

KLİNİK ARAŞTIRMA**MESANENİN ÜROTELİYAL
KARSİNOMLARINDA MESANE
YIKAMA SİTOLOJİSİNİN ROLÜ**

THE ROLE OF BLADDER WASHING CYTOLOGY FOR THE
DETECTION OF URINARY BLADDER CARCINOMA

Ebru ÇAKIR
Ülkü KÜÇÜK
Emel Ebru PALA
Özlem SEZER
Ümit BAYOL

ÖZET

Amaç: Mesanenin üroteliyal karsinomlarının tanısında mesane yıkama sitolojisinin değerini araştırmak.

Gereç ve Yöntemler: 2010-2013 yılları arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde sistoskopi yapılan ve Patoloji bölümünde mesane biyopsileri ile birlikte mesane yıkama sıvıları değerlendirilen 220 hastaya ait 248 materyal çalışmaya alınmıştır. 28 hastada tekrarlayan biyopsi ve sitoloji materyalleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların 198'i erkek, 22'si kadın olup yaş ortalaması 65.7 (21-93)'dir. Olgulara ait biyopsi tanıların %26'sı (64) benin, %74'ü (184) malindir (%49.5 (91) düşük dereceli papiller üroteliyal karsinom, %42.5 (79) yüksek dereceli papiller üroteliyal karsinom, %4 (7) düşük malinite potansiyelli papiller üroteliyal neoplazi, %4 (7) karsinoma insitu). Mesane yıkama sitolojisinde olguların %51.2'si (127) benin, %17.3'ü (43) malinite şüphesi, %31.5'i (78) malin tanısı almıştır. Sitolojik tanıları ve biyopsi tanıları karşılaştırıldığında, birbiri ile tutarlı pozitif olgu sayımız 123, tutarlı negatif olgu sayımız 63, yanlış pozitif olgu sayımız 1, yanlış negatif olgu sayımız 61'dir. Çalışmamızda üriner sitolojik incelemenin duyarlılığı %66.8, özgüllüğü %98.4, pozitif öngörü değeri %99.1, negatif öngörü değeri %34.2 olarak bulunmuştur. Yanlış negatif olarak değerlendirilen 61 olgunun 48'ine düşük dereceli papiller üroteliyal karsinom tanısı konmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda mesane yıkama sıvısının oldukça yüksek özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür. Ancak özellikle düşük dereceli üroteliyal tümörlerde literatür ile benzer şekilde, duyarlılığın düşük olduğu dikkat çekmektedir. Üriner sistem malinitelerinin tanı ve takibinde sistoskopik inceleme ile alınan biyopsi ve sitoloji materyallerinin birlikte değerlendirilmesi, tanı açısından önemli bir basamaktır.

Anahtar sözcükler: mesane, üroteliyal karsinom, yıkama sitolojisi

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, İzmir

(E. Çakır, Ü. Küçük, E. E. Pala, Ö. Sezer)

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir

(Ü. Bayol)

Yazışma: Doç. Dr. E. Çakır

SUMMARY

Aim: To evaluate the value of bladder washing cytology in diagnosis of urothelial carcinomas of bladder.

Materials and Methods: 248 urinary bladder cytology and biopsy specimens from 220 patients who underwent cystoscopy at Tepecik Education and Research Hospital between 2010-13 were evaluated. Of the 28 patients, repeated biopsy and cytology materials were analysed.

Results: There were 198 male and 22 female patients with a mean age of 65.7 (21-93). Diagnosis of biopsy specimens were 26% (n=64) benign, 74% (n=184) malignant (49.5% (n=91) low grade papillary urothelial carcinoma, 42.5% (n=79) high grade papillary urothelial carcinoma, 4% (n=7) papillary urothelial neoplasia of low malignant potential, 4% (n=7) carcinoma in situ). The diagnosis of bladder washings were: 51.2% (n=127) benign, 17.3% (n=43) suspicious for malignancy, 31.5% (n=78) malignant. When the diagnosis of cytology and biopsy specimens were compared, 123 cases were consistently positive, 63 cases consistently negative, 1 case false positive, 61 cases false negative. The sensitivity of urinary bladder cytology was 66.8%, specificity 98.4%, positive prediction value 99.1% and negative prediction value 34.2%. The histopathologic diagnosis in 48 of the 61 false negative cases were low grade papillary urothelial carcinoma

Conclusion: The present study showed that specificity rates of urinary bladder cytology are high. The sensitivity rates are low as reported in the literature especially for low grade tumors. The combined evaluation of biopsy and cytology specimens obtained from cystoscopy is the main step in the accurate diagnosis of urinary malignancies.

Key words: urinary bladder, urothelial carcinoma, cytology

GİRİŞ

Mesane kanserlerinin tanı ve takibinde sistoskopi ve biyopsi en güvenilir tanı yöntemleri olarak kabul edilmektedir. Ancak invaziv olması ve önemli ölçüde hasta konforunu bozması bu yöntemin kısıtlayıcı özellikleridir. Üriner sitolojik örnekleme sistoskopik olarak ulaşılamayan lezyonların örneklemeinde, biyopsi tanısının desteklenmesinde önemli yeri olan, mesane tümörlerinin tanı ve takibinde kullanılan maliyeti düşük bir yöntemdir (1-3). Bu yöntemin sınırlayıcılığı, düşük dereceli tümörlerde duyarlılığının azlığı ve gözlemciler arası uyumun değişken olmasıdır (1-7). Üriner sitolojik yöntemlerin duyarlılığını artırmak amacıyla DNA ploidi, akım sitometrisi, ince tabaka teknikleri, FISH kullanımı uygulanmaktadır. Ancak üriner sitoloji halen en yaygın olarak kullanılan ve kabul gören tanı yöntemidir (1-3,8,9). Bu çalışmada mesanenin üroteliyal karsinomlarının tanı ve takibinde mesane yıkama sitolojisinin katkısı, olgulara ait biyopsi tanıları ile birlikte değerlendirilerek tartışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

2010-13 yılları arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesine üriner sistem hastalığı semptomları ile başvuran ya da daha önce mesane üroteliyal karsinomu tanısı ile izlenen olgulardan sistoskopi yapılan ve Patoloji bölümünde biyopsi materyalleri ile birlikte aynı anda mesane yıkama sıvıları da değerlendirilen 220 hastaya ait 248 örnek çalışma-

ya alınmıştır. Patoloji Laboratuvarına gelen sitolojik örnekler bekletilmeden, rutin santrifüj işlemi sonrasında (2000 devir, 5 dk.) etil alkolde tesbit edilerek hematoksilen-eosin yöntemi ile boyanmıştır. Yeterli hücre içermeyen, çeşitli artefaktlar nedeniyle hücre morfolojileri ideal değerlendirilemeyen sitolojik materyaller yetersiz kabul edilerek çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya alınan sitolojik örnekler 'malin', 'malinite açısından şüpheli' ve 'benin' olarak sınıflanmıştır. Sitolojik verisi bulunan olgulara ait biyopsi, transüretal rezeksiyon (TUR) ve biyopsi materyalleri rutin doku takip işleminden sonra Hematoksilin-Eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir. Histopatolojik olarak tümör tanısı alan olgular DSÖ/ISUP 2004 sınıflamasına göre derecelendirilmiştir.

BULGULAR

Hastaların 198'i erkek, 22'si kadın olup yaş ortalaması 65.7 (21-93)'dir. Olgulara ait biyopsi tanılarının 64'ü (%26) benin, 184'ü (%74) malindir (91 (%49.5) düşük dereceli papiller üroteliyal karsinom (DDPÜK), 79 (%42.5) yüksek dereceli papiller üroteliyal karsinom (YDPUK), 7 (%4) düşük malinite potansiyelli papiller üroteliyal neoplazi (DMPPÜN), 7 (%4) karsinoma insitu). Mesane yıkama sitolojisinde 127 (%51.2) olgu benin, 43 (%17.3) olgu malinite şüphesi, 78 (%31.5) olgu malin tanısı almıştır. Sitolojik tanıları ve biyopsi tanıları karşılaştırıldığında, birbiri ile tutarlı pozitif olgu sayımız 123, tutarlı negatif olgu sayımız 63, yanlış pozitif olgu sayımız 1, yanlış negatif olgu sayımız 61'dir. Çalışmamızda üriner sitolojik incelemenin du-

yarlılığı %66.8, özgüllüğü %98.4, pozitif öngörü değeri %99.1, negatif öngörü değeri %34.2 olarak bulunmuştur (Tablo1). Yanlış negatif olarak değerlendirilen 61 olgunun biyopsi tanıları: 7 düşük malinite potansiyelli papiler üroteliyal neoplazi, 48 düşük dereceli papiler üroteliyal karsinom, 1 karsinoma insitu, 5 yüksek dereceli papiler üroteliyal karsinomdur (Tablo 2).

TARTIşMA

Tümörlerin erken tesbiti ve yinelemeler için etkili tarama yöntemleri üroteliyal kanserin morbiditesini

azaltacaktır. Sistoskopi ve biyopsi řu anda mesane karsinomu tanı ve takibinde altın standart olarak kabul edilmektedir. İdrar örneklerinin doğrudan sitolojik incelemesi mesane karsinomunun tanısı ve takibinin yanı sıra, ürolojik yakınmalarda ilk tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bir diğer yöntem olan mesane yıkama sitolojileri, hücre ayrıntılarının daha iyi korunması, daha fazla hücre içermesi ve belirli bölgelerden örnek elde edilebilmesi nedeniyle idrar sitolojisine göre bazı avantajlara sahiptir (1-10).

Tablo 1. Bulguların dağılımı

Özellikler	Olgu sayısı	Yüzde
Toplam hasta	220	
kadın	22	10
erkek	198	90
Sitolojik tanı		
benin	127	51.3
malinite şüphesi	43	17.3
malin	78	31.4
Histopatolojik tanı		
benin	64	25.8
malin	184	74.2
karsinoma insitu	7	3.8
DMPPÜN	7	3.8
DDPÜK	91	49.5
YDPÜK	79	42.9
Tutarlı pozitif	123	49.6
Tutarlı negatif	63	25.4
Yanlış pozitif	1	0.4
Yanlış negatif	61	24.5
Duyarlılık		66.8
Özgüllük		98.4
Pozitif öngörü değeri		99.1
Negatif öngörü değeri		34.2

(DMPPÜN: Düşük malinite potansiyelli papiler üroteliyal neoplazi, DDPÜK: Düşük dereceli papiler üroteliyal karsinom, YDPÜK: Yüksek dereceli papiler üroteliyal karsinom)

Tablo 2. Yanlış negatif olarak değerlendirilen olguların biyopsi tanıları

Histopatolojik tanı	Olgu Sayısı (%)
Karsinoma İn situ	1 (1.6)
Düşük malinite potansiyelli papiler üroteliyal neoplazi	7 (11.4)
Düşük dereceli papiler üroteliyal karsinom	48 (78.7)
Yüksek dereceli papiler üroteliyal karsinomdur	5 (8.3)

Non-invaziv bir yöntem olarak üriyer sitoloji, mesane kanserini tesbit etmede, %99 gibi oldukça yüksek ortalama özgüllüğe (%83-100) ve kabul edilebilir bir duyarlılığa (%20-53) sahiptir (11). Yüksek özgüllüğü ile tarama yöntemi olarak önerilen bir yöntemdir. Sitolojik yöntemlerin yüksek dereceli mesane tümörlerini tespit etmede duyarlılık ve özgüllüğü görece olarak daha yüksektir ancak düşük dereceli tümörlerde duyarlılık düşüktür (12). Mesane karsinomlarının saptanmasında üriyer sitolojinin güvenilirliği tümörün büyüklüğü, histolojik derecesi, örneklemenin kalitesi, hazırlama yöntemi, gerekli klinik bilginin verilmesi ve patoloğun deneyimi gibi birçok faktöre bağlıdır. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak duyarlılığı %66.8, özgüllüğü %98.4 olarak bulunmuş, yanlış negatif olarak değerlendirilen olguların büyük oranda düşük dereceli tümörler olduğu görülmüştür.

Üriyer sitolojinin düşük dereceli tümörlerde duyarlılığının düşük olması ile ilgili çeşitli açıklamalar öne sürülmektedir. Düşük dereceli neoplazilerde dökülen hücre sayısının az olması yanı sıra, çoğu olguda sitolojik atipinin belirgin olmaması sitolojik tanıyı zorlaştıran faktörlerdir. Bu tümörler yüksek yineleme oranına sahip olmakla birlikte toplam sağkalıma etkileri düşük olan lezyonlardır. Bu nedenle klinik olarak düşük dereceli lezyonlarda yanlış negatif sitoloji sonuçlarının hasta sağkalımına etkileri sınırlıdır (1-3,12).

Çalışmalarda sitolojik örnekleme sayısının artırılmasının üriyer sitolojinin duyarlılığını önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Güvenilir sonuçların elde edilebilmesi için 3 veya 4 örneklemenin yapılması gerektiği ve örneğin tamamının santrifüj için kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır (2,3,10). Düşük dereceli tümörlerde ek yöntemler ile duyarlılık oranları arttırılmaya çalışılmıştır. Bu yöntemlerden biri de neoplazi belirleyicisi olarak DNA anöploidiyi tesbit etmeye dayanan DNA sitometri yöntemidir. Bu yöntemle düşük dereceli tümörlerde duyarlılık %70'lere çıkartılabilmiştir (13).

Mesane yıkama sıvılarının duyarlılığı idrar örneklerine göre daha yüksektir (%70-77). 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 idrar örneklerine göre yanlış pozitif sonuçlarla daha sık karşılaşılmaktadır. Bu durumun önemli nedeni kateterizasyon sırasında epitel hücrelerinin yabancı papiller yapılar oluşturmasıdır (1-5,10). 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 (14). Çalışmamızda olguların tamamında mesane yıkama sıvıları değerlendirilmiştir ve sadece bir olguda yanlış pozitif sonuç vardır. Bu olgunun biyopsi tanısı papiller sistit ile uyumlu olarak görülmüş ve izlemde neoplazi gelişmemiştir. Sitolojik tanının pozitif, sistoskopi ve biyopsinin negatif olması her zaman yanlış pozitiflik olarak değerlendirilmemelidir. Sistoskopide gözden kaçan, biyopsi ile örnekleme olmayan mesane lezyonları olabileceği gibi, mesane dışı bir alandan kaynaklanan ve idrara karışan bir malinite söz konusu olabilir.

Mesane tümörlerinin tanı ve takibinde sistoskopi ve sitolojik inceleme ilk basamakta değerli tanı yöntemidir. Sistoskopik ve sitolojik bulguların değerlendirilmesinde Ürolog ve Patoloğun ekip çalışması önemlidir. Çalışmamızda üriyer sitolojinin mesane tümörlerini tesbit etmede oldukça yüksek özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür. Düşük dereceli üroteliyal tümörlerde literatür ile benzer şekilde, duyarlılığın düşük olduğu dikkat çekmektedir. Düşük dereceli neoplazilerde dökülen hücre sayısının az olması ve çoğu olguda atipinin belirgin olmaması sitolojik tanıyı zorlaştıran faktörlerdir. Üriyer sistem malinitelerinin tanı ve takibinde sistoskopik inceleme ile alınan biyopsi ve sitoloji materyallerinin birlikte değerlendirilmesi, tanı açısından önemli bir basamaktır.

KAYNAKLAR

1. Bolenz C, West AM, Ortiz N, et al. Urinary cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder-a flawed adjunct to cystoscopy? *Urol Oncol* 2013;31:366-71.
2. Planz B, Jochims E, Deix T, et al. The role of urinary cytology for the detection of bladder cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:304-8.
3. Kandemir NO, Bektaş S, Barut F, et al. (ve ark. Olacak!)Üriyer sistem malignitelerinde sitolojinin tanısal önemi. *Türk Onkoloji Dergisi* 2010;25(10):49-56.
4. Nabi G, Greene DR, O'Donnell M. How important is urinary cytology in the diagnosis of urological malignancies? *Eur Urol* 2003;43:632-6.

5. Paez A, Coba JM, Murillo N, et al. Reliability of the routine cytological diagnosis in bladder cancer. *Eur Urol* 1999;35:228 –32.
6. Raitanen MP, Aine R, Rintala E, et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002;41:284 –9.
7. Sherman AB, Koss LG, Adams SE. Interobserver and intraobserver differences in the diagnosis of urothelial cells. Comparison with classification by computer. *Anal Quant Cytol* 1984;6:112–20.
8. 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.
9. 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.
10. Kern W. Urinary tract. In: Bibbo M, editor. *Compherensive cytopathology*. 2nd ed., Philedelphia: W.B. Saunders Company; 1997: 445-92.
11. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and metaanalyses. *Urology* 2003;61(1):109–18.
12. Wiener HG, Vooijs GP, van't Hof-Grootenboer B. Accuracy of urinary cytology in the diagnosis of primary and recurrent bladder cancer. *Acta Cytol* 1993; 37: 163–9.
13. Planz B, Synek C, Robben J, et al. Diagnostic accuracy of DNA image cytometry and urinary cytology with cells from voided urine in the detection of bladder cancer. *Urology* 2000;56(5):782–6.
14. Köybaşıoğlu F, Üzmez Önal B, Han Ü, Adabağ A, Kılıç M. Mesane yıkama sitolojisi: İnvaziv olmayan ütrotelyal kanserlerde mesane içi mitomisin-C tedavisi sonrası izlemde kullanılabilir mi? *Türk Üroloji Dergisi* 2005;31(3):335-41.

İLETİŞİM:

Doç. Dr. Ebru Çakır
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Patoloji Laboratuvarı, İZMİR
Tel: 0505 4526648
Eposta: arabaci.ebru@gmail.com