptanmıştır. Hiçbirinde invaziv gelişim görülmemiştir.

Tümör saptanan 14 sistoskopik biyopsinin eş zamanlı idrar sitolojilerinde 11 kesin malignite. 2 şüpheli malignite ve 1 kesin benign (Yalancı Negatif) tanı verilmiştir. Kesin benign tanısı verilen birinci nüks ait olup bunun eş zamanlı sistoskopik biyopside tümör grade inin I ve ek olarak da kronik sistitin varlığı görülmüştür.

Şüpheli malignite tanılı iki sitolojik sonucun eş zamanlı biyopsilerinden birinde grade I tümör, hemorajik sistit ve kronik sistit, ikincisinde ise grade III tümör ve kronik sistit saptanmıştır. Çalışma grubu verileri Tablo-2 de görülmektedir. Sistoskopik biyopsilerinde malignite saptanmayan 47 idrar örneğinin sitolojik incelemesinde, iki şüpheli ve iki kesin malign tanısı verilmiştir. (Resim-2). Kesin malign tanısı

verilen idrar örneklerinin eş zamanlı biyopsisinden birinde kronik sistit, hemorajik sistit ve geniş granülom formasyonlarının varlığı dikkat çekmiştir. Diğer biyopside ise sadece kronik sistit saptanmıştır. Şüpheli malignite tanısı verilen iki örneğin sistoskopik biyopsisinde ise kronik sistit ve hemorajik sistit saptanmıştır. Sistoskopik biyopsi sonuçları esas alınarak değerlendirilen eş zamanlı idrar sitolojisi verilerinde gerçek pozitif (TP):2, yalancı pozitif (FP):2, yalancı negatif (FN):1 ve gerçek negatif (TN): 43 olarak saptanmıştır. Bu saptamalarda şüpheli olarak tanımlanan 4 sonuç değerlendirme dışı bırakılmıştır. Spontan idrar sitolojisinin sensitivitesinin %95.5, spesivitesinin %91.6 pozitif prediktiv değerinin %84.61 ve negatif prediktiv değerinin %97.22 olduğu görülmüştür.

TARTIŞMA

Mesanenin yüzeyel değişici epitel hücreli karsinomlarında nüks eğilimi sıktır. Bunların %30-70'nin rezeksiyonu takip eden bir yıl içinde nüks ettiği bilinmektedir (1,8). Bizim çalışmamızda 40 olgunun

11'i ilk TUR'u takiben 3 ile 24. aylarda (Ort: 10.5 ay) nüks etmiştir. 29 olguda ise tedaviye tam yanıt alınmıştır (%72.5).

Çalışmamızda sistoskopik biyopsisi malign olan iki idrar örneği şüpheli malign ve bir idrar örneği kesin benign; sistoskopik biyopsisi benign olan dört idrar örneğinden ise ikisi kesin malign, diğer ikisi de şüpheli malign olarak yorumlanmıştır. Bunların dışında sitolojik değerlendirmede hatalı sonuçlarımız yoktur. Bu yedi hatalı sonuçta preparasyon tekniği ve sellülaritenin herhangi bir etkisi olmadığı görülmüştür. Bu preparatlarda hücreler daha çok serpintiler halinde olup, papilla veya plakar yapıları görülmemiştir. Sinsisyum oluşturmuş yüzey hücreleri, iltihap elemanlarının çokluğu ve hemoraji yanığına neden olmuş olabilir. Bütün bu nedenler dışında en önemli yanığı faktörü ise TUR sonrası intravezikal uygulanan Thio-Tepa ve BCG'nin hücreler üzerinde meydana getirdiği değişiklikler olmuştur. Çoğu zaman sitolojik yorum, sitoplazma ve nukleer kriterler ile sınırlı kalmıştır. Nitekim terapötiklerin sellüler etkilerinin ayırımındaki zorluğa, pekçok araştırmacı dikkat çekmiştir (2,24). Ayrıca materyalin natürü (spontan idrar irrigasyon sıvısı), tümör grade'i ve büyüme paterni (Papiller/Solid) gibi faktörlerinde değerlendirme hatalarına yol açtığı bildirilmiştir (5,7,10,13, 15,21,23,24). Yine de çalışmamızda şüpheli tanılar dışarda bırakılarak idrar sitolojisinin sensitivitesi %95.5, spesivitesi %91.6, pozitif prediktiv değeri %84.61 ve negatif prediktiv değeri %97.22 olarak saptanmıştır. Papanicolaou ve Mars-

hall'ın 83 olguluk ilk serisinde, tümörlü olgularda %88.8, tümör dışı olgularda ise %60 olarak bildirilmiş olan doğruluk değerleri, sonraki dönemlerde kazanılan deneyimlerle sensitivite %100'lere ulaşmıştır. Bu yelpazede sensitivite minimum %21, maksimum %100 olup, ortalama sensitivite değeri %71.6'dır. Bizim serimizde saptanan yalancı pozitiflik oranının (2/45=%4.4), literatürde %1.3-11.9 arasında olduğu görülmektedir. (11,19,24).

Sonuç olarak değişici epitel hücreli yüzeysel mesane kanserli olgularda "TUR" sonrası uygulanan sitostatik ve/veya immunomodülatif tedavi etkinliğinin takibinde invaziv bir yöntem olan sistoskopi ve sistoskopik biyopsi verileri, eş zamanlı idrar sitolojisi verileri ile güçlü bir paralellik gösterir. Sitolojik sonuçların güvenilirliğinin de tecrübe birikimi ile artacağı ortadadır.

Non-invaziv, kolay ve çabuk sonuç veren bir yöntem olan idrar sitolojisi, nüks ve tedavi etkinliğinin takibinde kullanılabilir sensitivite ve spesiviteye sahiptir.

KAYNAKLAR

- Barnes, R.W., Bergman, R.T., Hadley, H.L., and Love, P.: Control of bladder tumors by endoscopic surgery. *J. Urol* 97: 864-868. (1967).
- Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases: Koss.L.G., 3th. edition. Vol.II., J.B.Lippincott Comp. Philadelphia, London, New York, 1979.
- El-Bolkainy M.: Cytology of bladder carcinoma. *J. Urol.* 124:20-25, (1980).
- El-Bolkainy M., Ghoneim M., El-Morsey B., and Nasr S.: Carcinoma of bilharzial bladder. Diagnostic value of urine cytology; *Urology* 3:319 (1974).
- Gamarra M.C., Tawfik, Z., Cytological spectrum of bladder cancer. *Suppl. to Urol.* Vol 23(3) 23-26, (1984).
- Heney N.M.: Intravesical chemotherapy: How effective is it? *Urol.* 31(3 supp) 17-19 (1988).
- Kern, W.H.: *Acta Cytol.* 19(5): 420-428(1975).
- Kurth.L.H., et al.: Adjuvant chemotherapy of superficial transitional cell bladder carcinoma: Preliminary results of EORTC-trial comparing doxorubicin HCl, ethoglucid and transurethral resection alone. *J Urol.* 132: 258-262, (1984).
- Lamm, D.L.: Bacillus Calmette-Guerin Immunotherapy for bladder cancer. *J.Urol.* 134: 40-47, (1985).
- Matzkin, H., Mouniddin, S.M., Soloway, M.S.: Value of urine cytology versus bladder washing in bladder cancer. *Urol.* 39(3):201-203, (1992)
- Meuleman, E.J.H., Delaere, K.P.J.: Diagnostic efficacy of the combination of urine cytology, urine analysis and history in the follow-up of bladder carcinoma. *Br.J.of Urol.*62: 150-153, (1988).
- Murphy, W.:Falsely Positive Urinary Cytology: Pathologist's error or preclinical cancer? *J.Urol.* 118: 811-813, (1977).
- Murphy, W.M.,Crabtree, W.N., Jukkola,A.F., Soloway, M.S.: The diagnostic value of urine versus bladder washing in patients with bladder cancer *J.Urol* 126: 320-322, (1981).
- Murphy, W. and Soloway. M.: Developing carcinoma (dysplasia) of the urinary bladder. *Pathol. Ann.* 1:197-202, (1982).
- Murphy, W.M.Soloway, M.S., Finebaum, P.J.: Pathological changes associated with topical chemotherapy for superficial bladder cancer. *J.Urol.* 128: 461-464, (1981).
- National Bladder Cancer Collaborative Group A: Cytology and histopathology of bladder cancer cases in a prospective longitudinal study. *Cancer Res.* 37: 2911-2915, (1977).
- Nemoto, R., Kato, T., Shihata, K., Kuno, M.: Urinary cytology as a test in mass screening. *J. Exp. Med.* 135: 115-118 (1981).
- Parkes.H.: Mass or Selective Screening for Bladder Cancer'in Maltoni C (Ed): *Cancer Detection and Prevention.* aAmsterdam, Excerpta Medica 2: 86-88, (1974).
- Schoonees, R., Gamarra, M.G., Moore, R.H., Murphy, G.P.: The diagnostic value of urinary cytology in patients with bladder carcinoma *J.Urol*, 106:693-696(1971).
- Torti, F.M., Shortliffe, L.D., Williams, R.D., et al: Alpha interferon in superficial bladder cancer: A northern california group study. *J.Clin.Oncol.* 6 (3): 476-483(1988).
- Voogt, H.J., Wielenga, G.: *ACTA Cytol.* 16(4): 349-351(1972).
- Williams, R., Sarosdy, M., Catalona, A. W.et al:Randomized Trial of High Versus Low Dose Intravezical Interferon Alpha-2-B(IND-A2B)Treatment of Bladder Carcinoma in situ(CIS) *Proc.ASCO Meeting* 1988 A 467, (1988).
- Zein, T., Waisman, Z., Englander, L.S., Gamarra, M.,Lopez, C.,Huben, R.H., Pontes, J.E.: Evaluation of bladder washings and urine cytology in the diagnosis of bladder cancer and its correlation with selected biopsies of the bladder mucoza *J. Urol.* 132:670-671, (1984),
- Zelma, A., Kalnin, Rhyne, A.L., Morehead, R.P., Carter, B.J., comparison of cytologic findings in patients with transitional cell carcinoma and benign urologic diseases. *ACTA Cytol.* 14(5):243-248, (1970).