

Gastrointestinal Sistem Lezyonlarının Tanısında Sitolojinin Yeri

Dr. Ömer Yerci*, Dr. Selim Gürel**, Dr. Gülaydan Filiz*, Dr. Şaduman Balaban Adım*, Dr. Yusuf Karaaslan**, Dr. Enver Dolar**, Dr. Ediz Dalkılıç***

ÖZET

Gastrointestinal sistem lezyonlarında endoskopik biyopsilerle, fırça ve imprint sitolojisi sık olarak kullanılmaktadır. Çalışmada 1997-1998 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Anabilim Dalında endoskopik görüntüleme yöntemleri uygulanan 162 hastanın sitolojik ve histolojik materyallerinden elde edilen tanımlar karşılaştırıldı. Gastrointestinal sistem lezyonlarının tanısında sitolojinin yeri araştırıldı.

Olguların 114'ü erkek, 48'i kadındı. En genci 20, en yaşlısı 85 yaşında idi. Materyallerin 38'i özofagustan, 93'ü mideden, 31'i kolon-rektumdan gönderilmişti. Sitolojik olarak 77 olgu malign, 10'u kuşku, 75'i benign değerlendirilmiştir.

Çalışmadaki olguların benign ve malign lezyonlar olarak ayrımında; gerçek pozitif 76, gerçek negatif 85, bir olgu yanlış pozitif idi. Yanlış pozitif olguya sitolojik olarak "malign", histolojik olarak "orta derecede displazili tubuler adenoma" tanısı verilmişti. Yanlış negatif olgu yoktu. Bu verilerle malignite prevalansı % 46 iken, sensitivite % 100, spesifite % 98.8, yanlış pozitiflik oranı % 1, pozitif prediktivite % 98, negatif prediktivite % 100, güvenilirlik % 99.3 olarak tespit edildi.

Anahtar Kelimeler : Gastrointestinal sistem, sitoloji, endoskopi

GİRİŞ

Gastrointestinal sistem lezyonlarının tanısında fırça ve imprint sitolojisi oldukça sık olarak kullanılan değerli bir yöntemdir. Özellikle fırça sürüntü materyalleri endoskopik biyopsinin teknik olarak güç olduğu olgularda yardımcı olmaktadır. Sitoloji materyalleri biyopsi ile kombine edildiğinde tanının güvenilirliği % 95-100'lere dek yükselmektedir (1-3).

Sitolojik çalışmalarda; infiltratif ve stenotik lezyonlar, nekrotik yüzeyli malign olgular, lenfoma yada sarkoma gibi submukozal tümörler yanlış negatiflik oranını artırmaktadır (4,5). Bununla birlikte yeni örneklemme tekniklerinin uygulanması ile tanılal alan genişleyerek güvenilirlik oranı artmaktadır.

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Bursa

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji AD, Bursa

*** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji AD, Bursa

SUMMARY

The role of cytology in gastrointestinal system lesions

Endoscopic biopsies, brush and imprint cytology are very commonly used in the lesions of gastrointestinal system. In this study, the diagnosis issued on cytological and histological materials from 162 patients were compared between 1997-1998 in Uludağ University Medical School Gastroenterology Department. The role of cytology was investigated in the diagnosis of gastrointestinal system lesions.

114 of the cases were male and 45 were female. The ages ranged between 20 and 85. Thirtyeight of 149 materials were obtained from esophagus, 93 were stomach, 31 were colon-rectum. Cytological diagnosis were malignant in 77 cases, suspicious in 10 and benign in 75.

In this study, when the lesions were classified as benign and malignant, 76 cases were true positive and 85 were true negative, and one case was false positive. The false positive case was given "malignant" diagnosis cytologically, and histological examination revealed "tubular adenoma with moderate dysplasia". There were no false negative cases.

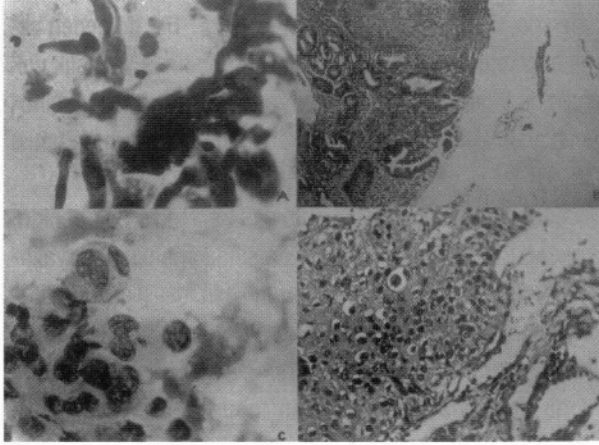
These data revealed prevalence of malignancy rate of 46 %, 100 % sensitivity, 98.8 specificity, 1 % of negative predictive value, 98 % positive predictivity and 100 % negative predictivity, 99.3 % accuracy rate.

Key words: Gastrointestinal system, cytology, endoscopy.

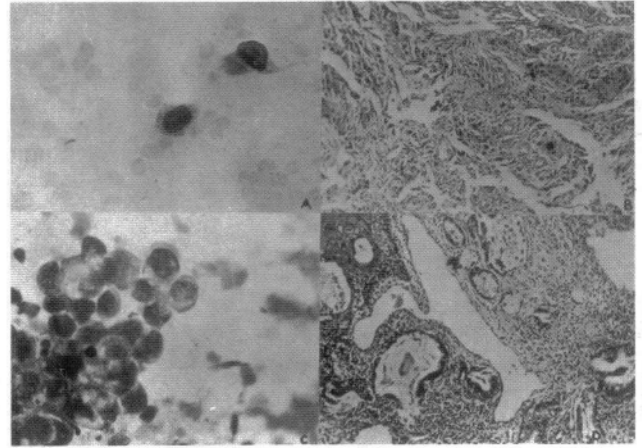
Fırça sitolojisi ve biyopsi ile alınan örneklerden dokundurma yoluyla elde edilen imprint materyaller ile ince iğne aspirasyon biyopsileri (İİAB) bu olgulara uygulanabilen sitolojik teknikler arasındadır. Üst gastrointestinal kanalın aksine kolonda fırça sitolojisi yaygın olarak kullanılmamaktadır (6). Sitolojik çalışmalar; palpasyonla veya görüntüleme teknikleri ile tespit edilebilen tümörlerin kesin tanısında basit ve güvenilir metodlar olarak gündeme gelmektedir (6-8).

GEREÇ VE YÖNTEM

1997-1998 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji bilim dalında endoskopik görüntüleme tekniği (Özofagoskopi, gastroskopi, kolonoskopi ve rektoskopi) uygulanan ve gastrointestinal malignite şüphesi



Resim 1: 1A- Barrett's özofagusta sitolojik materyaldeki kolumnar epitel hücreleri (x400, May Grünwald Giemsa)
1B- Barrett's özofagus olgusunda histolojik görünüm (x200 Hematoksilen-eozin)
1C- Özofagus fırça materyalinde displazik hücreler (x400, MGG)
1D- Aynı olguda histolojik görünüm (x400, HE)



Resim 2: 2A- Özofagus fırça materyalinde yassı epitel hücreli karsinomada tümör hücreleri (x400, MGG)
2B- Aynı olguda histolojik görünüm (x200, HE)
2C- Özofagus fırça materyalinde adenokarsinomada tümör hücreleri (x400, MGG)
2D- Aynı olguda histolojik görünüm (x400, HE)

Sitolojik Tanı	Sayı	Histolojik Tanı (1. biyopsi)	2. biyopsi	Sayı
Benign				
Epitel hücreleri	7	Mukoza Doku		7
Özofajit	6	Özofajit		6
Barrett's Özofagus	4	Barrett's Özofagus		4
Ülserasyon	1	Ülserasyon		1
Kuşku				
Displazi	7	Displazi		7
Malign				
Yassı Epitel Hücreli Karsinoma	9	Yassı Epitel Hücreli Karsinoma	1	6
Adenokarsinoma	5	Adenokarsinoma		7
Toplam	38			38

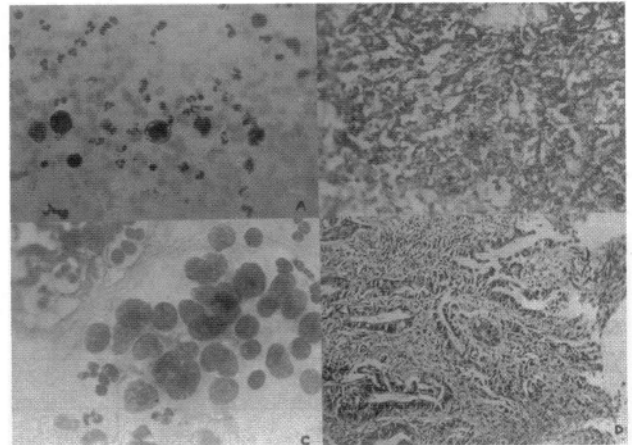
Tablo 1 : Özofagustan alınan materyallerin tanıları karşılaştırılması

olan 149 hasta çalışma grubuna alındı. Tüm hastalardan endoskopik doku biyopsisi ve fırça materyalleri alındı. Biyopsi ve sitoloji materyalleri endoskopi sırasında direk lezyon alanlarından elde edildi. Her olguda, fırçalamadan hemen sonra iki adet yayma preparat hazırlandı. Ayrıca biyopsi materyalleri her yönde lama dokundurularak imprint preparatlar hazırlandı. Havada kurutulan preparatlar, May Grünwald-Giemsa boyası ile boyandı. Biyopsi materyalleri % 10'luk formaldehit ile tespit edildi. Rutin takiplerden sonra 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak hematoksilen-eozin ile boyandı. Patoloji laboratuvarında ışık mikroskopu ile rutin olarak değerlendirildi.

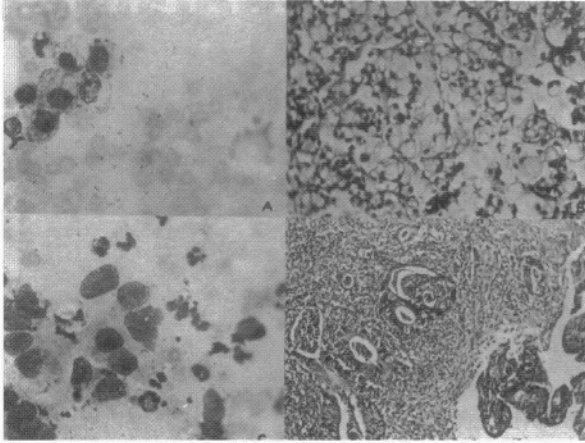
Sitoloji örnekleri aynı sitolog tarafından, biyopsi materyallerinin tanısından bağımsız olarak değerlendirildi. Biyopsi örnekleri farklı patolojiler tarafından değerlendirildi.

BULGULAR

Olguların 114'ü erkek, 48'i kadın idi. Hasta yaşları 20-85 arasında değişmekte idi. Materyaller alındıkları yere göre; özofagus, mide, kolon-rektum olarak üç kategoride değer-



Resim 3 : 3A- Mide nonhodgkin büyük hücreli lenfomada sitolojik görünüm (x 400, MGG)
3B- Aynı olguda histoloji materyalindeki LCA pozitifliği (x400, LSAB) 3C- Mide fırça materyalinde adenokarsinomaya ait sitoloji (x400, MGG)
3D- Aynı olguda histolojik görünüm (x400, HE)



Resim 4 : 4A- Rektum fırça materyalinde taşlı yüzük hücreli karsinomada tümör hücreleri (x400 - MGG)
4B- Aynı olguda histolojik görünüm (x400 - HE)
4C- Kolon fırça materyalinde adenokarsinoma (x400 - MGG)
4D- Aynı olgunun histolojik görünümü (x200 - HE)

lendirildi. Tablo 1, 2 ve 3'de 162 materyalin alındıkları bölgeye göre dağılımı ile histolojik ve sitolojik tanıları gösterilmektedir. Tablo 4'te sitolojik ve histolojik tanıları farklı olan olguların dökümü verilmiştir. Olguların sitolojik ve histolojik görünimleri Resim1-4'de sunulmuştur.

Özofagustan alınan materyallerin histolojik tanıların 17'si benign, 7'si kuşkulu, 14'ü malign idi. Bu bölgeden alınan materyallerin benign ve malign ayrımında yanlışlık yok iken spesifik tanıda sitolojik olarak yassı epitel hücreli karsinoma tanısı alan iki hasta histolojik olarak adenokarsinoma tanısı almıştır.

Mideden alınan materyalin histolojik tanıların 51'i benign, biri kuşkulu, 40'ı malign idi. Bunlar arasında sitoloji materyalin-den malign tanısı alan bir olguya frozen kesit çalışılarak subtotal gastrektomi uygulandı. Frozen kesitlerde "tanı parafin kesitlerden sonra verilecektir" denildi. Parafin kesitlerden sonra olgu "orta derecede displazi içeren tübüler adenoma" olarak rapor edildi.

Ayrıca malign mide materyallerinden sitolojik olarak adenokarsinoma tanısı alan üç olgu taşlı yüzük hücreli karsinoma, taşlı yüzük hücreli karsinoma tanısı alan bir olgu ise adeno karsinoma tanısı almıştır.

Benign mide materyallerinde sitolojik olarak peptik ülser tanısı alan bir olguya histolojik olarak xantelesma tanısı verilmiştir.

Kolon ve rektumdan alınan örneklerde benign ve malign ayrımı ile spesifik tanıda hata olmamıştır.

Çalışmadaki olgularda bu verilerle malignite prevalansı % 46 iken, sensitivite % 100, spesifite % 98,8, yanlış pozitiflik

Sitolojik Tanı	Sayı	Histolojik Tanı	Sayı
Benign			
Epitel hücreleri	19	Mukozal doku	19
Gastritis	21	Gastritis	21
Peptik ülser	11	Peptik ülser	10
		Xantelesma	1
Kuşkulu			
		Orta derecede displazili tubuler adenoma	1
Malign			
Lenfoma	3	Lenfoma	3
Adenokarsinoma	33	Adenokarsinoma	30
Taşlı yüzük hücreli karsinoma	5	Taşlı yüzük hücreli karsinoma	7
Toplam	92		92

Tablo 2 : Mideden alınan materyallerin tanıların karşılaştırılması

Gastrointestinal Sistem Lezyonlarının Tanısında Sitolojinin Yeri

Sitolojik Tanı	Sayı	Histolojik Tanı (1.biyopsi)	2.biyopsi	Sayı
Benign				
Epitel hücreleri	4	Mukozal doku		4
Non spesifik proktitis	2	Nonspesifik proktitis		2
Kuşkulu				
Displazi	3	Orta derecede displazili tübulo-villöz adenoma		3
Malign				
Taşlı yüzük hücreli karsinoma	1	Taşlı yüzük hücreli karsinoma		1
Adenokarsinoma	21	Adenokarsinoma	1	20
Toplam	31			31

Tablo 3 : Kolon-rektumdan alınan materyallerin tanıların karşılaştırılması

Bölge	Sitolojik tanı	Olgu sayısı	Histolojik Tanı	Olgu sayısı
Malign				
Özofagus	Yassı epitel hücreli Ca	2	Adenokarsinoma	2
Mide	Malign (adeno karsinoma)	1	Orta derecede displazili tübüler adenoma	1
Mide	Adenokarsinoma	3	Taşlı yüzük hücreli karsinoma	3
Mide	Taşlı yüzük hücreli karsinoma	1	Adenokarsinoma	1
Benign				
Mide	Peptik ülser	1	Xantelesma	1
Toplam		8		8

Tablo 4 : Sitolojik ve histolojik tanıları farklı olan olgular

oranı % 1, pozitif prediktivite %98, negatif prediktivite % 100, güvenilirlik % 99.3 olarak tespit edildi.

TARTIŞMA

Endoskopik biyopsi ve fırça sitolojisi gastrointestinal sistemin malign lezyonlarının tanısında ensık kullanılan iki tekniktir (9-12). Fırça materyali kullanımı son yıllarda hızla artmaktadır. Basit, inanılır ve hızlı bir metod olması nedeni ile morfolojik tanının elde edilmesinde uygulanmaktadır. Endoskopi kullanılarak yapılan fırça ve ince iğne aspirasyon sitolojileri aynı zamanda bronkopulmoner ve özofagogastrik

kanserlerin tanısında da kullanılmaktadır (13-16).

Fırça materyalleri lezyonu direkt görerek, minimal mukozal travma ile yeterli ve geniş bir alandan çok sayıda mukozal örneklerin alınabileceği değerli tanı yöntemleridir. Olgularda birden fazla tekniğin birlikte kullanılmasının güvenilirlik oranını % 95'lere dek arttırdığı kabul edilen bir gerçektir (2,3). Biyopsi örneklerinden elde edilen materyallerden hazırlanan imprint preparatların incelenmesi bu yöntemlerden biridir. Imprint materyali, biyopsi materyalinden her yönde lama dokundurularak hazırlandığından, doku örneğinin bir histolojik kesit yüzeyinde görebileceğimizden daha çok alanı sitolojik

olarak değerlendirebilmemizi sağlar (17).

Bir çok araştırmacı gastrointestinal sistem lezyonlarında sitolojinin sensitiv bir teknik olduğunu ve biyopsi ile kombinasyonunun; malign olgularda endoskopik tanının yükselmesine olanak sağladığını belirtmişlerdir. Qizilbash ve arkadaşlarının 250 hastadan oluşan çalışmalarında üst gastrointestinal sistemde 44 malignite saptanmıştır. Çalışmada malign olguların tanısında fırça sitolojisi ile doğruluk % 88.6, multipl mukozal biyopsiler ile % 93.2 olarak bulunmuş; bu tekniklerin kombine kullanılması ile oran % 95.4'e yükselmiştir (16). Moreno ve arkadaşları ise 593 hastadan oluşan çalışmalarında farklı gastrik lezyonlarda uygulanan sitoloji, endoskopik tanı ve biyopsi karşılaştırması yapmışlardır. Çalışmada 194 olgudan oluşan mide malignensilerinde doğruluk oranları sitoloji için % 90.7, endoskopik doğru tanı % 88, biyopsi ise % 78.9 iken üç tekniğin kombinasyonunda % 95.4 olarak bulunmuştur (18).

Sitoloji ve biyopsi kombinasyonunun malign olgularda doğruluk oranını yükselttiğini gösteren bir çalışmada Cusso ve arkadaşlarının 903 mide kanserini içeren 4772 olgulu çalışmadır. Bu çalışmada sitolojinin sensitivitesi % 86.9, biyopsilerde % 92.3, kombinasyonun ise % 98.1 olarak rapor edilmiştir (19). Dr. Soyuer ve arkadaşlarının 130 hastaya ait endoskopik biyopsi ve imprint örneklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarında sitolojik sensitivite % 96, spesifite % 100; biyopsilerde sensitivite % 87, spesifite % 100; kombinasyonda ise sensitivite % 100 olarak bildirilmiştir (20). Bizim serimizde de bu görüşler doğrulanmıştır. Olgularımızdan biri sitolojik olarak yanlış pozitif tanı almış ancak aynı olgu histolojik olarak pre-malign lezyonlardan "orta derecede displazili tübüler adenoma" olarak tanımlanmıştır.

Özofagustan alınan materyallerde malignite tanısında yanlışlık yok iken sitolojik olarak "yassı epitel hücreli karsinoma" tanısı alan iki hasta histolojik olarak "adenokarsinoma" tanısı almıştır. Mideden alınan materyallerde sitolojik olarak "adenokarsinoma" tanısı alan üç olgu, "taşlı yüzük hücreli karsinoma", "taşlı yüzük hücreli karsinoma" tanısı alan bir olgu ise "adenokarsinoma" olarak rapor edilmiştir. Sitolojik olarak "peptik ülser" tanısı alan bir olguya histolojik olarak "xan-

telezma" tanısı verilmiştir. Kolon ve rektumdan alınan örneklerde benign ve malign ayrımı ile spesifik tanıda hata olmamıştır.

Endoskopik biyopsilerde yanlış negatif sonuçlar nekrotik materyalle kaplanmış ülseratif tümörlerde ve submukozal gelişim gösterenlerde daha sık gözlenmektedir. Qizilbash ve arkadaşlarının çalışmalarında fırça sitolojisinde de yanlış negatifliğin büyük tümörlerdeki nekrotik yüzeye ve tümör lokalizasyonuna bağlı olarak görüldüğü vurgulanmıştır (16). Fırça sitolojileri obstrüktif lezyonlarda ve infiltratif tümörlerde; endoskopun pasajının engellendiği alanlarda tanı sahasını arttırmaktadır (21). Ancak biyopsi ve fırça sitolojisinin yetersiz kaldığı olgularda (submukozal yerleşim, infiltratif tümör ve yüzeyde geniş nekroz alanları içeren ülseronekrotik tümör) endoskopik ince iğne aspirasyon sitolojisi kullanılabilecek yöntem olarak önerilmektedir. Zargar ve arkadaşları özofagus, mide, kolon ve rektum yerleşimli 265 malign olgudan oluşan çalışmalarında aspirasyon sitolojisi için doğruluk oranı % 94, fırça sitolojisi için % 84.9 ve biyopsi için % 87.2 olarak bildirmişlerdir (6). Olgularımızda yetersiz materyal ve/veya yanlış negatiflik olmamıştır.

Sitolojik çalışmalar benign lezyonlarda kısıtlı olarak kullanılabilmektedir. Örneğin soliter rektal ülser sendromu malign oluşumlarla sık olarak karışmaktadır. Biyopsi ile fırça yada ince iğne aspirasyon sitolojisinin birlikte kullanılması yanlış pozitif tanı oranını düşürecektir.

Sitolojik teknikler polipoid lezyonlarda daha çok tercih edilmektedir. Ancak polipoid lezyonun sap kısmı ile mukoza ilişkisi gösterilemediğinden, ileri derecede displazi gösteren adenomatöz poliplerde yanlış pozitif, mukozaya invaze olmuş ancak hücresel atipi orta derecede olan polipoid lezyon yanlış negatif olarak değerlendirilebilmektedir.

Sonuç olarak gastrointestinal sistem lezyonlarında fırça ve imprint sitolojisi çabuk, basit, güvenilir ve tanıda doğruluk oranını % 100'lere yükselten metodlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Deneyimli sitologlar tarafından değerlendirildiğinde endoskopik çalışmalarda biyopsi ve sitoloji materyallerinin birlikte değerlendirilmesinin vazgeçilmez bir önkoşul olduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Halpern M, Gal R, Rath-Wolfson L, Koren R, Weil R, Avni A. Brush Cytology and Biopsy in the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Acta Cytol* 1997;41:628-632.
2. Witzel L, Holter F, Gretillat PA, Scheurer U, Keller M. Evaluation of specific value of endoscopic biopsies and brush cytology for malignancies of the oesophagus and stomach. *Gut* 1976; 17:375-377.
3. Jan GM, Dewani K, Koul V, Zargar SA. Role of brush cytology in GIT and biliary tract lesions. *Ind J Cancer* 1988; 25:22-28.
4. Qizilbash A, Castelli M, Kowalski M, Churly A. Endoscopic brush cytology and biopsy in the diagnosis of cancer of the upper gastrointestinal tract. *Acta Cytol* 1980; 24:313-318.
5. Young JA, Hughes HE. Three year trial of endoscopic cytology of the stomach and duodenum. *Gut* 1980; 21:241-246.
6. Zargar SA, Khuroo MS, Mahajan R, Jan GM, Dewani K, Koul V. Endoscopic fine needle aspiration cytology in the diagnosis of gastro-oesophageal and colorectal malignancies. *Gut* 1991; 32:745-748.
7. Bibbo M. Comprehensive cytopathology. In *Alimentary Tract (Esophagus, Stomach, Colon, Rectum)* Husain A.N.O; W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1991: p 409-430.
8. Atkinson FB. Atlas of diagnostic cytopathology. In *Gastrointestinal Cytology*, W.B Saunders Co, Philadelphia, 1992: p 283-316.
9. Kochhar R, Rajwanshi A, Dev Wig J, Gupta NM, Kesiezie V, Bhasin DK, Malik AK, Gupta SK, Mehta SK. Fine needle aspiration cytology of rectal masses. *Gut* 1990;31: 334-336.
10. Wiersema MJ, Hawes RH, Tao LC, Wiersema LM, Kopecky KK, Rex DK, Kumar S, Lehman GA. Endoscopic ultrasonography as an adjunct to fine needle aspiration cytology of the upper and lower gastrointestinal tract. *Gastrointest Endoscopy*, 1992;38:35-39.
11. Sudasna Na Ayudhya N, Luengrojanakul P, Suwanagool P. The advantages of upper gastrointestinal tract brush cytology. *J Med Assoc Thai* 1994; 77,7-11.
12. O'Donoghue JM, Horgan PG, O'Donohoe MK, Byrne J, O'Hanlon DM, McGuire M, Given HF. Adjunctive endoscopic brush cytology in the detection of upper gastrointestinal malignancy. *Acta Cytol* 1995;39:28-34.
13. Kochhar R, Gupta SK, Malik AK, Mehta. Endoscopic fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol* 1987;31:481-484.
14. Wang KP, Terry PB. Transbronchial needle aspiration biopsy in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Resp Dis* 1983; 127:344-347.
15. Das KM, Kochhar R, Gupta NM, Rajwanshi A, Suri S. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of carcinoma involving the intra-abdominal oesophagus. *Clin Radiol* 1992; 45: 185-186.
16. Qizilbash AH, Castelli M, Kowalski MA, Churly A. Endoscopic brush cytology and biopsy in the diagnosis of cancer of the upper gastrointestinal tract. *Acta Cytol* 1980; 24:313-318.
17. Röper C, Atay Z. Wertigkeit der Zytodiagnostik im oberen Gastrointestinaltrakt in bezug auf Malignität. *Verdauungskrankheiten Jahrgang* 1992; 10:167-171.
18. Moreno-Otero R, Martinez RA, Cantero J, Pajares JH. Exfoliative cytodagnosis of gastric adenocarcinoma. Comparison with biopsy and endoscopy. *Acta Cytol* 1983; 27:485-488.
19. Cusso X, Mones J, Ocano J, Mendez C, Vilardell F. Is endoscopic gastric cytology worthwhile? An evaluation of 903 cases of carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 336-339.
20. Soyuer I, Atahan Ş, Atasoy P, Ekinci C. Gastrointestinal kanal lezyonlarının tanısında endoskopik biyopsi ve imprint sitolojisi. *T J Gastroenterol* 1998;9:229-234.
21. Kobayashi S, Kasugai T. Brushing cytology for the diagnosis of gastric cancer involving the cardia or the lower esophagus. *Acta Cytol* 1970; 22; 155-157.