

MESANENİN DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ DERECE II TRANSİZYONEL HÜCRELİ KARSİNOMLARINDA

Kutsal YÖRÜKOĞLU*, Meral KOYUNCUOĞLU*, Fulya ÇAKALAĞAOĞLU*,
Ahmet GENÇBAY**, Ziya KIRKALI**, Emek ÖZEN*

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı*

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı**

ÖZET

Mesane transizyonel hücreli karsinomlarında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Derece II tümörler heterojen bir gruptur ve bir kısmı Derece I gibi, bir kısmı Derece III gibi agresif seyretmekte ve tedavi seçimi zorluk yaratmaktadır. Bu heterojeniteyi gidermek amacı ile yeni bir sınıflama önerilmiş, DSÖ Derece II tümörleri ikiye ayrılmıştır. Bu çalışmada önerilen bu yeni sistem ile DSÖ derecelendirilmesi karşılaştırılmış, her iki sistemde patoloğlar arası ve patoloğun kendi içindeki uyumun %90'ın üzerinde olduğu izlenmiştir. Yeni sınıflamada iyi prognozlu gruba giren DSÖ Derece II tümürlü olgularda hiç nüks gözlenmemiş, sadece 1 olguda lamina propria invazyonu saptanmıştır. Buna karşılık kötü prognozlu grupta olguların yarısında lamina propria ve %10 olguda kas invazyonu, %35 olguda nüks gözlenmiştir. Elde edilen bu sonuçlar ile önerilen yeni sistemin değerlendirilmede uyumsuzluğa neden olabilecek subjektif kriterler içermemesi ve amaca uygun gerekli homojeniteyi sağladığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Mesane, transizyonel hücreli karsinom, morfolojik prognostik faktörler

SUMMARY

The World Health Organization (WHO) grade II tumors constitute a heterogenous group. The natural course is variable and while some tumors behave as grade I tumors, others behave as grade III tumors. This causes a therapeutic problem. In an attempt to solve this problem, a new grading system is proposed by Carbin et al. and WHO grade II tumors are divided into 2 groups. We have correlated the WHO and new grading system and both are found to be reproducible. Inter and intra observer variability is low than 10% for both systems. Recurrence was not observed in any patient but one lamina propria invasion was seen in the well prognostic group, recurrence is observed in 35% of the patients and lamina propria invasion and muscular invasion in 50% and 10% of the patients, respectively. In this study, the new grading system is found to be objective and ensure the homogeneity.

Key words: Bladder, transitional cell carcinoma, morphological prognostic factors

Mesane transizyonel hücreli karsinomlarında (THK) biyolojik davranış tümörün patolojik evre ve derecesi belirlemektedir (1-4).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) derecelendirilmesi THK üç gruba ayırmaktadır. DSÖ Derece II THK, hem klinik, hem histolojik

olarak heterojen bir grubu oluşturmaktadır (5,6). Bu grupta yer alan olguların bir kısmı derece I gibi seyrederken bir kısım olgular Derece III gibi daha agresif seyirli olmaktadır. Derece II THK da tedavi seçimi zorluk yaratmaktadır. Bu heterojeniteyi gidermek amacı ile morfolojik (7), sitogenetik (8), immunhistokimyasal (9),10), çalışmalar yapılmış, bu arada Carbin ve arkadaşları tarafından 1991'de rutin H&E kesitlerine uygulanabilecek yeni bir derecelendirme sistemi önerilmiştir (7,11). Bu sistemde Bergkvist derecelendirme sistemi modifiye edilmiş ve nükleer atipi ve mitoz değerlendirilerek Bergkvist derece II tümörler IIa ve IIb iki gruba ayrılmış, daha sonra I ve IIa Derece A, IIb ve III Derece B, IV Derece C olarak belirlenmiştir. Daha sonra IIa ve IIb tümörler ile A, B ve C tümörlerin prognostik farklılığı araştırılmış, 5 yıllık yaşam sırası ile %92, %43, %94, %44 ve %27 bulunmuştur (7,11).

Bu çalışmada Carbin ve arkadaşlarının önerdiği sistem ile DSÖ derecelendirilmesi karşılaştırılmış, her iki sistemde patologlar arası ve patoloğun kendi içinde derecelendirmede uyumu (inter-intra personel consistency) araştırılmış ve önerilen sistemin prognostik anlamı değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

1990-1992 yılları arasında tanı konan 109 olguya ait 129 THK materyali yeniden gözden geçirilmiştir. DSÖ'ne göre derecelendirilen materyalde Derece II tümörler yeni sisteme göre (Tablo I) derecelendirilmiş ve

tüm materyalin evrelendirilmesi (Şekil 1) yapılmıştır.

Tüm materyal iki patolog tarafından ayrı ayrı değerlendirilmiş ve yine tüm materyal aynı patolog tarafından ikinci kez değerlendirilmiştir.

Tümörler en atipik oldukları alan ve en invaziv oldukları bölgeye göre derecelendirilmiş ve evrelendirilmiştir.

Tüm olgulara ait hasta takip formları gözden geçirilerek tedavileri, kontrol sistoskopileri, idrar sitolojileri, nüksleri, yeni tümör oluşumları değerlendirilmiştir. 109 olgudan 64 olgunun düzenli takiplerinin olduğu gözlenmiş, diğer 45 olgu prognostik değerlendirmenin dışında bırakılmıştır.

SONUÇLAR

64 olgudan 46'sı erkek, 18'i kadındı. 26 olgu (%40.6) DSÖ Derece I, 30 olgu (%46.8) DSÖ Derece II, 8 olgu (%12.5) DSÖ Derece III olarak saptanmıştır. DSÖ ve yeni sistem karşılaştırıldığında DSÖ Derece II tümörlerden 10'unun A, 20'sinin B grubuna girdiği, DSÖ Derece I tümörlerinin A, DSÖ Derece III tümörlerinin C grubuna girdiği gözlenmiştir. Olguların evrelerinin dereceye göre dağılımı Tablo II'de gösterilmiştir.

DSÖ Derece I ve III tümürlü olgularda patologlar arası ve patoloğun kendi içinde uyumu %100 olarak gözlenmiştir. DSÖ Derece II tümörlerde ise bu oranlar sırası ile %90 ve 92 olarak saptanmıştır. Uyumsuzluk olan olguların yeni sistemde Derece A olarak değerlendirilmesi dikkat çekicidir.

Önerilen yeni sistem ile derecelendirmede ise uyumsuzluk saptanmamıştır.

DSÖ Derece II olguların A ve B derecesine göre ayrıldığında evrelerine göre dağılımları Tablo III'de verilmiştir.

EORTC protokolüne bağlı olan ürolojik onkoloji grubumuzda tedaviler randomizasyonla belirlenmektedir ve bu olguların tedavileri, DSÖ derecelendirmesine göre dağılımları Tablo IV'de gösterilmektedir.

Olgular 3 ile 27 ay takip edilmiş ilk 2 yıl 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir kontrol sistoskopisi ve idrar sitolojisi uygulanmıştır.

Ortalama takip süresi 11 ay olup, bu Derece I tümörlerde, 7.4, Derece II'de 14.5 Derece III'de 7.3 aydır.

DSÖ Derece I tümörlerde nüks gözlenmemiş ancak tedavi uygulanmayan bir olgu, TUR'dan 3 ay sonra tümör dışı nedenle eks olmuştur. Derece III tümörlerde sistektomi uygulanan 2 olgu, sistemik kemoterapi uygulanan 1 olgu tanıdan 4 ay sonra eks olmuştur. Bu olgulardan ikisi derin, biri yüzeysel kas invazyonlu olgulardır. İki olguda ise nüks saptanmıştır.

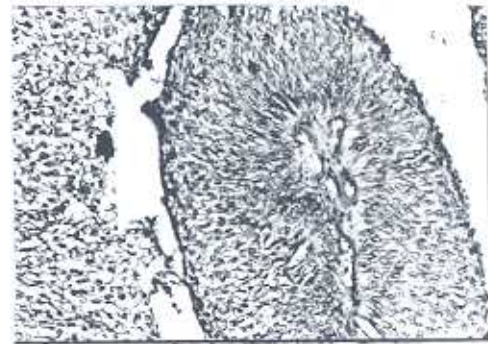
DSÖ Derece II tümürlü olgulardan 7'sinde nüks gözlenmiştir. Bu olgulardan 5'inin yeni sistemde B derecesinde olduğu ve nükslerinin daha derine invaziv tümörler niteliğinde olduğu, diğer iki olgunun A derecesinde olduğu, bunlardan birinin pelvis renaliste birden fazla odakta THK'lar niteliğinde olduğu dikkati çekmiştir.

Nüks ve eks olan olguların klasik DSÖ ve modifiye Bergkvist sistemlerine göre dağılımları ve oranları Tablo V ve VI'da verilmiştir.



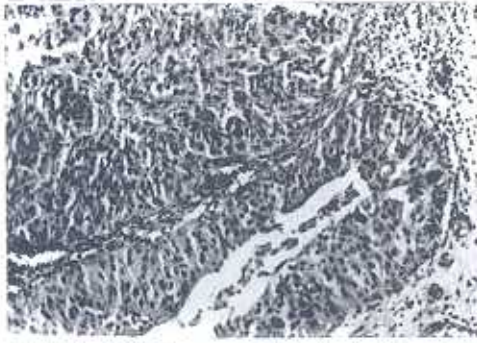
Şekil 1. DSÖ derece I (DERECE A) THK. Nükleus sitoplazma oranı korunmuş. Nükleus boyutunda 2 katından az artış.

Nükleer membran düzenli, kromatin ince. Tek tük mitoz.

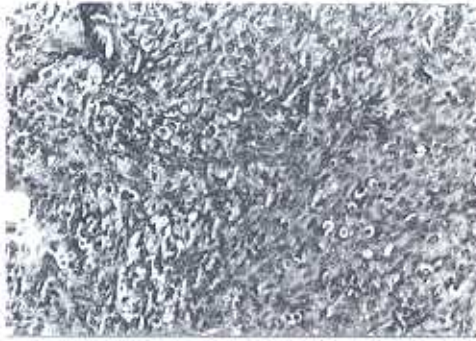


Şekil 2. DSÖ derece II (Bergkvist IIa, DERECE A) THK. Nükleus boyutunda hafif farklılık.

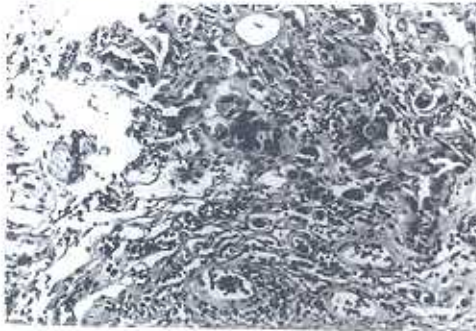
Belirgin nükleer membran. İnce, rastgele dağılmış kromatin, seyrek mitoz.



Şekil 3. DSÖ derece II (Bergkvist IIb, DERECE B) THK. Nükleus sitoplazma oranı artmış.
Nükleus boyutunda 2 kat artış. Belirgin ve düzensiz nükleer membran.
Kaba kromatin, kolayca bulunabilen mitozlar.



Şekil 4. DSÖ derece II (Bergkvist IIb, DERECE B) THK.



Şekil 5. DSÖ derece III (DERECE C) THK. Nükleus çapında aşırı farklılık.
Çok sayıda mitoz.
Anaplastik-veya sarkomatöz

Tablo I. Yeni derecelendirme sistemi kriterleri

DERECE A : Nükleus sitoplazma oranı korunmuş. Yuvarlak-oval nükleus
Nükleus boyutunda 2 katından az artış.

Düzenli nükleer membran.

İnce kromatin, tek tük mitoz.

DERECE B : Nükleus sitoplazma oranı artmış.

Nükleus boyutunda en az 2 kat artış.

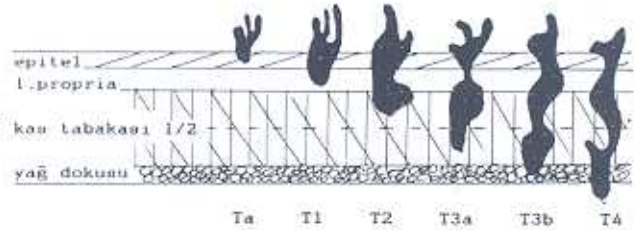
Düzensiz belirgin nükleer membran

Kaba kromatin, kolay bulunan mitoz.

DERECE C : Anaplastik, sarkomatöz

Nükleus çapında aşırı farklılık.

Çok sayıda mitoz.



Evrelendirme kriterleri

Tablo II. Olguların evrelerinin DSÖ derecelerine göre dağılımları

		EVRE				
		A	1	2	3	4
DERECE	I	15	10	1		
	II	12	8	7	3	
	III	1	2	1	3	1

Tablo III. Olguların modifiye Bergkvist sistemine göre evrelerinin dağılımı

EVRE	A	DERECE	
		II ^a	II ^b
1	9	6	
2	11		
3	2		
4	1		

Tablo IV. Uygulanan tedavilerin DSÖ derecelerine göre

	I	II
TUR	26	30
Intravenöz kemoterapi	8	6
Sistektomi	2	4
Intravezikal kemoterapi	2	5
Tedavi uygulanmayan (takip)	14	13
Sistemik kemoterapi	-	1
Radyoterapi	-	1

Tablo V. DSÖ derecelendirmesine göre olgularda nüks ve eks oranları

DERECE	OLGU SAYISI (%)	NÜKS (%)	EKS (%)
I	26 (40)	0 (0)	1 (4)
II	30 (47)	7 (23)	0 (0)
III	8 (13)	2 (25)	3 (38)

Tablo VI. Modifiye Bergkvist derecelendirmesine göre olgularda nüks ve eks oranları

DERECE	OLGU SAYISI (%)	NÜKS (%)	EKS (%)
A	36 (56)	2 (6)	1 (3)
B	20 (31)	5 (25)	0 (0)
C	8 (13)	2 (25)	3 (38)

TARTIŞMA

DSÖ THK derecelendirilmesi 1973'den beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Derece I tümörlerde iyi prognoza karşılık, Derece III tümörlerde erken dönemde invazyon ve metastaz gözlenmektedir. Derece II tümörlerde ise yavaş veya hızlı potansiyel gözlenmektedir (5). Bu potansiyelin belirlenmesinde hücre sel dizilim, nükleer atipi ve mitotik aktivitenin önemli histopatolojik parametreler olduğundan hareket ile Carbin ve arkadaşları nükleer boyut ve mitoz sıklığını değerlendirerek semikantitatif bir değerlendirme yapmış ve DSÖ Derece II tümörlerini 2 ayrı grupta (IIa ve IIb) toplamışlardır (7). Aynı araştırmacılar Derece IIa grubunda 5 yıllık yaşamın %92, Derece IIb grubunda ise %43 olarak gözlemişlerdir (11). IIa grubundaki olguların klinik seyrinin DSÖ Derece I gibi, IIb grubundaki olguların klinik seyrinin ise DSÖ Derece III gibi olduğu gözlenmiş ve Bergkvist derecelendirme sistemi modifiye edilerek I ve IIa grubu DERECE A, IIb ve III grubu DERECE B; IV grubu DERECE C olarak ayrılmış ve bunlara ait morfolojik kriterler tanımlanmıştır (7,11) Tablo I). Aynı zamanda heterojen bir grup olan DSÖ Dereceli II tümörlerinde yeni derecelendirme sistemi ile heterojenitesi giderilmesi ile agresif veya daha ılımlı bir tedavi seçimi yapılabilecektir. Mesane THK ve displazilerinde histopatolojik yorumlamada gözlemci ve gözlemciler arası değişkenlik bilinen bir gerçektir (12). Çalışmamızda, DSÖ'ne göre derecelendir-

mede patoloğlar arasında ve patoloğun kendi içinde uyumluluğu %100 iken, Derece II tümörlerde bu oran %90 ve %92'ye düşmektedir. Önerilen yeni sistemde ise uyumsuzluk gözlenmemiştir. Ayrıca derece II tümörlerde uyumsuzluk olan olguların yeni sistemde Derece A olarak değerlendirilmiş olması da bu grubun morfolojik olarak da heterojen bir grup olduğunu göstermektedir.

DSÖ Derece I tümörlerde nüks gözlenmemiş olması, buna karşılık daha yüksek oranda derece III tümörlerde olmak üzere derece II ve III tümörlerde nüksler saptanmıştır. Derece II tümörlerden nüks saptanan 7 olgudan 5'inin Derece B olarak belirlenmiş olması, DSÖ derece II tümörlerde heterojeniteyi giderme yolunda önemli olduğu izlenimi vermektedir. Derece A olarak saptanan 2 olgudan birinde nükslerin bilateral renal ve renal pelvis THK niteliğinde oluşu ise, nükslerin devam eden karsinojik etki nedeni ile olabileceğini düşündürmektedir. Diğer olguya ait materyalin yeniden gözden geçirilmesinde ise teknik kalitenin düşük olduğu gözlenmiş ve fokal daha yüksek dereceli alanların atlanmış olabileceğini düşündürmüştür.

Derece IIa grubundaki 10 olgudan sadece birinde lamina propria invazyonu gözlenmiş,

buna karşılık derece IIb grubunda 11 olguda 1, propria, 2 olguda yüzeysel kas, 1 olguda derin kas invazyonunun saptanmış olması ve nükslerin saptandığı olgulardan 6'sının invaziv tümörler oluşu, bu sistemin agresif seyirli olabilecek tümörleri belirlemede yeterli olabileceğini göstermektedir.

Yaygın olarak kullanılan DSÖ derecelendirilmesinde, heterojen bir grup oluşturan Derece II olgularında homojeniteyi sağlamak ve prognozu belirleyebilmek amacı ile değişik çalışmalar uygulanmış, sitogenetik (8,10,13), immunhistokimyasal (9,10), morfolojik (14,15) ve proliferatif indekse (9,16,17) bağlı araştırmalar sunulmuştur. Ancak bu yöntemlerin rutine uygulanması pek pratik değildir. Carbin ve arkadaşları tarafından önerilen ve morfolojik kriterlere dayalı bu sistemin (7,11), rutin H&E kesitlerinde uygulanabilmesi önemlidir.

Çalışmamızda, olgu sayıları ve takip süreleri istatistikî sonuçlar verilmesi yönünden yetersizdir ancak ulaştığımız bu ilk bulgular, değerlendirmede uyumsuzluğa neden olabilecek subjektif kriterler içermemesi ile patoloğlar arasında ve patoloğun kendi içinde tam uyumu sağlamış olması, önerilen yeni sistemin amacına uygun olduğunu ve gerekli homojeniteyi sağladığını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Heney NM, Almed S, Flanagan MJ, et al. Superficial bladder cancer: Progression and recurrence. *J Urol* 1983; 130: 1083-1086.
2. Soloway MS. Evaluation and management of patients with superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1987; 14: 771-779.
3. Jordan AM, Weingerten J, Murphy WM. Transitional cell neoplasms of the urinary bladder. *Cancer* 1987; 60: 2766-2774.
4. Heney NM. Natural history of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 429-433.
5. Malmstörn PU, Busch C, Norlen BJ. Recurrence, progression and survival in bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1987; 21: 185-195.
6. Pauwels RPE, Schapers RFM, Smeets GB, et al. Grading in superficial bladder cancer. (1) Morphological criteria. *Br J Urol* 1988; 61: 129-134.
7. Carbin BE, Ekman P, Gustafson H, et al. Grading of human urothelial carcinoma based on nuclear atypia and mitotic frequency. I. Histological description. *J Urol* 1991; 145: 968-971.
8. Pauwels RPE, Smeets WGB, Schapers RFM, Geraedts JPM, Debruyne FMJ. Grading in superficial bladder cancer. (2) Cytogenetic classification. *Br J Urol* 1988; 61: 135-139.
9. Ro JY, Staerckel GA, Ayala AG. Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 435-453.
10. Carter HB, Amberson JB, Bonder NH, et al. Newer diagnostic techniques for bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1987; 14: 763-769.
11. Carbin BE, Ekman P, Gustafson H, et al. Grading of human urothelial carcinoma based on nuclear atypia and mitotic frequency. II. Prognostic importance. *J Urol* 1991; 145: 972-6.
12. Robertson AJ, Beck JS, Burnett RA, et al. Observer variability in histopathological reporting of transitional cell carcinoma and epithelial dysplasia in bladders. *J Clin Pathol* 1990; 43: 17-21.
13. Waldman FM, Carroll PR, Kerschmann R, et al. Centromeric copy number of chromosome 7 is strongly correlated with tumor grade and labeling index in human bladder cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 3807-3813.
14. Lipponen PK, Collan Y, Eskelinen MJ, et al. Morphometry in human transitional cell bladder carcinoma. *Eur Urol* 1990; 17: 155-160.
15. Lipponen P, Simpanen H, Pesonen E, et al. Potential of morphometry in grading transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Pathol Res Pract* 1989; 185: 617-620.
16. Limas C, Bigler A, Bair R, Bernhart P, Reddy P. Proliferative activity of urothelial neoplasms; Comparison of BrdU incorporation, Ki 67 expression and nucleolar organiser regions *J Clin Pathol* 1993; 46: 159-165.
17. Limas C, Bair R, Bernhart P, Reddy P. Proliferative activity of normal and neoplastic urothelium and its relation to epidermal growth factor and transferrin receptors. *J Clin Pathol* 1993; 46: 810-863.