مقایسه درجه‌بندی کارسینوم سلول ترانزیشنال مثانه توسط سیتولوژی ادرار و بیوپسی مثانه

*دکتر مژگان عسگری I
دکتر مژگان ابراهیمی II
دکتر مینو فرشیدپور III

چکیده

بدخیمیهای مثانه ۵/۲٪ کل سرطانها را در ایران تشکیل می‌دهد که پنجمین بدخیمی شایع در ایران است و ۹۲٪ آن مربوط به ترانزیشنال سل کارسینوما(TCC) می‌شود. در حال حاضر در ایران از بررسی سیتولوژی ادرار دفعی جهت غربالگری و از بررسی بیوپسی مثانه توسط سیستوسکوپ(Cystoscope) جهت تشخیص قطعی استفاده می‌شود. از آنجائیکه انتخاب روش درمان براساس تعیین درجه تومور است و تعیین درجه تومور براساس بیوپسی مثانه صورت می‌گیرد، در این پژوهش با پایه قرار دادن درجه‌بندی TCC مثانه به روش بیوپسی از راه سیستوسکوپ، به بررسی این فرضیه پرداخته شده است که آیا نتایج درجه‌بندی TCC سیتولوژی ادرار که روشی آسان، ارزان، سریع و غیرتهاجمی می‌باشد با نتایج درجه‌بندی TCC به روش بیوپسی مثانه تفاوت دارد یا خیر. در این مطالعه طی ۲ سال ۳۷۵ نمونه سیتولوژی ادرار و ۱۰۵ نمونه بیوپسی مثانه در بیمارستان شهید هاشمی‌نژاد به روش دوسویه‌کور (Double blind) بررسی و درجه‌بندی شد که در نهایت در ۳۸ بیمار سیتولوژی ادرار و نیز بیوپسی مثانه از نظر TCC مثبت بود. در این ۳۸ مورد نتایج حاصل از درجه‌بندی توسط سیتولوژی با نتایج حاصل از درجه‌بندی توسط بیوپسی مثانه از نظر آماری مقایسه گردید. فرضیه پژوهش توسط آزمون همبستگی پیرسون(Pearson) بررسی شد که نشان دهنده وجود یک همبستگی مثبت و قوی بین درجه‌بندی TCC توسط سیتولوژی ادرار و درجه‌بندی توسط بیوپسی مثانه بود(r=۰/۹۳٦) اما به علت ناکامل بودن همبستگی (Zc=۱/۷۰۵) با شرایط این پژوهش نمی‌توان تنها توسط سیتولوژی ادرار به تعیین درجه TCC مثانه پرداخت.

کلیدواژه‌ها: ۱ – ترانزیشنال سل کارسینوما ۲ – مثانه ۳ – درجه‌بندی ۴ – سیتولوژی ۵ – بیوپسی

مقدمه

بدخیمیهای مثانه ۵/۲٪ از کل سرطانها را در ایران تشکیل می‌دهد و پنجمین بدخیمی شایع در کشور است(۱). ۹۲٪ از بدخیمیهای مثانه از نوع TCC(Transitional cell carcinoma) بوده(۲) که بروز آن در سالهای اخیر به علت افزایش مصرف سیگار و تماس با عوامل سرطان‌زا افزایش یافته است(۳). در حال حاضر در موارد مشکوک به TCC مثانه، از بررسی سیتولوژی ادرار دفعی، به عنوان روش غربالگر واز بررسی بیوپسی مثانه توسط سیستوسکوپی (Cystoscopy) جهت تشخیص قطعی استفاده می‌شود.

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه خانم دکترها مژگان ابراهیمی و مینو فرشیدپور جهت دریافت مدرک دکترای تخصصی آسیب‌شناسی به راهنمایی دکتر مژگان عسگری، سال ۱۳۸۰.

I) استادیار گروه آسیب‌شناسی، بیمارستان هاشمی‌نژاد، میدان ونک، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران(*مولف مسئول).
II) استادیار گروه آسیب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران.
III) متخصص آسیب‌شناسی.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-08-26]

عده‌ای از بیماران به دلایل مختلف از جمله هزینه بالا و نیاز به بیهوشی عمومی، تا مدتی طولانی پس از تشخیص اولیه بدخیمی در سیتولوژی ادرار، جهت انجام بیوپسی و تأیید تشخیص مراجعه نمی‌کنند اما بررسی سیتولوژی ادرار روشی آسان و غیرتهاجمی است که هزینه‌ای حدود یک دهم هزینه بیوپسی داشته و نیازی به بیهوشی عمومی ندارد.

حساسیت سیتولوژی ادرار در تشخیص TCC در مطالعات Bibbo و همکاران ۸۳٪ بوده است(٤).

سیتولوژی در شناسایی ضایعات مسطح(flat) بسیار حساس می‌باشد. در واقع هدف اصلی در ارزیابی سیتولوژیک مجاری ادراری تحتانی، ردیابی و تشخیص سرطانهای مسطح است. زیرا اغلب این ضایعات توسط سیستوسکوپ مشاهده نشده و نادیده گرفته می‌شوند(٥).

تعیین درجه TCC مثانه، در تعیین پیش‌آگهی، انتخاب نوع درمان و پاسخ به درمان مؤثر است، بنابراین تعیین سریع درجه تومور توسط بررسی سیتولوژی ادرار با ارزش می‌باشد.

هدف کلی در این مطالعه، مقایسه نتایج حاصل از درجه‌بندی TCC مثانه. توسط سیتولوژی ادرار و بیوپسی مثانه بود بطوری که در صورت عدم وجود اختلاف معنی‌دار آماری در درجه‌بندی TCC به ۲ روش فوق، می‌توان از سیتولوژی ادرار به عنوان روشی آسان، ارزان، غیر تهاجمی و سریع در تشخیص و درجه‌بندی TCC استفاده نمود.

روش بررسی

این مطالعه تحلیلی ـ مقطعی (Cross sectional study=diagnosis) روی ۳۷۵ بیمار که در فاصله زمانی اول شهریور ۱۳۷۷ تا پایان شهریور ۱۳۷۹ به علت علائم ادراری یا پیگیری به بخش آسیب‌شناسی بیمارستان هاشمی‌نژاد مراجعه کرده بودند، صورت گرفت.

از این بیماران در ۳ نوبت سیتولوژی ادرار گرفته شد بدین ترتیب که بیماران برنامه غذایی خاصی نداشتند و در ۳ روز پی‌درپی پس از دفع اولین ادرار صبحگاهی، آزادانه مایعات مصرف می‌کردند، سپس ۳۰ دقیقه بعد یک نمونه ادرار از بیمار گرفته شده و پس از ریختن آن در لوله سانتریفوژ هم حجم آن الکل اتیلیک ۵۰ درجه اضافه می‌شد سپس نمونه با دور ۲۰۰۰ به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ می‌گردید و از رسوب ته لوله لام تهیه می‌شد.

پس از ثابت کردن اسمیر به مدت ۱۰ دقیقه توسط الکل اتیلیک ۹٦ درجه، در نهایت اسمیرهای تهیه شده با روش پاپانیکولائو رنگ‌آمیزی می‌شدند.

از ۳۷۵ بیمار ۱۰۵ مورد سیتولوژی تهیه و به روش هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شد.

حجم نهایی نمونه پژوهش ۳۸ مورد بود.

جهت افزایش صحت مطالعه و جلوگیری از اثر مشاهده‌گر، مطالعه به روش دوسویه‌کور (double blind) انجام گردید.

نمونه‌های بیوپسی با استفاده از معیار Ash(٦) توسط مشاهده‌گر اول و نمونه‌های سیتولوژی توسط مشاهده‌گر دوم طبق جدول شماره ۱ و طبق معیار Silverberg درجه‌بندی می‌شدند(۷) در پایان، ۲ پژوهشگر به مقایسه درجه‌بندی‌های داده شده توسط بیوپسی و سیتولوژی در هر بیمار پرداخته و اطلاعات را در جدول شماره ۲ ثبت کردند.

در این پژوهش شرکت یا عدم شرکت بیماران در مطالعه اثری بر نحوه ارائه خدمات درمانی نداشت و هزینه‌ای نیز به بیمار تحمیل نمی‌شد.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-08-26]

جدول شماره ۱- نماهای سلولی از نظر ریخت‌شناسی در ضایعات اوروتلیال

	واکنش	دیسپلاستیک	پاپیلوم	درجه پایینTCC	درجه بالاTCC	کارسینوم درجا
زمینه	متغیر	تمیز	تمیز	متغیر	کثیف	متغیر
ترتیب قرارگیری سلولها	متغیر تک سلولی	سلول منفرد	متغیر دوکی یا ستونی	پاپیلا	متغیر گروههای گسترده	منفرد
سیتوپلاسم	متغیر	اندک	اندک	متغیر اندک	متغیر	اندک
موقعیت هسته	مرکزی	خارج مرکزی	خارج مرکزی	خارج مرکزی	خارج مرکزی	مرکزی
کروماتین	ظریف	ظریف یا دانه‌دار	ظریف	دانه‌دار	دانه‌دار خشن	خشن
غشای هسته	یکنواخت	یکنواخت ضخیم	یکنواخت	متغیر	نامنظم ضخیم	یکنواخت
هستک	متعدد متغیر	ندارد	نامشخص	ندارد کوچک	بزرگ	متغیر
توضیحات		تصویر شماره ۱	تصویر شماره ۲			

جدول شماره ۲- مقایسه درجه‌بندی TCC مثانه به روش سیتولوژی ادرار و بیوپسی مثانه

اختلاف درجه	درجه بالا		درجه پایین		تعداد
بیوپسی - سیتولوژی	بیوپسی	سیتولوژی	بیوپسی	سیتولوژی	
۰			۲	۲	۱۹
۰	۳	۳			۱۵
+۱		۳	۲		۳
-۱	۳			۲	۱
	۱٦	۱۸	۲۲	۲۰	۳۸

درجه‌های ۱ و ۲ درجه پایین و ۳ و ٤ درجه بالا در نظر گرفته شده‌اند.

نتایج

بطور کلی در این مطالعه ۳۸ بیمار که هم نمونه بیوپسی و هم نمونه سیتولوژی داشتند مورد بررسی قرار گرفتند. در ۲۲ مورد توسط بیوپسی، درجه تومور پایین گزارش شده بود که از این گروه در ۲۰ مورد سیتولوژی تومور درجه پایین ذکر شد. در ۱٦ مورد نیز توسط بیوپسی و در ۱۸ مورد توسط سیتولوژی تومور با درجه بالا گزارش شد (نمودار شماره ۱).

به نظر می‌سد که در هر دو درجه، ۲ مورد اختلاف وجود داشته باشد. در درجه پایین سیتولوژی موارد کمتر و در درجه بالا موارد بیشتری را تشخیص داده بود. با مراجعه مجدد به نمونه‌ها مشخص شد که سیتولوژی در موارد وجود عفونت ادراری و میزان بالای سلول التهابی در نمونه، درجه بالاتری را نسبت به بیوپسی نشان داده است و در یک مورد نیز مقدار کم نمونه منجر به پایین‌تر بودن درجه گزارش شده توسط سیتولوژی نسبت به بیوپسی شده بود.

نمودار شماره ۱- توزیع درجه‌بندی TCC براساس سیتولوژی ادرار و بیوپسی مثانه

بحث

با توجه به جدول شماره ۲ و نمودار شماره ۱ باید گفت که در تحلیل اطلاعات، درجه‌بندی توسط بیوپسی مثانه پایه قرار گرفته و سیتولوژی ادرار با آن مقایسه شده است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-08-26]

حساسیت(Sensitivity) درجه‌بندی توسط سیتولوژی ادرار برای موارد TCC با درجه بالا(high grade)، ۸۳/۳٪ و برای TCC با درجه پایین(Lowgrade)، ۹۵٪ بوده است.

Bibbo و همکاران حساسیت سیتولوژی را برای بدخیمیهای درجه بالا ۸۳٪ ذکر کرده‌اند.

در مطالعه‌ای دیگر در سال ۱۹۹۹ در بیمارستان پیتزبورگ در پنسیلوانیا حساسیت برای درجه بالای بدخیمی ۷۹٪ و برای درجه پایین ۲۶٪ ذکر شده است(۸).

در پژوهش انجام شده مقادیر PPV=٪۸۶/۳، NPV=٪۹۰ و مثبت کاذب ۷/۸٪ بوده است.

در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۸ در انگلستان که روی ۱۶۷۲ بیمار انجام شد مقادیر به دست آمده شامل PPV=٪۸۹، NPV=٪۹۸/۲ و مثبت کاذب ۱/۵٪ بوده است.

در این بررسی حدود ۷/۸٪ موارد سیتولوژی ادرار درجه بالاتری را نشان داد، در حالی که در بررسیهای مشابه در سال ۱۹۸۲ در آلمان روی ۸۸ بیمار عدم همخوانی ۱۶٪ بوده است(۹).

درجه پایین بدخیمی حدود ۵۷/۹٪ و درجه بالا ۴۲/۱٪ بود در مطالعات دیگران ۴۲٪ درجه پایین و ۴۸٪ درجه بالا و ۱۰٪ ضایعات دیگر ذکر شده است(۹).

۷/۸٪ بیماران در این مطالعه زن بودند در حالی که در سایر مراجع نسبت مرد به زن ۳ به ۱(۱۰) و در ایران ۳/۴ به ۱ بوده است(۱).

در این مطالعه ۷۸٪ بیماران مبتلا به TCC مثانه در محدوده سنی ۵۰ تا ۸۰ سال بودند.

در ایران در سال ۱۳۷۵ شیوع بیماری درسنین ۵۵ تا ۸۴ سال مشاهده گردید(۱).

از ۱۰۵ مورد سیتولوژی مثبت تنها ۳۸ مورد بیوپسی داشتند که کم بودن حجم نمونه در مقایسه با پژوهشهای دیگر می‌تواند نتایج آماری را تحت تاثیر قرار دهد لازم به ذکر است که حجم نمونه در مطالعات دیگران از ۸۸ مورد(۹) تا ۱۶۷۲ مورد(۱۱) بوده است.

در این مطالعه موردی وجود نداشت که سیتولوژی ادرار مثبت گزارش شده باشد اما بیوپسی مثانه منفی باشد که علت آن عدم انجام بیوپسی در تمام ۱۰۵ مورد سیتولوژی مثبت بوده است. در این پژوهش تنها در ۱۰/۶٪ موارد سیتولوژی درجه متفاوتی نسبت به بیوپسی نشان داد که در مقایسه با مطالعات دیگران(۱۶٪)(۹) کمتر می‌باشد.

در مطالعات دیگر عدم همخوانی گزارش مشاهده‌گرها ۶۰-۱۰٪ بوده است که علت آن استفاده از طبقه‌بندی‌ها و معیارهای متفاوت جهت درجه‌بندی تومور مثانه و تفاوت در مهارت سیتولوژیست می‌باشد(۱۲).

در حالی که در این پژوهش دو مشاهده‌گر در ۴ مورد (۱۰/۶٪) با یکدیگر اختلاف داشتند که بعد از تطبیق کامل با معیارهای انتخاب شده در این پژوهش اختلاف رفع شد.

در این بررسی در ۳ مورد سیتولوژی درجه بالاتری را نسبت به درجه بیوپسی نشان داد که علت آن وجود همزمان عفونت ادراری، مقدار فراوان گلبولهای قرمز در ادرار و سلولهای التهابی در نمونه بود که سبب ایجاد تغییرات دژنراتیو(Degenerative) در سلولها یا پوشاندن سلولها و واضح نبودن جزئیات سلولی شده بود.

در یک مورد سیتولوژی درجه پایین‌تری از بیوپسی را نشان داد که به علت وجود تعداد بسیار کم سلول در نمونه بوده است.

از اشکالات این پژوهش حجم کم نمونه، نداشتن بیوپسی مثانه از موارد سیتولوژی منفی، عدم حذف نمونه‌های نامناسب و عدم استفاده از سایتوسانتریفوژ می‌باشد که این اشکالات می‌توانند علت دست نیافتن به Specifity، PPV، Sensitivity، NPV در حد پژوهشهای دیگران باشند. وجود تفاوت در درجه‌بندی TCC توسط سیتولوژی و بیوپسی با آزمون همبستگی پیرسون(Pearson) بررسی شد که همبستگی قوی مثبتی را بین درجه‌بندی TCC توسط سیتولوژی ادرار با درجه‌بندی توسط بیوپسی مثانه نشان داد(r=۰/۹۳۶) اما به علت ناکامل بودن همبستگی (Zc=۱/۷۰۵) با شرایط این پژوهش نمی‌توان فقط توسط سیتولوژی ادرار به تعیین درجه TCC مثانه پرداخت. چون

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-08-26]

درجه تومـور نـوع درمـان را تعییـن می‌نمـاید و درمـان در تومورهای با درجه بالا سیستکتومی (Cystectomy) اسـت. تعیین درجه تومور تنها توسط سیتولوژی ادرار با توجه بـه شرایط پژوهش ما کافی نبود.

بطور کلی می‌توان چنین نتیجه گرفت که چون سیتولوژی ادرار دفعـی در شناسـایی ضایعـات مسـطح(Flat) بسـیار حساس می‌باشد و هـدف اصلـی در ارزیـابی سـیتولوژیـک مجـاری ادراری تحتـانی، ردیـابی و تشـخیص سرطانهـای مسـطح اسـت (ایـن ضایعـات ممکـن اسـت توسـط سیستوسکوپ مشاهده نشوند یا نادیده گرفتـه شـوند امـا سلولهای بدخیم دفعی در ادرار حتی اگر دچار تغییـر شـکل شده باشند باز هـم از نظر ژنتیـک و آنتی‌ژنی با سـلولهای سالـم تفـاوت دارنـد و توسـط تکنیکـهای کمکـی در سیتولوژی ادرار قابل شناسـایی هسـتند) بنـابراین بررسـی سیتولوژی ادرار همـراه بـا روشـهای کمکـی می‌توانـد در تعیین درجـه بدخیمـی TCC مثانـه بـه کـار رود. در پایـان پیشنهاد می‌شود که این پژوهـش بـا حجـم نمونـه بیشـتر و حـذف نمونـه‌های نامناسـب انجـام شـود. همچنیـن انجـام پژوهشهایی جـهت بررسـی روشـهای کمکـی در تشـخیص سرطان مثانه مانند P53 می‌تواند مؤثر باشد. انکـوپروتئیـن P53 نقـش مـهمی در ایجـاد تومـور دارد(۳) و بـیش از ۵۰٪ تومورهای بدن این سرکوب‌گر پروتئیـن را نشـان می‌دهنـد. بروز این پروتئین با پیش‌آگهی ضعیفی در تومورهـا همـراه است که این مطلب در مورد تومور سلول ترانزیشنال مثانـه نیز به اثبات رسیده است.

افزایش بیان انکوپروتئین P53 ارتباط مستقیمی با درجـه و بخصـوص مرحلـه تومـور دارد(٦). همچنیـن بررسـیهای DNA analysis برای محتـوی DNA از نظر دیپلوئیـدی و آنیوپلوئیدی نیز می‌تواند صورت گیرد.

منابع

۱- اداره کل پیشـگیری و مبـارزه بـا بیماریـها، وضعیـت بـروز سـرطان در ایـران ۱۳۷۵، وزارت بهداشـت درمـان و آموزش پزشکی، ۱۳۷۸، صفحه ۱۲-۷.

2- Jarkrans T., Vasko J., Bengtsson E., Choi HK., Malmstorm PU., Wester K., et al., "Grading of transitional. Cell bladder carcinoma by image analysis of histological sections" Anal cell pathology, 1995, 8(2):135-58.

3- Damjanov I., Linder J., "Anerson's pathology" 10th ed., Volume2 , USA, Mosby, 1996, PP: 2145.

4- Bibbo M., Abdul-karim FW., Anderson GH., Baak GPA., Bahr GF., Bartels PH., et al., "Comprehensive cytopathology", 2nd ed., USA, W.B.Saunders, 1997, PP: 445-475.

5- Konety BR., Metro MJ., Melham MF., Salup RR., "Diagnostic value of voided urine and bladder barbutage. Cytology in detecting transitional cytology in detecting transitional cell carcinoma of the urinary tract", Urology internaional, 1999, 62(1): 26-30.

6- Rosai J., Barwick KW., Orrdonez NG., Brunning RD., Bilbao JM., Rosenblum MK., et al., "Ackerman's surgical pathology", 8 th ed., Volume 1, USA, Mosby, 1996, PP: 1195.

7- Silverberg SG., Delellis RA., Frable WJ., "Surgical pathology and cythopathology", 3 rd ed., Volum 3., UK., Churchill livingstone, 1997, PP: 2208-2222.

8- Bastacky S., Ibrahims, Wilczynski SP., Murphy WM., "The accuracy of Urinary cytology in daily practice" cancer, 1999, 87(3): 118-128.

9- Droese M., Woltjen H., Zimmermann A., Schroter W., "Cytologic diagnosis of cancer of the urinary bladder, reliability, Pitfalls and grading" Urology, 1982, 21(2): 73-78.

10- Symmers W., stc, Pugh RCB., Ansell ID., "The kidney, The urinay tract", 3 rd ed., Volume 8, Uk., Churchill livingstone, 1992, PP; 456.

11- Harving N., Peterson SE., Melsen F., Wolf H., "Urinary cytology in the detection of bladder tumors Influence of concomitant urothelial atypia", Scandinavian Journal urology nephrology supplementary. 1989, 125: 127-131.

12- Baker EL., "Role of medical screening in the prevenion of occupational diseases" J-Occup-Med, 1990, 32(9): 787-88.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-08-26]

COMPARISON OF TRANSITIONAL CELL CARCINOMA GRADING OF BLADDER ACCORDING TO URINE CYTOLOGY AND BLADDER BIOPSY

*M. Asgari, MD[I] M. Ebrahimi, MD[II] M. Farshidpour, MD[III]

ABSTRACT

Cancer of the bladder comprises 5.2% of all malignancies and it is the fifth common malignancy in Iran. Transitional cell carcinoma represents 92% of all bladder tumors. Voided urine cytology and cystoscopic biopsy are used for screening and final diagnosis respectively in Iran. Selection of the therapy is according to the tumor grade which is detected by bladder biopsy. The hypothesis of this investigation was whether the results of TCC grade through cytology, which is a rapid, cost-effective & non-evasive method, were different from that of biopsy or not. Between 1998 and 2000, 375 Urine cytology speimens and 107 bladder biopsy were studied through double blind method in Shahid Hasheminezhad Hospital. Ultimately, TCC were detected in 38 patients both in urine cytology and biopsy. Then, cytologic grade was compared with histologic grade. The sensitivity was high but it was not validated because bladder biopsy was not taken from patients with negative urine cytology. The hypothesis was evaluated through Pearson's Correlation Test which showed a strongly positive correlation in grade of tumor between urine cytology and biopsy (=0.936) Due to incomplete correlation, (Zc=1.705) bladder TCC grading can not be a wise choice only according to urine cytology.

Key Words: 1) Transitional cell carcinoma 2) Bladder 3) Grading 4) Cytology 5) Biopsy

This article is the summary of the thesis of Specialty in pathology of M.Ebraimi,MD, M.Farshidpour,MD under supervision of M.Asgari,MD, 2001.

***I**) Assistant professor of pathology, Hasheminejad Hospital, Vanak sq., Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.(*Corresponding author)*

***II**) Assistant professor of pathology, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.*

***III**) Pathologist*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-08-26]