

Mesane kanserinde idrar sitolojisinin tanısal önemi ^{1,2}

The diagnostic value of the urine cytology in bladder cancer

Merve Vanlı*, Yasemin Gündoğmuş*, Cemile Mukadder Özkılınc*, Nilay Şen Türk**

* Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dönem 3 Öğrencileri, Denizli

** Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji AD, Denizli

Özet

Amaç: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda idrar sitolojilerine verilen tanıların histolojik tanıları ile karşılaştırılması ve sitolojik tanıların mesane kanseri tespitindeki doğruluk oranlarının saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'na Temmuz 2007-Ocak 2010 tarihleri arasında gönderilen 272 adet idrar sitolojisi, çalışma grubu olarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmamıza aldığımız 272 hastanın 157 tanesinin biyopsi materyaline ulaştık. Bu 157 hastanın 136 tanesi benign sitoloji, 21 tanesi malign sitoloji tanısı almıştı. Doğru negatif 114 olgu ve doğru pozitif 19 olgu içeren toplam 133 adet olgu, sitolojik olarak doğru tanı almıştı. Ek olarak, 2 olgu yanlış pozitif tanı alırken, 22 olgu yanlış negatif tanısı almıştı. Bu sonuçlara göre sensitivite %46,3; spesifite %98,2; doğruluk %84,7 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda yanlış pozitif tanı verdiğimiz 2 adet olgu bulunmaktadır. Yanlış negatif olgularımızın nedeni, materyalin hemen fiksatafe koyulmaması, teknik nedenler ve klinik bilginin yeterince verilmemesi olabilir.

Pam Tıp Derg 2011;4(3):119-123

Anahtar sözcükler: İdrar, sitoloji, kanser, mesane

Abstract

Aim: Comparison of the urine cytology and histopathologic diagnoses and to determining the accuracy rate of cytologic diagnosis on the cancer of bladder in the Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology.

Materials and Methods: Two hundred seventy two urine cytology that were sent to Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology between July 2007 and January 2010 were determined as study group.

Results: We obtained the biopsy materials of 157 patients all of whom studied on. 136 patients out of 157 were diagnosed of benign cytology and 21 of them were diagnosed malign cytology. The cases of 133 were accurately diagnosed cytologically including 114 correctly negative cases and 19 incorrectly positive cases. In addition, two cases were incorrectly positive diagnosed while 22 cases were incorrectly negative diagnosed. According to these results, the sensitivity rate was found out as %46,3, specificity rate as %98,2, accuracy rate as %84,7.

Conclusion: In our studies there are two cases which we incorrectly positive diagnosed. We conclude that false negative results may result from technical causes, insufficient clinical information for pathologic examination and inadequate fixation of materials.

Pam Med J 2011;4(3):119-123

Key words: Urine, cytology, cancer, bladder

¹ Özel Çalışma Modülü -2 (Araştırma) Programı

² PAÜTF III. Ulusal Öğrenci Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Nilay Şen Türk

Yazışma Adresi: Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji AD, Denizli

e-mail: sennilay@hotmail.com

Gönderilme tarihi: 26.05.2011

Kabul tarihi: 12.09.2011

Giriş

Mesane tümörleri, erkeklerde kansere bağlı ölümlerde dördüncü sırada yer almaktadır. Kadınlarda ise kansere bağlı ölümlerde sekizinci sıradadır [1,2].

Mesane tümörü insidansı yaşla birlikte artar ve 60 yaşından sonra en yüksek orana ulaşmaktadır. 1895'de Alman boya endüstrisinde çalışan üç işçide mesane kanseri rapor edildikten sonra aromatik aminler, benzidin gibi birçok kimyasal madde ve çevresel ajanın mesane kanserine neden olabileceği gösterilmiştir [2]. Ayrıca sigara içenlerde normal popülasyona göre risk dört kat fazladır. Bir diğer risk faktörü de mukozanın lokal irritasyonudur [2,3].

Neoplastik ürotelyal hücreler, idrarda ilk kez 1864 yılında tanımlanmıştır. Ancak 1945 yılında Papanicolaou ve Marshall, ürotelyal kanserlerin tanısında idrar sitolojisinin yararlı olduğunu raporlamışlardır [4]. Günümüzde mesane lezyonlarının tanısında ve takibinde sistoskopi ve biyopsi en güvenilir yöntem olarak kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerin invaziv olması, özellikle daha önce tanı almış mesane kanserli olguların takibinde kullanımını kısıtlamaktadır. Bu nedenle, hızlı, ucuz ve non-invaziv yöntem olan üriner sitolojik örnekleme, günümüzde mesane tümörlerinin tanı ve takibinde kullanılan önemli bir tanı yöntemidir [5]. Özellikle sistoskopi ile ulaşılamayan veya sistoskopik görüntüsü tanısal olmayan lezyonların ve karsinoma in situunun saptanmasında önemi daha da artmaktadır [5,6]. Üriner sitolojik yöntemlerin duyarlılığını artırmak amacıyla DNA ploidi, akım sitometrisi, ince tabaka tekniklerinin kullanımı gibi ek yöntemler denenmektedir. Tüm bu araştırmalara rağmen konvansiyonel üriner sitoloji, günümüzde en yaygın olarak kullanılan ve kabul gören tanı yöntemidir [5].

Mesane karsinomlarının saptanmasında üriner sitolojinin güvenilirliği örnekleme kalitesi, hazırlama metodu, dökülen hücre sayısı, enflamatuvar hücrelerin varlığı, tümörün büyüklüğü, histolojik derecesi, gerekli klinik bilginin verilmesi ve patoloğun deneyimini içeren birçok faktöre bağlıdır [3,5]. Üriner sitolojik örnekleme en önemli sınırlayıcılığı, özellikle düşük dereceli tümörlerde duyarlılığının düşük olmasıdır [5]. Geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalarda üriner sitolojinin duyarlılığı %11-85 arasında değişmekte iken, özgüllüğü %99'lara ulaşmaktadır [1-3,5,7,8]. Genel olarak birçok çalışma gözden geçirildiğinde, %35-85 arasında

değişen sensitivite oranları, buna karşın %90-95 arasında değişen spesifite oranları verilmektedir [1,2].

Çalışmamızın amacı, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Temmuz 2007- Ocak 2010 tarihleri arasında başvuran ve herhangi bir sebeple idrar sitolojisi alınan hastalarda idrar sitolojilerinin histolojik tanıları ile karşılaştırılması ve sitolojik tanıların istatistiksel doğruluk oranlarının saptanmasıdır.

Gereç ve yöntem

Temmuz 2007- Ocak 2010 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenen üriner sitoloji örnekleri çalışma grubuna alınmıştır.

Patoloji laboratuvarına gönderilen idrar sitolojisi örnekleri bekletilmeden 2000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek, dipte oluşan çökeltiden yayma preparatlar hazırlandı. Hazırlanan yayma preparatlar, Papanicolaou (PAP) boyama yöntemi ile boyandı. Boyalı preparatlar ışık mikroskopunda taranarak, deneyimli patoloji uzmanları tarafından sitopatolojik tanıları verildi.

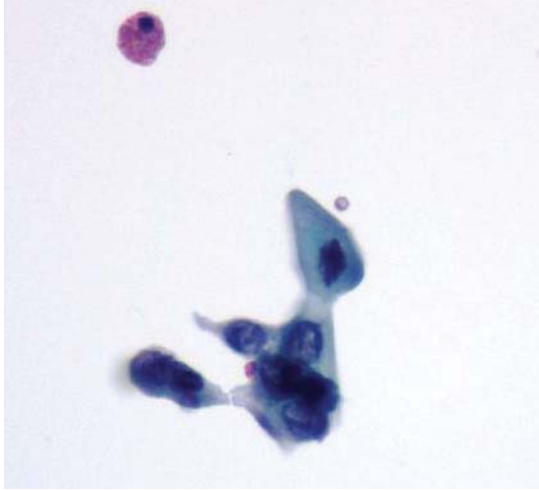
Tanı için yeterli hücre içermeyen, %50 etil alkole fiske edilmeden gönderilen, yoğun enflamatuvar hücre nedeniyle sitolojik olarak değerlendirilemeyen ve sitolojik tanısı şüpheli olan materyaller çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma grubuna alınan sonuçlardan "malign sitoloji" tanısı alanlar "pozitif" ve "benign sitoloji" tanısı alanlar "negatif" olarak kabul edilmiştir. Daha sonra bu materyallere ait biyopsilerin histopatolojik tanılarına patoloji raporlarından ulaşılmıştır. Hem sitolojik hem de histopatolojik olarak "malign" tanısı alanlar "doğru pozitif"; hem sitolojik hem de histopatolojik olarak "benign" tanısı alanlar "doğru negatif"; sitolojik olarak "benign" ve histopatolojik olarak "malign" tanısı alanlar "yanlış negatif"; sitolojik olarak "malign" ve histopatolojik olarak "benign" tanısı alanlar "yanlış pozitif" olarak değerlendirildi. Sitolojik tanıların histopatolojik tanılarla istatistiksel analizi sensitivite, spesifite, doğruluk, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer yer aldığı "araştırmada hız içeren kavramlar" kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular

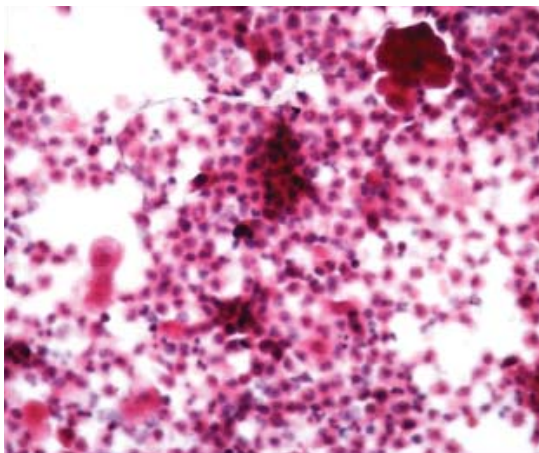
Temmuz 2007-Ocak 2010 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenen ve farklı klinik semptomlara sahip hastalara ait 272 adet üriner sitoloji örneği çalışmada yer aldı. Bu

hastalardan 157'sine ait biyopsi materyalinin mevcut olduğu patoloji raporlarından saptandı. 115 üriner sitoloji örneğinin biyopsi sonucuna ulaşamadığı için, çalışma grubundan çıkarıldı. 157 adet idrar sitolojisi örneğinin 133 adedi mesane yıkama sıvısı şeklinde, 24 adedi ise spontan idrar sitolojisi şeklindeydi. Çalışmada yer alan 4 olgunun yaş bilgisine ulaşamadı. Diğer olguların yaş aralığı 24 -87 yıl (ortalama $60,63 \pm 12,38$) arasında idi. Olguların 116'sı (%73,9) erkek, 41'i (%26,1) kadın idi.

157 üriner sitoloji örneğinin 136 tanesine (%86,6) benign sitoloji (Resim 1) ve 21 tanesine (%13,4) malign sitoloji (Resim 2) tanısı verildiği saptandı. Sitolojik tanı sonrası biyopsisi alınan ve histopatolojik inceleme yapılan toplam 157 olguya ait sonuçlar, sitolojik verilerle karşılaştırılmalı değerlendirildi (Tablo 1).



Resim 1. Biyopsi tanısı ürotelyal karsinom olarak raporlanan benign sitoloji olgusu (PAP, X400).

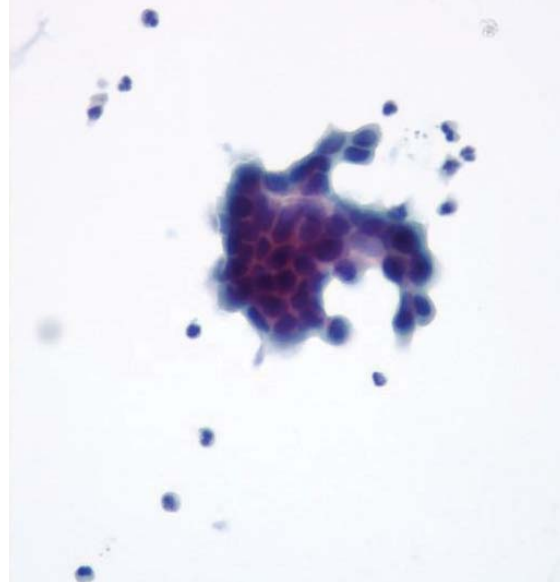


Resim 2. Biyopsi tanısı ürotelyal karsinom olarak raporlanan malign sitoloji olgusu (PAP, X400).

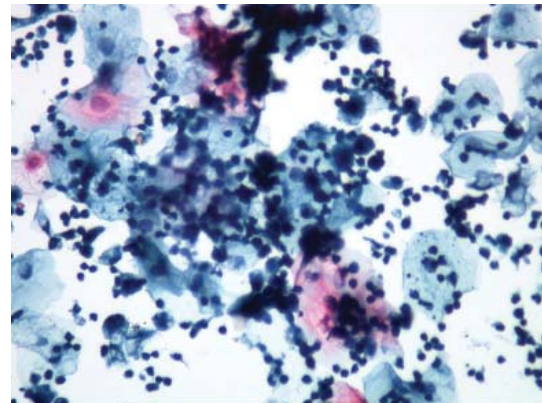
Tablo 1. İdrar sitolojilerinin biyopsilerle karşılaştırılması

Sitolojik tanı	Histopatolojik tanı		Toplam
	Benign	Malign	
Benign	114	22	136
Malign	2	19	21
Toplam	116	41	157

Benign sitoloji olarak rapor edilen 136 olgunun 114'ünün histopatolojik olarak benign, (Resim 3) 22'sinin ise malign (Resim 4) tanısı aldığı tespit edildi. Buna karşın malign sitoloji olarak rapor edilen 21 olgunun 2'si histopatolojik olarak benign, 19'u malign tanısı almıştır (Tablo 2). Bu sonuçlara göre yapılan istatistiksel değerlendirmede üriner sitoloji örnekleri için sensitivite %46,3; spesifite %98,2; doğruluk oranı %84,7; pozitif prediktif değer %90,4; negatif prediktif değer %83,8 olarak bulunmuştur.



Resim 3. Biyopsi tanısı benign olarak raporlanan benign sitoloji olgusu (PAP, X400).



Resim 4. Biyopsi tanısı benign olarak raporlanan malign sitoloji olgusu (PAP, X400)

Tablo 2. Sitolojik incelemesi yapılan 157 olgunun histopatolojik olarak değerlendirilmesi

Değerlendirme Sonucu	Sayı	Yüzde (%)
Doğru Pozitif	19	%12,1
Yanlış Negatif	22	%14
Toplam malign olgu	41	%26,1
Doğru Negatif	114	%72,6
Yanlış Pozitif	2	%1,3
Toplam benign olgu	116	%73,9

Çalışmamızda yer alan 157 adet idrar sitolojisi örneklerinden 25'inde biyopsi tanısı yüksek dereceli ürotelyal karsinom olup, bu grupta sensitivite %60 olarak bulunmuştur. 12 adet düşük dereceli ürotelyal karsinom tanısına sahip grupta ise sensitivite, %8,3 olarak bulunmuştur.

Tartışma

İdrarla spontan olarak düşen kanser hücrelerinin PAP tekniği ile boyanıp ışık mikroskobu ile incelenmesi oldukça özgün, ucuz, kolay uygulanabilen, non-invaziv bir tekniktir [2,5,9]. Bu yöntemin sensitivitesi yüksek dereceli karsinomlarda ve in situ karsinomlarda yüksek, düşük dereceli karsinomlarda ve ülsere tümörlerde düşüktür [3,8,9]. Mesane karsinomlarını belirlemede idrar sitolojilerinin güvenilirliği birçok faktöre bağlıdır. Bu faktörler, tümörün büyüklüğü, sayısı, derecesi yanısıra normal değişici epitelin kompleks yapısının tam bilinmemesi; örneğin kalitesi ve hazırlama metodu; kateter uygulanması, polyoma virüs enfeksiyonları, immünoterapi, kemoterapi, radyoterapi gibi uygulanan tedaviler ile önceden uygulanan cerrahi girişimler ve taş öyküsünü içeren gerekli klinik bilginin verilmesi ve inceleme yapan kişinin deneyim ve tecrübesini içermektedir. Bu durumlarda malignite ile karışabilen hücreler görülebileceği için bunlar hakkında klinik bilginin patoloğa bildirilmesi yanlış tanıların azaltılması için oldukça önemlidir [2,3,10].

Literatürde idrar sitolojisinde sensitivite oranları Lewis ve ark.'larının [11] serisinde %76, Bayer-Boon ve ark.'larının [12] serisinde %66, Badalament ve ark.'larının [13] serisinde %64, Canöz ve ark.'larının [3] serisinde %71, Kandemir ve ark.'larının [5] serisinde %53 olarak bulunmuştur. Spesifite oranları Canöz ve ark.'larının [3] çalışmasında %100, Kandemir ve ark.'larının [5] çalışmasında %97 olarak bulunmuştur. Duyarlılık oranları Canöz ve ark.'larının [3] serisinde %73, Kandemir

ve ark.'larının [5] serisinde %87,5 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda üriner sitolojik tanımlar için sensitivite %46,3; spesifite %98,2; doğruluk oranı %84,7; pozitif prediktif değer %90,4 ve negatif prediktif değeri %83,8 olarak saptanmıştır. Literatürdeki bu araştırma sonuçlarıyla karşılaştırdığımızda çalışmamızda elde ettiğimiz sensitivite değerimiz, literatüre göre biraz düşük iken; spesifite değerimiz, literatür ile uyumludur.

Literatürde üriner sitolojide yanlış pozitif sonuç oranları %1-12 arasında değişmektedir. Bunun nedenleri ise, ürotelyal atipi, inflamasyon, radyoterapi, kemoterapiye bağlı değişiklikler, taş, sitotoksik ilaçlar, daha önce kateterizasyon uygulanması olabilir [1,5]. Ayrıca sistoskopide gözden kaçan, biyopsi ile örneklenemeyen mesane lezyonları ve mesane dışı bir alandan kaynaklanan, idrara dökülen başka malignite de yanlış pozitiflik nedeni olabilir. Bu yüzden sitolojik tanının malign olması, sistoskopi ve biyopsi ile malign tümör saptanmaması, her zaman yanlış pozitiflik olarak yorumlanmamalıdır. Yanlış pozitifliğin önlenmesinde klinisyenin patoloğu bu durumlarda bilgilendirmesi oldukça önemlidir [5]. Çalışmamızda 2 olgu, sitolojik olarak yanlış pozitif saptandı. Bizim çalışmamızda yanlış pozitif tanı oranımız %1,3 olup literatürle oldukça uyumludur.

Çalışmamızda 22 adet yanlış negatif sitoloji bulunmuştur. Bunlardan 11'i (%50) düşük dereceli ürotelyal karsinom, 10'u (%45,5) yüksek dereceli ürotelyal karsinom tanısı almıştır. 1 olgunun da patoloji raporunda histolojik derecesi ile ilgili veriye ulaşılamadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. Yanlış negatif sonuçlarımızın nedeni alınan materyalin hemen fiksatife koyulmaması, laboratuvarımızda preparat hazırlama sürecinde yayma hataları ve idrar sitolojisinin düşük dereceli karsinomlarda sensitivitesinin düşük olması olabilir [3,5]. Bu nedenle klinikten gönderilen idrar örneklerinin eşit hacimde %50 etil alkol ile karıştırılıp ve yeterli klinik bilgi ile gönderilmesi sonuçların daha güvenilir olmasında patoloğa yarar sağlayacaktır.

Mesane yıkama sıvısı ile yapılan sitolojiler direkt idrar sitolojisine göre bazı avantajlara sahiptir. Mesane yıkama sıvısı daha fazla hücre içermekte, hücre ayrıntılarını daha iyi korumakta, belirli bir bölgeden örnek elde edilmektedir. Ayrıca mesane yıkama sıvısında, idrar örneğindeki deri ve vajinal kontaminasyon riski yoktur [1,5]. Literatürde mesane yıkama sıvısı ve miksiyon sitolojilerinin sensitiviteyi arasında fark olmadığı belirtilmiştir [1]. Bizim

çalışmamızda 133 hastanın mesane yıkama sıvısı, 24 hastanın idrar sitolojisi incelenmiştir. Çalışma grubunun büyük bir çoğunluğunu mesane yıkama sıvısı oluşturduğu ve olgu sayısı kısıtlı olduğu için karşılaştırma yapılamamıştır.

Çeşitli çalışmalarda yüksek dereceli ürotelyal karsinom tanılı olguların idrar sitolojileri için sensitivite oranları %85-100, düşük dereceli ürotelyal karsinom tanılı olguların idrar sitolojileri için bu oran %45-75 arasındadır [2]. Düşük dereceli ürotelyal karsinomlarda dökülen hücre sayısının az olması ve çoğu olguda sitolojik atipinin belirgin olmaması, sitolojik tanıyı zorlaştıran ve sensitiviteyi düşüren faktörlerdir [5]. Çalışmamızda yer alan 157 adet idrar sitolojisi örneklerinden 25'inde biyopsi tanısı yüksek dereceli ürotelyal karsinom olup, bu grupta sensitivite %60 olarak bulunmuştur. 12 adet düşük dereceli ürotelyal karsinom tanısına sahip grupta ise sensitivite, %8,3 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki olgu sayısının düşük olması yanı sıra, sitolojik olarak yanlış negatif tanılarımızın yüksek sayıda olması, sonuçlarımızın literatüre göre düşük değerlerde bulmamıza sebep olmuştur.

Sonuç olarak, üriner sistem malignitelerinin tanı ve takibinde sitolojik inceleme, non-invaziv ve ucuz olması açısından oldukça değerli bir tanı yöntemidir. Karsinomlarda hızlı tanı, hastaların erken tedaviye başlaması için önemlidir. Bununla beraber idrar sitolojileri, yüksek dereceli ürotelyal karsinomların tanı ve takibinde güvenle kullanılabilirken, düşük dereceli ürotelyal karsinomlarda ise bu yöntemlerin sensitivitesinin az olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Sitolojik bulgularda daha doğru sonuçlar elde etmek, ürolog ve patoloğun ekip çalışması ile mümkündür. Ayrıca doğru teknik ve yöntemlerin uygulanmasının yanı sıra, bu konuda deneyimli patoloji uzmanları tarafından değerlendirilmesi, idrar sitolojilerinin doğruluğunu ve yaygın kullanımını artıracaktır.

Teşekkür

Çalışmada yer alan olgulara ait preparatların ve raporların elde edilmesinde yardımcı olan Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvar teknisyenlerine ve sekreterlerine teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Şahinli S, Göğüş Ç, Göğüş O. Mesane tümörlerinde tümör belirleyicileri. Ankara Üniversitesi Mecmuası 2003;56:171-178.
2. Oğuztüzün S, Kılıç M, Atay M ve ark. Üriner şikâyeti olan hastalarda idrar sitopatolojisi ile mesane kanseri araştırılması. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi 2009;66:169-176.
3. Canöz Ö, Soyuer I, Öztürk F, Deniz K. İdrar sitolojilerinin istatistiksel analizi ve histolojik tanılarla karşılaştırılması. Erciyes Med J 2002;24:164-6.
4. Bastacky S, Ibrahim S, Wilczynski SP, Murphy W. The accuracy of urinary cytology in daily practice. Cancer 1999;87:118-128.
5. Kandemir NO, Bektaş S, Barut F ve ark. Üriner sistem malignitelerinde sitolojinin tanısai önemi. Türk Onkoloji Dergisi 2010;25:49-56.
6. Ekici S. Mesane kanseri takibinde sistoskopi aralıkları nasıl veya kimlerde uzatılabilir? Üroonkoloji Bülteni 2009;2:3-8.
7. Kern W. Urinary tract. In: Bibbo M, ed. Comprehensive cytopathology. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997;445-492.
8. Mc Kee G, Trott P. Urinary tract cytology. In: Gray W, ed. Diagnostic cytopathology. 1st ed. New York: Churchill Livingstone, 1995;468-475.
9. Koss LG. Tumors of the urinary tract and prostate. In: Koss LG ed. Diagnostic Cytology and its histopathologic bases. Philadelphia: JB Lippincott, 5th ed. 2005:810-816.
10. 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;37:163-169.
11. Lewis RW, Jackson AC Jr, Murphy WM, Leblanc GA, Meehan WL. Cytology in the diagnosis and follow up of transitional cell carcinoma of the urothelium: a review with a case series. Urol 1976;116:43-6.
12. Bayer-Boon ME, Voogt HJ, De Velde EA, et al. The efficacy of urinary cytology in the detection of urothelial tumors. Urol Res 1978;6:3-12.
13. Badalemet RA, Hermansen DK, Kimmel M et al. The sensitivity of bladder wash flowcytometry, bladder wash cytology and voided cytology in the detection of bladder carcinoma. Cancer 1987;59:2078-2085.