

# MESANE TRANSİSYONEL HÜCRELİ KARSİNOMLARINDA İDRAR VE MESANE YIKANTI SUYUNUN SİTOLOJİK İNCELENMESİ VE MUKOZA BİYOPSİLERİ İLE KORELASYONU

## *EVALUATION OF BLADDER WASHINGS AND URINE CYTOLOGY IN THE BLADDER TRANSITIONAL CELL CANCER AND ITS CORRELATION WITH BIOPSIES OF THE BLADDER MUCOSA*

ATAHAN, Ö\*., KAYGIL, Ö\*., ATAHAN, Ş\*\*., METİN, A\*.

### **ÖZET**

Bu çalışmada biyopsi ile mesane değişici epitel karsinoması (TCC) tanısı almış ve periyodik kontrolde olan 43 hasta prospektif olarak incelendi. Hastalara rutin sistoskopi yapılarak mesanedeki ilk idrar örneği ve mesane yıkantı suyu (MYS) örnekleri sitolojik olarak değerlendirilerek, tümörlü alandan ve/veya kontrol amaçlı random alınan biyopsi örnekleri ile karşılaştırıldı.

MYS'nun özellikle düşük grade'li tümörlerde belirgin olmak üzere idrar sitolojisine göre üstün olduğu gözlemlendi. Grade 1 TCC tanısı alan 16 olgunun idrar sitolojisi %21.4 pozitif, MYS ise %35.7 oranında pozitif olarak bulundu. Tümör grade'i arttıkça sitolojinin pozitif oranının da arttığı saptandı. Sistoskopide tümör gözlenmemesine rağmen MYS pozitif, random alınan biyopsi örnekleri displazi gösteren 4 olgunun izleminde, 3'ünde 3-9 ay arasında mesane tümörü geliştiği tespit edildi. Üriner sitolojinin mesane tümörlerinin takibinde önemi vurgulandı.

### **SUMMARY**

We report a prospective study of 43 patients with biopsy proved bladder transitional cell carcinoma (TCC) who underwent 94 evaluations with cystoscopy, urinary cytology, bladder washing and, when indicated, bladder biopsies.

Cytologic results from bladder washings were superior to routine urinary cytology in detecting abnormal cells, especially in Grade 1 TCC. In 16 cases of Grade 1 TCC, urinary cytology and bladder washing specimens were positive in 21.4% and 35.7% percent respectively and also positive cytologic findings were obtained with the elevation of grade. There were 4 patients with positive cytology in bladder washings and no evidence of tumor by cystoscopy but who had biopsy proved dysplasia. On follow up, varying from 3 months to 9 months, 3 patients had TCC. The importance of urinary cytologic analysis in the diagnosis and follow-up of bladder cancer were emphasized in the study.

**ANAHTAR KELİMELER:** Mesane kanseri, idrar sitolojisi, mesane yıkantı suyu sitolojisi.

**KEY WORDS:** Bladder neoplasms, urine cytology, bladder washing cytology.

## GİRİŞ

Mesane'nin değişici epitel kanserleri (TCC) yüzeysel ve invaziv olma üzere ikiye ayrılır. Bu iki formun doğal seyri ve tedavisi farklıdır. Mesane kanserinin %80'i yüzeysel olup lamina propria veya mukoza ile sınırlıdır (Stage 0, pTa). Yüzeysel tümörlerin 2/3'ü lokal rekürrens riski taşır ama invazyon göstermez, sadece lokal tedavi ile yetinilir. Kalan 1/3'ü ise zamanla invaziv bir seyir takip eder. İnvaziv seyredecek veya rekürrens riski yüksek hastaların ayırtilmesi önemlidir. Bu amaçla DNA flow sitometri, kan grubu antijenleri, onkogenler, sitogenetik anormallikler ve tümör proliferatif aktivitesi gibi çalışmalar yapılmaktadır (1). Bu hastalarda morbiditeyi en aza indiren, noninvaziv, ucuz, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir olması ve sistoskopide şüpheli lezyon yokken bile maligniteyi saptayabilmesi avantajlarından dolayı idrar sitolojisi giderek önemini artırmaktadır (1,2). Günümüzde üriner sitoloji, mesane ve prostatik üretranın ürotelyal kanserlerinin tanı ve takibinde biyopsi ve endoskopiye ek olarak kullanıma girmiştir (3).

## MATERYAL VE METOD

Çalışma grubumuzu 9'u primer tanı 34'ü daha önce yüzeysel TCC tanısı olarak takipte olan 43 olgu oluşturmaktadır. Olguların 1'i kadın olup kalanı erkektir. En genç hasta 40, en yaşlı hasta 72 yaşında olup yaş ortalaması 51 olarak bulunmuştur. Bu olgulardan idrar, mesane yıkantı suyu (MYS) ve biyopsi örnekleri alınmıştır. 43 olgudan, 30 olgu iki kez, 14 olgu üç kez, 6 olgu dört kez ve 1 olgu da beş kez olmak üzere toplam 94 kez değerlendiril-

miştir.

Mesaneye 19 F Storz sistoskopi ile girilerek ilk idrar örneği alınmış, daha sonra 50 cc serum fizyolojik ile doldurulmuş steril enjektör ile mesane irrigasyonu yapılmıştır. Biyopsi örnekleri tümörlü-şüpheli alandan ve/veya kontrol amaçlı random alınmıştır. Elde edilen idrar ve MYS örnekleri bekletilmeden 2000 devirde 10 dakika santrifüj edilmiştir. Sediment lamlara yayılmış, kenarları kurumaya başladığında üzerine 1:1 oranında eter-alkol karışımı sprey şeklinde püskürtülerek tespit edilmiştir. 4 lamdan ikisi Papanicolaou ikisi de Hematoksilen-eozin (HE) ile boyanarak incelenmiştir. Sitolojik olarak sonuçlar pozitif, şüpheli ve negatif olarak verilmiştir. Sitolojik olarak pozitif tanı alan grup düşük grade ve yüksek grade olarak gruplandırılmıştır (4).

## BULGULAR

43 hastanın idrar ve mesane yıkama suyu örnekleri sitolojik olarak 94 kez incelendi. Primer olarak mesane tümörü tanısı almış veya tedavi sonrası takipte olan 43 olgunun 32'sinin biyopsileri TCC, 9'unun epitelial displazi, 4'ünün ise kronik nonspesifik sistit olarak değerlendirilmiştir.

İdrar sitolojisi olguların 13 (%40.6)'ünde, MYS ise 18 (%56.2)'inde pozitif olarak bulunmuştur. Olguların histolojik tanıları ile idrar ve mesane yıkantı suyu örneklerinin pozitif ve negatif olma durumlarına göre birbirleriyle karşılaştırmaları Tablo 1'de verilmiştir.

Histolojik olarak TCC tanısı olan 32 hastanın idrar ve MYS sonuçları karşılaştırıldığında idrar örneklerinde 13 pozitif, 7 şüpheli, 10 negatif; MYS örneklerinde ise 18 pozitif, 8

**Tablo 1:** Olguların histolojik tanıları ile idrar ve mesane yıkantı suyu örneklerinin pozitif, negatif ve şüpheli olma durumlarına göre birbirleriyle karşılaştırılması.

Histolojik tanı	Hasta sayısı	İdrar Sitolojisi (%)			MYS Sitolojisi (%)		
		pozitif	şüpheli	negatif	pozitif	şüpheli	negatif
TCC Grade 1	14	21.4	28.6	50	35.7	42.9	21.4
TCC Grade 2	9	55.6	11.1	33.3	77.8	11.1	11.1
TCC Grade 3	7	71.4	28.6	0	85.7	14.3	0
Epitelial displazi	9	22.2	22.2	55.6	33.3	22.2	44.5
Tümör yok	4	0.0	0.0	100	0	25	75

şüpheli 4 negatif sonuç alınmıştır.

Tümör grade'i ile sitolojik bulguları karşılaştırdığımızda Grade 1 tümörlerde idrarda pozitif sonuç oranı %21.4 iken MYS'nda bu oran %35.7'ye yükselmiştir. Grade 2 ve 3 tümörlerde ise bu oranlar sırasıyla %55.6, %77.8 ve %71.4, %85.7 olarak bulunmuştur. Sistoskopide tümör gözlenmemesine rağmen MYS pozitif, random alınan biyopsi örnekleri displazi gösteren 4 olgunun izleminde, 3'ünde 3-9 ay arasında mesane tümörü geliştiği tespit edilmiştir. Histolojik olarak G1 ve G2 tümör tanısı alan birer olguda sitolojik kriterler yüksek grade ile uyumlu bulunmuştur. Bunun üzerine genel anestezi altında 0, 30 ve 70° 'lik optik lenslerle yapılan sistoskopide gözden kaçan yüksek grade'li tümör odağı tespit edilerek TUR yapılmıştır.

## TARTIŞMA

Tümöral hücrelerin yerlerinden ve birbirlerinden kolayca ayrılarak potansiyel boşluklara düşmeleri ve her bir hücrenin kesin malignite kriterleri göstermesinden yararlanılarak 19. yüzyılın ilk yarısından beri eksofoliyatif sitoloji yöntemi kullanılmaya başlamıştır. İlk kez kadın genital sistem kanserlerinde eksofoliyasyonun gösterilmesinden sonra 1864'de Sanders yüzeysel deskuamasyona uğradığı tespit edilen üriner organ kanserleri ile ilgili olarak, fikse edilmemiş ve boyanmamış idrar örneklerinde tümör hücrelerini bildirmiştir. 1945 yılında Papanicolaou ve Marshal üriner sitoloji konusunda ilk raporunu yayınlamış ve bunu birçok çalışma izlemiştir (5). 1970'de Esposti ve ark (6) idrar sitolojisi ile tümör grade'i arasındaki ilişkiyi göstermiştir. 1972'de Harris ve ark. (7) mide lavajı örneğinden yola çıkarak idrarın sitolojik incelemesinde ilk kez mesane yıkama suyunu kullanmıştır.

Maliyeti arttırması ve hastada rahatsızlığa yol açmasına rağmen mesane yıkama suyunun miksiyonla alınmış idrar sitolojisine üstünlüğü gösterilmiş ve tercih edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (3,8,9) (Resim 1). Çalışmamızda TCC tanısı almış olgularda pozitiflik oranı idrar sitolojisinde %40.6 oranında iken MYS'nda bu oran %56.2'ye çıkmaktadır.

Eksofoliyatif üriner sedimentin incelenme-



Resim 1: Mesane yıkantı suyunda idrar örneğine göre daha çok sayıda ve iyi korunmuş tümör hücre grupları izlenmektedir.

siyle tüm mesane tümörlerinin %70-83'ünde ürotelyal değişiklikler saptanabilmektedir (10,11). Sitoloji papillomadaki malign değişikliği, karsinoma in situyu belirlemede özellikle önemlidir (12).

Düşük gradeli lezyonlarda üriner sitolojinin duyarlılığı daha azdır. Grade 1 TCC olgularının sitolojik olarak tespiti %20-63 arasındadır (13,14,15). Düşük gradeli tümörlerde mesane yıkantı suyu kullanıldığında tanı konma oranı ve doğruluğu artmaktadır (13). Sitolojik preparatlar yüksek gradeli lezyonlarda daha duyarlıdır (15,16). Çalışmamızda tümör grade'i ile sitolojik bulguları karşılaştırdığımızda grade arttıkça idrar ve MYS'nda pozitif sonuç oranı da artmaktadır (Tablo 1). Yeterli örnek alındığında tüm potansiyel agresif mesane neoplazmları sistoskopik olarak gözlemlenir veya gözlenmesin idrarın sitolojik incelenmesiyle saptanabilirler (14).

İdrar sitolojisi, tedavinin etkililiğini değerlendirmek ve tedavi sonrası rezidüel veya rekürrens tümörü belirlemek için hastaların takibinde değerli bir yöntemdir (6,12). Primer tümörden ziyade (%67-68) rekürrens tümörü belirlemede (%72-88) çok daha duyarlıdır (6). Yüksek gradeli transisyonel karsinomların primer tanısında % 93-94.7 gibi oldukça yüksek oranda başarılıdır (12,13). Prostatik kanalların, Brunn yuvasının ve üst toplayıcı sistemin muhtemel tutulumunu göstermede çok değerlidir.

Sensitivite histolojik grade ile yakından ilişkilidir, grade arttıkça bu oran da artmakta-

dır (5,6,17). Karsinoma in situ olgularında ise %100'e çıkmaktadır (18).

Üriner sitolojisi pozitif olmasına rağmen sistoskopik kontroller ve random mesane biyopsileri negatif gelen hastalarda, rekürrens ön habercisi olarak yorumlanmalı veya ısrarla ekstrevezikal alanlar (prostat ve üst üriner trakt) daha sonra da komşu organlar (serviks, uterus, gastrointestinal sistem) veya mikrometastatik hastalık (akciğer ve meme) agresif bir şekilde araştırılmalıdır (19).

## SONUÇ

Sonuç olarak üriner sitoloji noninvaziv, ucuz, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir olması gibi özelliklerinden dolayı ürotelyal neoplazmların özellikle mesane kanserlerinin tanısında, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ve tedavi sonrası rezidüel veya rekürrens tümörün saptanmasında değerli bir yöntem olarak güncelliğini halen korumaktadır.

## KAYNAKLAR

- 1- **Ro, J.Y., Staerkel, G.A. and Ayala, A.G.:** Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol. Clin. N.Amer.* 19: 435, 1992.
- 2- **Soloway, M.S.:** Initial evaluation and response criteria for patients with superficial bladder cancer, report of a workshop. *Br.J.Urol.* 66: 380, 1990.
- 3- **Matzkin, H., Moinuddin, S.M. and Soloway, M.S.:** Value of urine cytology versus bladder washing in bladder cancer. *Urology*, 34: 201, 1992.
- 4- **Murphy, W.M.:** Current status of urinary cytology in the evaluation of bladder neoplasms. *Human Pathology*, 21: 886, 1990.
- 5- **Zein, T.A. and Millad, M.F.:** Urine cytology in bladder tumors. *Int. Surg.* 76: 52, 1991.
- 6- **Esposti, P.L., Moberger, G., Zajice, K.J.:** The cytologic diagnosis of transitional cell tumors of the urinary bladder and its histologic basis: A study of 567 cases of urinary tract disorder including 170 untreated and 182 irradiated bladder tumors *Acta Cytol (Baltimore)* 14: 145, 1970.
- 7- **Harris, M.J., Schwinn, C.P., Morrow, J.W. et al.:** Exfoliative cytology of the urinary bladder irrigation specimen. *Acta Cytol* 15: 385, 1972
- 8- **Zein, T.A., Wajzman, Z., Englander, L.S. 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.
- 9- **Özgül, A., Öner, A., Oruç, N. ve Ark.:** Mesane tümörü olgularında idrar ve mesane yıkantı suyu sitolojik incelenmesinin değerlendirilmesi. *Türk Üroloji Dergisi* 10: 129, 1984.
- 10- **Lessing, J.:** Bladder cancer: Early diagnosis, evaluation of biologic potential. A review of newer methods. *J. Urol.* 120: 1, 1978.
- 11- **Geisse, L.J. and Tweeddale, D.N.:** Pre-clinical cytologic diagnosis of bladder cancer. *J. Urol.* 120: 51, 1978.
- 12- **El-Bolkainy, M.N.:** Cytology of bladder carcinoma. *J. Urol.* 124: 20, 1980.
- 13- **Esposti, P.L. and Zajicek, J.:** Grading of transitional cell neoplasms of the urinary bladder from smears of bladder washings. A critical review of 326 tumors. *Acta Cytol* 16: 529, 1972.
- 14- **Rife, C.C. Farrow, G.M. and Utz, D.C.:** Urine cytology of transitional cell neoplasms. *Urol. Clin. N. Amer.*, 6: 599, 1979.
- 15- **Dibonito, L., Musse, M.M., Dudine, S., Falconeri, G.:** Cytology of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: diagnostic yield and histologic basis. *Diagn Cytopathol* 8: 124, 1992.
- 16- **Uygur, M.C., Usubütün, A., Şahin, A., ve ark.:** Mesane tümörlerinin izleminde idrar sitolojisi ne kadar etkindir? *Üroloji Bülteni* 5: 83, 1994.
- 17- **Günel, Ö., Erkan, Y., Topçuoğlu, N.:** İdrar sitolojisinin önemi. *Ege Üni. Tıp Fak. Yayınları* 16: 239, 1977.
- 18- **Highman, W.J.:** Flat in situ carcinoma of the bladder: cytological examination of urine in diagnosis, follow up, and assesment of response to chemotherapy. *J. Clin. Pathol* 41: 540, 1988.
- 19- **Schwab, D.M., Herr, H.W. and Fair, W.R.:** The management of clinically unconfirmed positive urinary cytology. *J. Urol.* 150: 1751, 1993.