

Üriner sistem malignitelerinde sitolojinin tanısal önemi

Diagnostic value of cytology in urinary system malignancies

Nilüfer ONAK KANDEMİR,¹ Sibel BEKTAŞ,¹ Figen BARUT,¹ Burak BAHADIR,¹ Gamze YURDAKAN,¹
Banu DOĞAN GÜN,¹ Aydın MUNGAN,² Şükrü Oğuz ÖZDAMAR¹

¹Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,
²Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Zonguldak

AMAÇ

Çalışmamızda, üriner sistem malignitelerinin tanı ve takibine sitolojik tanı yöntemlerinin katkısı, olgulara ait biyopsi tanıları ve klinik takip sonuçları ile birlikte değerlendirilerek araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, 2003-2007 yılları arasında, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda sistoskopi yapılan ve Patoloji Anabilim Dalı'nda üriner sitolojisi ve biyopsi örnekleri değerlendirilen 144 olgu alınmıştır.

BULGULAR

Sitolojik tanıları ve biyopsi tanıları karşılaştırıldığında, birbiri ile tutarlı pozitif olgu sayımız 17, tutarlı negatif olgu sayımız 109, yanlış pozitif olgu sayımız 3, yanlış negatif olgu sayımız 15 olarak belirlenmiştir. Serimizde, üriner sitolojik tanı yöntemlerinin duyarlılığı %53, özgüllüğü %97 olarak saptanmıştır.

SONUÇ

Çalışmamızda üriner sistem hastalıklarının değerlendirilmesinde, idrar sitolojisinin tanı açısından yüksek değeri olduğu gösterilmiştir. Ancak, düşük dereceli ürotelyal tümörlerde bu yöntemin duyarlılığının azaldığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Mesane kanseri; sitoloji; üriner sistem.

OBJECTIVES

The contribution of cytological methods to the diagnosis and follow-up of urinary system malignancies was investigated in this study, along with histological diagnosis and clinical follow-up results of the cases.

METHODS

One hundred forty-four cases who underwent cystoscopy in ZKÜTF Urology Department between 2003 and 2007 were included in this study, and urinary cytology and biopsy samples were assessed in the Pathology Department.

RESULTS

When cytological and histological diagnoses were compared, results in 17 positive cases and in 109 negative cases were consistent. Three cases were false-positive and 15 cases were false-negative. In our series, sensitivity of urinary cytological diagnostic methods was 53% and specificity was 97%.

CONCLUSION

Our study shows that urinary cytology has a high diagnostic value in the evaluation of urinary system diseases. However, decrease in the sensitivity of this method in low-grade urothelial tumors should be taken into account.

Key words: Bladder carcinoma; cytology; urinary system.

3. Ulusal Sitopatoloji Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur (27-30 Mart 2008, Bodrum).

İletişim (Correspondence): Dr. Nilüfer ONAK KANDEMİR. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Turkey.

Tel: +90 - 372 - 257 81 17 e-posta (e-mail): niluferkandemir@yahoo.com

© 2010 Onkoloji Derneği - © 2010 Association of Oncology.

Mesane lezyonlarının tanısında sistoskopi ve biyopsi günümüzde en güvenilir yöntemlerdir. Ancak bu yöntemlerin invaziv ve hasta açısından rahatsız edici işlemler olması, özellikle daha önce tanı almış mesane kanserli olguların takibinde kullanımını kısıtlamaktadır. Hızlı, ucuz ve invaziv olmayan yöntemler olan üriner sitolojik örnekleme günümüzde mesane tümörlerinin tanı ve takibinde kullanılan önemli bir tanı yöntemidir. Özellikle sistoskopi ile ulaşılamayan veya sistoskopik görüntüsü tanısal olmayan lezyonların saptanmasında önemi daha da artmaktadır. Bu yöntemlerin en önemli sınırlayıcılığı, özellikle düşük dereceli tümörlerde duyarlılığının düşük olmasıdır. Geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalarda üriner sitolojinin duyarlılığı %11-76 arasında değişmekte iken, özgüllüğü %99'lara ulaşmaktadır.^[1,2] Örneklemenin kalitesi, yeterliliği, dökülen hücre sayısı, enflamatuvar hücrelerin varlığı ve patoloğun deneyimi üriner sitolojik örneklerin güvenilirliğini etkileyen diğer faktörlerdir.^[3,4] Üriner sitolojik yöntemlerin duyarlılığını artırmak amacıyla DNA ploidi, akım sitometrisi, ince tabaka tekniklerinin kullanımı denenmektedir. Tüm bu araştırmalara rağmen konvansiyonel üriner sitoloji halen en yaygın olarak kullanılan ve kabul gören tanı yöntemidir.^[1,5,6]

Bu çalışmada üriner sistem malignitelerinin tanı ve takibinde sitolojik yöntemlerin katkısı, olgulara ait biyopsi tanıları ve klinik takip sonuçları ile birlikte değerlendirilerek araştırılmıştır. Ek olarak üriner sitolojinin güvenilirliğini etkileyen faktörler literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta grubu: 2003-2007 yılları arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Polikliniğine üriner sistem hastalığı semptomları ile başvuran ya da daha önce mesane kanserini tanı almış ve takipleri yapılan olgulardan sistoskopi uygulanan, biyopsi ve sitolojik örnekleri laboratuvarımıza gönderilen hastalar çalışma kapsamına alınmıştır.

Sitolojik örneklerin hazırlanması: Patoloji laboratuvarına gelen sitolojik örnekler bekletilmeden, rutin santrifüj işlemi sonrasında (2000 devir, 5 dk.) etil alkolde fikse edilerek PAP yöntemi ile boyanmıştır.

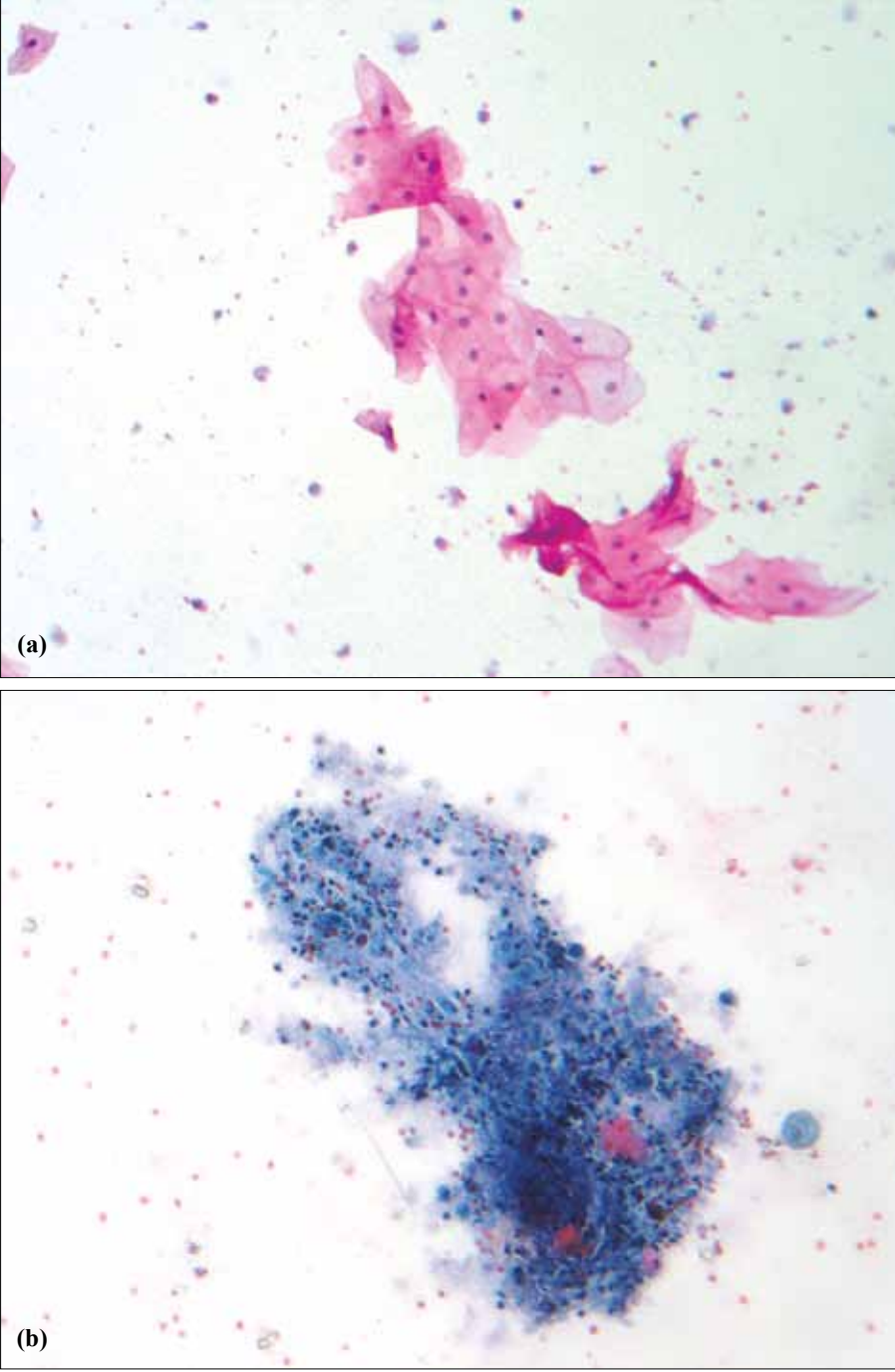
Sitolojik örneklerin değerlendirilmesi: Yeterli hücre içermeyen, sitoliz veya yoğun enflamatuvar hücreler nedeniyle hücre morfolojileri optimal şartlarda değerlendirilemeyen sitolojik materyaller yetersiz kabul edilerek çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma kapsamına alınan sitolojik örneklere 'malign', 'malignite açısından şüpheli' ve 'benign' olarak tanı verilmiştir. 'Malignite açısından şüpheli' ve 'malign' tanısı alan olgular (+), benign tanısı alan olgular (-) olarak gruplandırılmıştır.

Histopatolojik örnekler: Sitolojik örnekleri olan ve çalışmaya dahil edilen olgulara ait biyopsi, TUR ve rezeksiyon materyalleri rutin doku takip işleminden sonra Hematoksilin-Eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir. Histopatolojik olarak tümör tanısı alan olgular WHO/ISUP 98 sınıflamasına göre derecelendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 144 olgunun 98'i (%68) erkek, 46'sı (%32) kadın olup, ortalama yaş 67.6±11.2 (dağılım, 35-85) olarak saptanmıştır. Sitolojik incelemede olguların 21'inde (%14.6) mesane aspiratı, 10'unda (%6.9) mesane yıkama sıvısı, 113'ünde (%78.5) ise direkt idrar örnekleri kullanılmıştır. Toplam 144 sitolojik örnekten 124'ü (%86.1) 'benign', 14'ü (%9.7) 'malignite açısından şüpheli', 6'sı (%4.2) ise 'malign' olarak tanı almıştır. Olgulara ait biyopsi tanıları incelendiğinde, olguların 112'sinde (%77.8) histolojik tanı 'benign', 32'sinde (%22.2) ise histolojik tanı 'malign' dir. Histolojik tanısı malign olan olgulardan 19'u (%59.4) düşük dereceli papiller üroteliyal karsinom (DDPÜK), 11 (%34.4) olgu ise yüksek dereceli papiller üroteliyal karsinom (YDPÜK), 1 (%3.1) olgu renal pelvis yerleşimli DDPÜK ve 1 (%3.1) olguda ise karsinoma *in situ* saptanmıştır (Şekil 1, 2, 3).

Sitolojik tanıları ve biyopsi tanıları karşılaştırıldığında; birbiri ile tutarlı pozitif olgu sayımız 17 (%11.8), tutarlı negatif olgu sayımız 109 (%75.7), yalancı pozitif olgu sayımız 3 (%2.1), yalancı negatif olgu sayımız 15 (%10.4) olarak belirlenmiştir. Sitolojik olarak yalancı negatif olarak nitelenen olguların biyopsi tanıları incelendiğinde 12 olgu DDPÜK, 3 olgu ise YDPÜK tanısı almış-



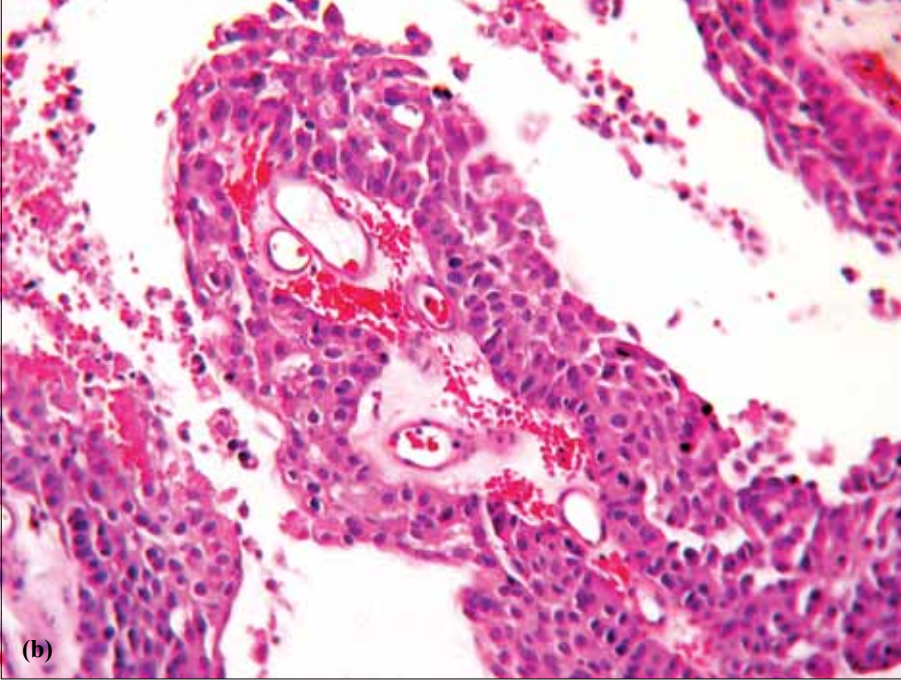
Şekil 1. Sitolojik tanısı 'benign' olan olgulara ait mikroskopik görünüm. **(a)** Matür skuamöz hücreler (İdrar, PAP, x 200), **(b)** Enflamatuvar hücre kümeleri ve benign ürotelyal hücreler (Mesane yıkama sıvısı, PAP, x 200).

tır. Yalancı pozitif olarak değerlendirilen 3 olgunun sitolojik tanıları "malignite açısından şüpheli" olup, bu olgulara ait biyopsi örneklerinde 2 olguya kronik sistit ve 1 olguya ise papillom tanısı verilmiştir. Serimizde, üriner sitolojik yöntemlerin duyarlılığı %53, özgüllüğü %97, doğruluğu %87.5, yalancı pozitiflik oranı %2.7, yalancı ne-

gatiflik oranı %46.8, pozitif öngörü değeri %85 ve negatif öngörü değeri %87.9 olarak bulunmuştur (Tablo 1).

TARTIŞMA

Üriner sitoloji ucuz, kolay uygulanabilen, invaziv olmayan değerli bir tanı yöntemidir. Direk id-

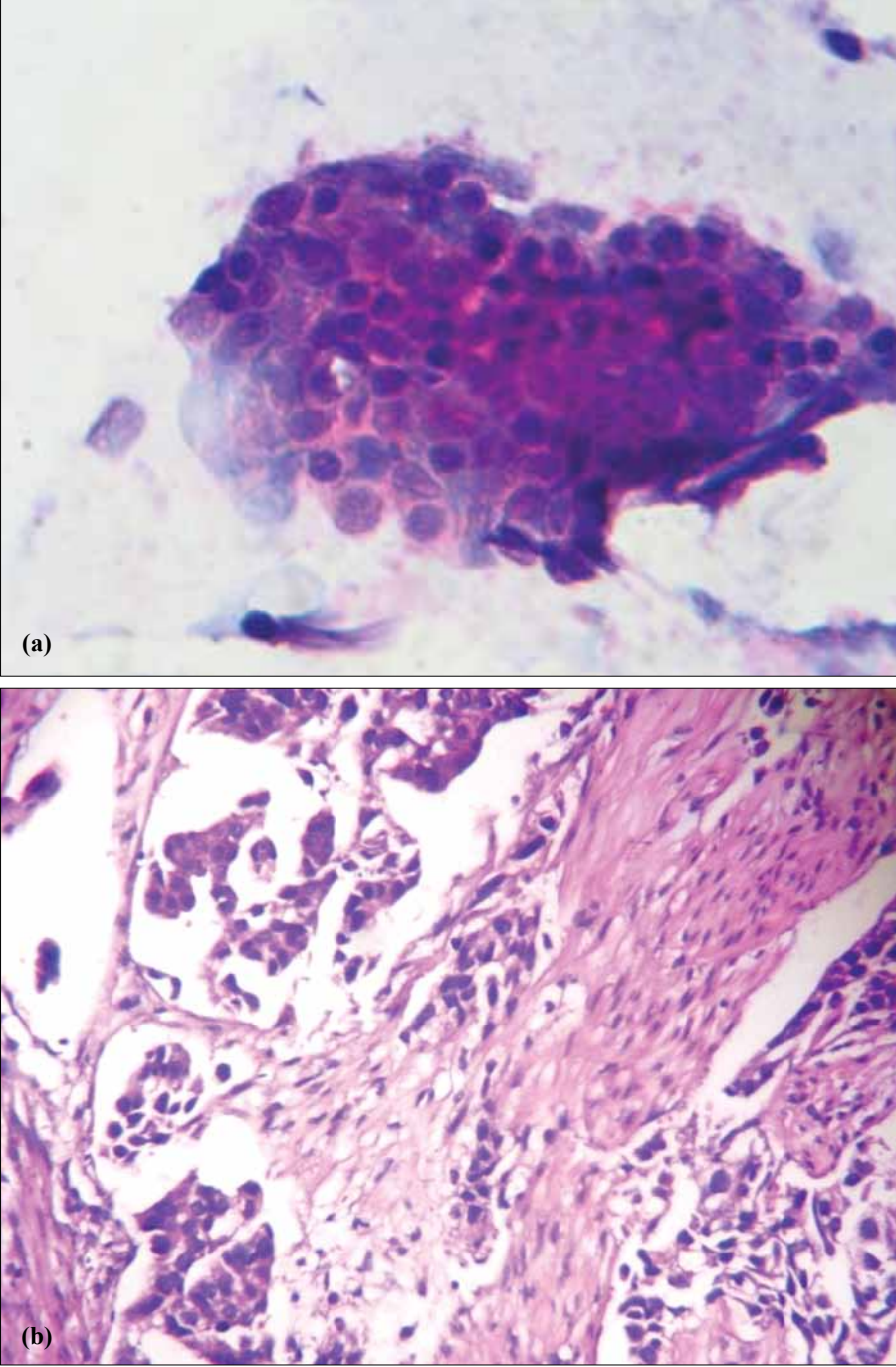


Şekil 2. Sitolojik olarak ‘malignite şüphesi’ tanısı alan düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom olgusuna ait sitolojik ve histolojik görüntümler. **(a)** Papiller yapılar oluşturan atipik ürotelyal hücreler (Mesane yıkama sıvısı, PAP, x 200), **(b)** (H-E x 150).

rar örneklerinin sitolojik incelemesi mesane karsinomunun tanısı ve takibinin yanı sıra, ürolojik hastalık yakınmaları ile başvuran olgularda başlangıç tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bir diğer yöntem olan mesane yıkama sıvıları, hücre ayrıştırılarının daha iyi korunması, daha fazla hücre içermesi ve belirli bölgelerden örnek elde edilebilmesi

nedeniyle direkt idrar sitolojisine göre bazı avantajlara sahiptir.^[1]

Toplum ve birey açısından önemli bir sağlık sorunu olan mesane kanserlerinin tanı ve takibinde sistoskopi ve biyopsi en güvenilir tanı yöntemleri olarak kabul edilmektedir. Sitolojik teknikler, sistoskopik bulgular ve doku incelemesi ile birlik-



Şekil 3. Sitolojik olarak ‘malign’ tanısı alan yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom olgusuna ait sitolojik ve histolojik görünümler. **(a)** Atipik ürotelyal hücre toplulukları (İdrar, PAP, x 200), **(b)** (H - E x 200).

te değerlendirildiğinde birbirini tamamlayan tanı yöntemleridir. Sistoskopi ve biyopsi uygulamasının hasta açısından invaziv bir yöntem olması ve uygulama zorlukları göz önüne alındığında sitolojik yöntemlerin önemi daha da artmaktadır.

Üriner sitoloji yüksek özgüllüğe (%83-100) ve kabul edilebilir bir duyarlılığa (%20-53) sahiptir.

Mesane karsinomlarının saptanmasında üriner sitolojinin güvenilirliği tümörün büyüklüğü, histolojik derecesi, örneklemenin kalitesi, hazırlama metodu, gerekli klinik bilginin verilmesi ve patoloğun deneyimi gibi birçok faktöre bağlıdır.^[1-3] Çalışmamızda üriner sitolojik yöntemlerin duyarlılığı %53, özgüllüğü %97, doğruluğu %87.5, yalancı pozitif-

Tablo 1

Hasta ve materyallerin özellikleri ve bulgular

| Özellikler | Olgu sayısı | Yüzde |
|----------------------------------|-------------------|-------|
| Toplam hasta sayısı | 144 | 100.0 |
| Kadın | 46 | 32 |
| Erkek | 98 | 68 |
| Ortalama yaş (aralık) | 67.6±11.2 (35-85) | |
| Kliniğe başvurma nedeni | | |
| Mesane karsinomu nedeniyle takip | 69 | 47.9 |
| Üriner hastalık semptomları | 75 | 52.1 |
| Sitolojik örnekleme tipi | | |
| Direkt idrar | 113 | 78.5 |
| Mesane aspiratı | 21 | 14.6 |
| Mesane yıkama sıvısı | 10 | 6.9 |
| Sitolojik tanı | | |
| Benign | 124 | 86.1 |
| Malignite şüphesi | 14 | 9.7 |
| Malign | 6 | 4.2 |
| Histopatolojik tanı | | |
| Benign | 112 | 77.8 |
| Malign | 32 | 22.2 |
| DDPÜK* | 19 | 59.4 |
| YDPÜK** | 11 | 34.4 |
| Karsinoma <i>in situ</i> | 1 | 3.1 |
| Renal pelvis DDPÜK* | 1 | 3.1 |
| Tutarlı pozitif olgu sayısı | 17 | 11.8 |
| Tutarlı negatif olgu sayısı | 109 | 75.7 |
| Yanlış pozitif olgu sayısı | 3 | 2.1 |
| Yanlış negatif olgu sayısı | 15 | 10.4 |
| Duyarlılık | | 53 |
| Özgüllük | | 97 |
| Doğruluk | | 87.5 |
| Yanlış pozitiflik oranı | | 2.7 |
| Yanlış negatiflik oranı | | 46.8 |
| Pozitif öngörü değeri | | 85 |
| Negatif öngörü değeri | | 87.9 |

*Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom; **Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom.

lik oranı %2.7, yalancı negatiflik oranı %46.8, pozitif öngörü değeri %85 ve negatif öngörü değeri %87.9 olarak saptanmış olup sonuçlarımız literatür verileri ile uyumludur.^[5-11] Bulgularımız konvansiyonel sitolojik inceleme yöntemlerinin tanıya önemli katkı sağladığını göstermektedir.

Bazı çalışmalarda sitolojik örnekleme sayısının artırılmasının üriner sitolojinin duyarlılığını önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir.^[1,3,4,7,8] Planz ve ark. 495 olgu içeren çalışmalarında tek örnekle-

mede duyarlılığın %52.2 olduğunu, üç örneklemede ise bu oranın %78.6'ya yükseldiğini saptamışlardır.^[7] Bu nedenle güvenilir bir sitolojik tanı için en az üç örnekleme yapılması önerilmektedir.

Üriner sitolojik yöntemlerin en önemli sınırlayıcılığı duyarlılığının düşük olmasıdır. Özellikle düşük dereceli papiller neoplazilerde güvenilirliği daha da azalmaktadır. Yalnızca değerlendirmek için yeterli örneklerin dahil edildiği çalışmalarda, yüksek dereceli tümörlerde idrar sitolojilerinin

duyarlılığı %80-90 olarak saptanırken, düşük dereceli tümörlerde bu oran %20-60 arasında değişmektedir.^[1-4,7-9] Düşük dereceli neoplazilerde dökülen hücre sayısının az olması yanı sıra, çoğu olguda sitolojik atipinin belirgin olmaması sitolojik tanıyı zorlaştıran faktörlerdir. Bu tümörler yüksek nüks oranına sahip olmakla birlikte toplam sağ kalıma etkileri düşük olan lezyonlardır. Bu nedenle klinik olarak düşük dereceli lezyonlarda yalancı negatif sitoloji sonuçlarının hasta sağ kalımına etkileri sınırlıdır.^[1-3] Çalışmamızda yalancı negatif olgu sayımız 15'tir (%10.4). Sitolojik olarak yalancı negatif tanı alan olguların biyopsi tanıları incelendiğinde 12 (%80) olguda DDPÜK, 3 (%20) olguda ise YDPÜK saptanmıştır. Serimizde de, daha önce yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak yalancı negatif olguların önemli bir bölümünün düşük dereceli tümörler olduğu görülmektedir.^[9-14]

Sitolojik inceleme yöntemlerinin sistoskopik incelemeye göre bazı avantajları vardır. Sistoskopik olarak tanınması zor olan *flat* lezyonlarda (genellikle yüksek grade'li tümörlerdir) ve karsinoma *in situ*'da hücresel atipi belirgindir ve bu tümörlere sitolojik olarak daha kolay tanı konabilir. Renal pelvis, üreter, prostatik üretra gibi sistoskopik olarak ulaşılamayan bölgelerden hücreler içermesi nedeniyle sitolojik inceleme yöntemleri ile daha geniş bir bölge taranabilmektedir.^[1-3] Bizim çalışmamızda da sitolojik olarak malign tanı alan bir olgu renal pelvis yerleşimli DDPÜK olgusudur.

Mesane yıkama sıvılarının duyarlılığı direk idrar örneklerine göre daha yüksektir (%70-77). Ancak değişik çalışmalarda sistoskopik muayeneden önce direkt idrar örnekleri sitolojik olarak malign tanı alan olguların %7-13'ünde mesane yıkama sıvıları negatif olarak saptanmıştır.^[2,3] Bu sonuç direkt idrar örneklerinin her koşulda önemini ve değerini koruduğunu göstermektedir. Mesane yıkama sıvılarının elde edilmesinde kateterizasyon gerekmesi, yalnızca mesane yüzeyini örnekleme, materyalin hücreliliğinin girişimi yapan üroloğun deneyimine bağlı olması gibi bazı dezavantajlar içerir. Mesane yıkama sıvılarında direkt idrar örneklerine göre yanlış pozitif sonuçlarla daha sık karşılaşmaktadır. Bu durumun en önemli nedeni

kateterizasyon sırasında epitel hücrelerinin yalancı papiller yapılar oluşturmasıdır.^[1-5]

Üriner sitolojide yanlış pozitif sonuçlar nadirdir, sıklıkla taş, enflamasyon ve daha önce kateterizasyon uygulanan hastalarda karşılaşmaktadır. Bu olgularda yüzey epitelinde gelişen reaktif hücresel atipi yanlış yorumlara neden olabilmektedir. Yanlış pozitif ve şüpheli olgularda yeni sitolojik örnekleme istenmesi ve reaktif değişikliğe neden olabilecek durumların sorgulanması gereklidir. İntravezikal kemoterapi, radyasyon, sitotoksik ilaç uygulamaları da yanlış pozitif sonuçların önemli bir nedenidir.^[1-5,11] Klinisyenin bu durumlarda patoloğu bilgilendirmesi yanlış pozitif sonuçları engelleyebilir. Sitolojik tanının pozitif, sistoskopi ve biyopsinin negatif olması her zaman yanlış pozitiflik olarak değerlendirilmemelidir. Sistoskopide gözden kaçan, biyopsi ile örneklenemeyen mesane lezyonları olabileceği gibi, mesane dışı bir alandan kaynaklanan ve idrara dökülen bir malignite söz konusu olabilir. Çalışmamızda yanlış pozitif kabul edilen 3 (%2.1) olgunun sitolojik tanıları 'malignite açısından şüpheli'dir. Bu olguların biyopsi tanıları incelendiğinde 2 olguda kronik sistit ve 1 olguda ise papillom saptanmıştır. Bulgumuz üriner sitolojilerde en önemli yanlış negatiflik nedenlerinden birinin inflamasyon sonucu oluşan reaktif hücresel değişiklikler olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, üriner sistem malignitelerinin tanı ve takibinde sitolojik inceleme ilk basamakta en değerli tanı yöntemidir. Sistoskopik ve sitolojik bulguların korelasyonunda ürolog ve patoloğun ekip çalışması kritik bir öneme sahiptir. Yüksek dereceli ürotelyal tümörlerin tanı ve takibinde güvenle kullanılabilir, ancak düşük dereceli tümörlerde bu yöntemlerin duyarlılığının azaldığı göz önünde bulundurulmalıdır. Sitolojik örnekleme sayısının artırılması yanı sıra, konvansiyonel sitolojik yöntemlerin moleküler teknikler ile desteklenmesi üriner sitolojinin duyarlılığını artıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Kern W. Urinary tract. In: Bibbo M, editor. Comprehensive cytopathology. 2nd ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997; p. 445-92.
2. Mc Kee G, Trott P. Urinary tract cytology. In: Gray W,

- editor. Diagnostic cytopathology. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 468-75.
3. Koss LG. Tumors of the urinary tract and prostate. In: Koss LG, editor. Diagnostic cytology. Philadelphia: LB Lippincott; 1979. p. 767-794.
 4. Mody DR. Quality assesment and improvement in cytology. In: Ramzy I, editor. Clinical cytopathology and aspiritation biopsy. 2nd. ed. Hong Kong: Mc Graw-Hill Medical Publishing Division; 2001. p. 561-69.
 5. Planz B, Synek C, Deix T, Böcking A, Marberger M. Diagnosis of bladder cancer with urinary cytology, immunocytology and DNA-image-cytometry. Anal Cell Pathol 2001;22(3):103-9.
 6. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. Urology 2003;61(1):109-18.
 7. Planz B, Jochims E, Deix T, Caspers HP, Jakse G, Boecking A. The role of urinary cytology for detection of bladder cancer. Eur J Surg Oncol 2005;31(3):304-8.
 8. Talwar R, Sinha T, Karan SC, Doddamani D, Sandhu A, Sethi GS, et al. Voided urinary cytology in bladder cancer: is it time to review the indications? Urology 2007;70(2):267-71.
 9. Canöz Ö, Soyuer I, Öztürk F, Deniz K. İdrar sitolojilerinin istatistiksel analizi ve histolojik tanımlarla karşılaştırılması. Erciyes Tıp Dergisi 2002;24(4):164-6.
 10. Güney S, Karaman MI, Dalkılıç A, Selim G, Çaşkurlu T, Ergenekon E. Mesane tümörlerinin tanısında akım sitometrisi ve üriner sitolojinin etkinliğinin karşılaştırılması. Türk Üroloji Dergisi 2001;27(1):9-13.
 11. Köybaşıoğlu F, Üzmez Önal B, Han Ü, Adabağ A, Kılıç M. Mesane yıkama sitolojisi: İnvaziv olmayan ürotelyal kanserlerde mesane içi mitomisin-c tedavisi sonrası izlemde kullanılabilir mi? Türk Üroloji Dergisi 2005;31(3):335-41.
 12. Farrow GM. Urine cytology in the detection of bladder cancer: a critical approach. J Occup Med 1990;32(9):817-21.
 13. Brown FM. Urine cytology. It is still the gold standard for screening? Urol Clin North Am 2000;27(1):25-37.
 14. Karakiewicz PI, Benayoun S, Zippe C, Lüdecke G, Boman H, Sanchez-Carbayo M, et al. Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. BJU Int 2006;97(5):997-1001.