

# Pankreatik ve biliyer lezyonların değerlendirilmesinde endoskopik sitolojinin tanısal önemi

## The diagnostic significance of endoscopic cytology in evaluating pancreatic and biliary lesions

Nilüfer ONAK KANDEMİR<sup>1</sup>, Banu DOĞAN GÜN<sup>1</sup>, Sibel BEKTAŞ<sup>1</sup>, Figen BARUT<sup>1</sup>,  
Burak BAHADIR<sup>1</sup>, Gamze YURDAKAN<sup>1</sup>, Şükrü Oğuz ÖZDAMAR<sup>1</sup>, Gamze MOCAN KUZEY<sup>2</sup>

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji<sup>1</sup> ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji<sup>2</sup> Anabilim Dalı, ZONGULDAK

### ÖZET

Biliyer ve pankreatik duktus lezyonlarının değerlendirilmesinde sitolojik tekniklerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Çalışmamızda biliyer darlık oluşturan hastalıkların tanısında sitolojik inceleme yöntemlerinin katkısı, olgulara ait biyopsi tanıları ve klinik takip sonuçları ile birlikte değerlendirilerek sunulmuştur.

Bu çalışmada Ocak 2005-Aralık 2006 tarihleri arasında, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde endoskopik retrograt kolanjiyopankreatografi (ERCP) yapılan ve sitoloji örnekleri Patoloji Laboratuvarı'na gönderilen 22 olguya ait 20 biliyer fırçalama ve 2 eksfoliyatif safra sitolojisi materyali ve bu olgulardan 12'sine ait biyopsi materyalleri klinik takip sonuçları eşliğinde değerlendirilmiştir.

Sitolojik materyallerin 17'si 'benign', 3'ü 'malignite açısından şüpheli', 2'si 'malign' olarak tam almıştır. Biyopsisi bulunan 12 olgunun sitolojik ve histopatolojik tanıları karşılaştırıldığında; sitolojik olarak benign nitelikte tam verilen 10 olgudan 6'sında histopatolojik tam 'benign', 4'ünde 'malign' olarak rapor edilmiştir. Sitolojik olarak 'malignite şüphesi' tanısı alan 2 olguda histopatolojik tam 'malign'dir. Yalnızca sitolojik materyal elde edilebilen 10 olgunun sitolojik tanıları ve klinik takip sonuçları karşılaştırıldığında; sitolojik olarak 'benign' tam alan 7 olgudan 5'i klinik ve radyolojik olarak 'benign striktür' tanısı ile takip edilmiştir. Sitolojik olarak 'benign' tanısı alan 2 olgu, 'malignite şüphesi' tanısı alan 1 ve 'malign' tanısı alan 2 olgu pankreas karsinomu klinik tanısı ile Onkoloji Kliniği'ne yönlendirilmiştir.

ERCP eşliğinde yapılan sitolojik incelemeler invaziv olmayan ve tanısal açıdan değerli yöntemlerdir. Sitolojik olarak pozitif sonuçlar, biyopsi yapılmayan olgularda güvenle değerlendirilebilirse de negatif sonuçlar maligniteyi dışlamamaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Biliyer darlık, sitoloji, endoskopik fırça sitolojisi

### ABSTRACT

Cytology is a widely performed technique in evaluating biliary and pancreatic ductal lesions. The contribution of cytological methods to the diagnosis of the disorders causing biliary stricture, and biopsy diagnoses of the cases were evaluated together with clinical follow-up outcomes and the results presented in this study.

From January 2005 to December 2006, in Zonguldak Karaelmas University, Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, 20 biliary endoscopic brush cytology and 2 exfoliative cytology specimens from patients who underwent endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and also biopsy materials of these 12 cases were evaluated under the guidance of clinical follow-up results.

Seventeen of the cytologic materials were diagnosed as benign, while 3 of them were suspect malignant and 2 of them were malignant. When the histopathological and cytological diagnoses of these 12 cases were compared, 6 of the 10 cases with cytologically "benign" diagnoses were confirmed histopathologically, while the remaining 4 were re-diagnosed as malignant. Also cytologically established 2 suspect malignant cases were histopathologically re-diagnosed as malignant. When the clinical follow-up data and the cytological diagnosis of 10 cases were compared, 5 of the 7 benign cases were followed up as "benign stricture" according to clinical and radiologic findings. Cytologically 2 cases diagnosed as benign, 1 case with a diagnosis of suspect malignant and 2 malignant cases were referred to Oncology Clinics with the diagnosis of pancreatic carcinoma.

Cytologic examinations performed during ERCP are non-invasive and diagnostically valuable methods. Although assessments of positive cytology results can be reliable in non-biopsied cases, negative results should not exclude malignancy.

**Key words:** Biliary strictures, cytology, endoscopic brush cytology

**Yazışma adresi:** Yrd. Doç. Dr. Nilüfer Onak Kandemir, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, 67600, Kozlu, Zonguldak

## GİRİŞ

Ekstrahepatik safra yollarında tıkanıklığa neden olan benign ve malign lezyonların tanısında endobilyer sitolojik tanı yöntemleri yaygın olarak kullanılmakta, çoğu olguda sitolojik örnekler patolojik tanı için elde edilebilen tek materyal olmaktadır. Sitolojik teknikler, malign olgularda daha ileri tanı yöntemlerinin gerekliliğini ortadan kaldırarak palyatif tedaviye olanak sağlarken, benign lezyonlarda gereksiz cerrahi girişimleri engellemektedir. Bu yöntemler arasında en sık kullanılanlar ERCP eşliğinde yapılan eksfoliyatif safra sitolojisi, endobilyer yıkama ve fırça preparatları ve görüntüleme yöntemleri eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon sitolojisidir. Ekstrahepatik safra yolları neoplazilerinin tanısında sitolojik yöntemlerin sensitivitesi yaklaşık %50 iken spesifitesi %100'lere yaklaşmaktadır. Lezyonun lokalizasyonuna ve niteliğine uygun sitolojik örnekleme yönteminin seçilmesinin sitopatolojik tanının duyarlılığını artırdığı belirtilmektedir (1,2,3,4,5).

Çalışmamızda biliyer darlık oluşturan hastalıkların tanısında sitolojik inceleme yöntemlerinin katkısı, olgulara ait biyopsi tanıları ve klinik takip sonuçları ile birlikte değerlendirilerek sunulmuştur.

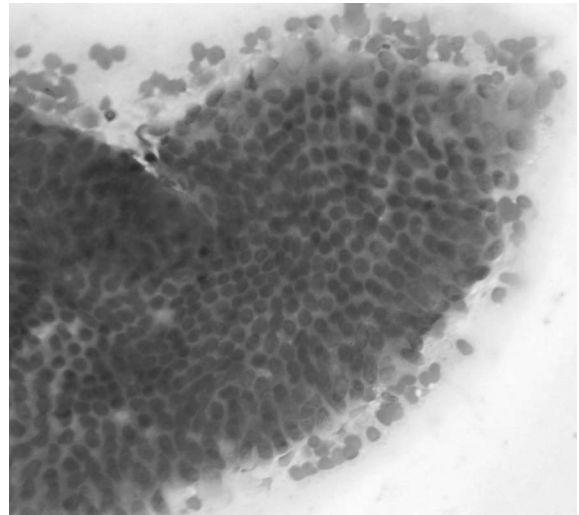
## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2005-Aralık 2006 tarihleri arasında, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde tıkanma sarılığı nedeniyle ERCP yapılan ve sitolojik örnekleri Patoloji Laboratuvarı'na gönderilen 22 olguya ait 20 biliyer fırçalama ve 2 eksfoliyatif safra sitolojisi materyali ve bu olgulardan 12'sine ait biyopsi materyalleri klinik takip sonuçları eşliğinde değerlendirilmiştir. Tüm sitolojik örnekler %95'lik etil alkol ile fikse edilmiş ve Hematoksilin-Eozin ile boyanmıştır. Sitolojik tanıları 'benign', 'malignite

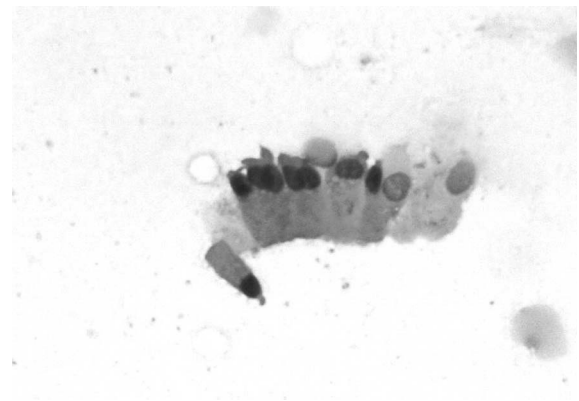
şüphesi' ve 'malign' olarak gruplandırılmıştır. Sitolojik örneklemenin yetersiz olduğu ve klinik takip verileri elde edilemeyen olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

## BULGULAR

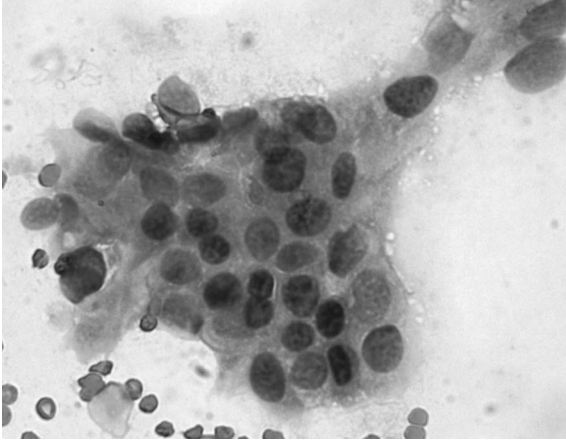
Olguların ortalama yaşı 58.6 (32-81) olup, 12'si kadın, 10'u erkektir. Olguların 2'sinde ERCP eşliğinde direkt safra örnekleri alınırken, 1 olguda ampulla vateri'den, 19 olguda koledok mukozasından fırça sitolojisi yapılmıştır. Olguların 12'sinde (%54.5) biyopsi tanıları mevcut olup, 10 olguda (%45.5) biyopsi klinik neden-



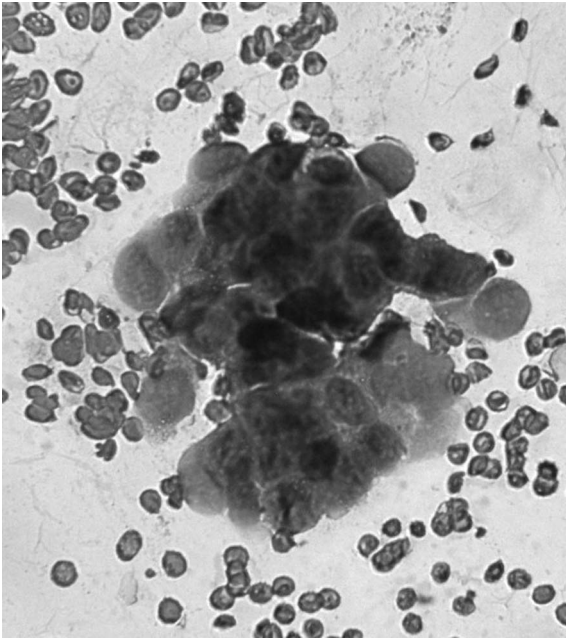
Resim 1. Bal peteği görünümünde, benign safra duktus epitel hücreleri (Koledok fırça sitolojisi, HE).



Resim 2. Benign safra duktus epitel hücreleri (Koledok fırça sitolojisi, HE).



Resim 3. Bazılarında nükleomegali, hiperkromazi ve pleomorfizm izlenen epitelyal hücreler. Sitolojik olarak "malignite açısından şüpheli" tanısı alan olguya ait yayma (Koledok fırça sitolojisi, HE).



Resim 4. Malign epitelyal hücre kümesi. Sitolojik olarak "malign" tanısı alan olguya ait yayma (Eksfoliyatif safra sitolojisi, HE).

lerle yapılamamıştır. Sitolojik materyallerin 17'si (%77.3) 'benign' (Resim 1-2), 3'ü (%13.6) 'malignite açısından şüpheli' (Resim 3), 2'si (%9.1) 'malign' (Resim 4) tanısı almıştır. Klinikopatolojik veriler sonucunda 11 olgu (%50) benign striktür, 11 olgu malign striktür (7 olgu pankreas karsinomu, 2 olgu kolanjiyokarsinom, 1 olgu mide karsinomu, 1 olgu safra kesesi kar-

Tablo 1. Olgulara ait sitolojik ve histopatolojik tanıların karşılaştırılması

1 Koledok	Fırça Benign	İnflamasyon
2 Koledok	Fırça Benign	İnflamasyon
3 Koledok	Fırça Benign	İnflamasyon
4 Koledok	Fırça Benign	Fibrozis
5 Koledok	Fırça Benign	İnflamasyon
6 Koledok	Fırça Benign	İnflamasyon
7 Koledok	Fırça Benign	Pankreas adenokarsinomu
8 Koledok	Fırça Benign	Pankreas adenokarsinomu
9 Koledok	Fırça Benign	Pankreas adenokarsinomu
10 Koledok	Fırça Benign	Pankreas adenokarsinomu
11 Ampulla vateri	Fırça Malignite şüphesi	Mide adenokarsinomu
12 Koledok	Fırça Malignite şüphesi	Safra kesesi adenokarsinomu

Tablo 2. Biopsi tanısı bulunmayan olgularda sitolojik tanı ve klinik takip sonuçlarının karşılaştırılması

1 Koledok	Fırça	Malign	Kolanjiyokarsinom
2 Koledok	Safra	Malign	Pankreas karsinomu
3 Koledok	Fırça	Malignite şüphesi	Kolanjiyokarsinom
4 Koledok	Fırça	Benign	Koledokolitiazis
5 Koledok	Fırça	Benign	Benign striktür
6 Koledok	Safra	Benign	Sklerozan kolanjit
7 Koledok	Fırça	Benign	Pankreas karsinomu
8 Koledok	Fırça	Benign	Kolanjit
9 Koledok	Fırça	Benign	Kolanjit
10 Koledok	Fırça	Benign	Pankreas karsinomu

sinomu) tanısı ile takip edilmiştir.

Biyopsisi bulunan 12 olgunun sitolojik ve histopatolojik tanıları karşılaştırıldığında; sitolojik olarak 'benign' nitelikte tanı verilen 10 olgudan 6'sında histopatolojik tanı 'benign', 4'ünde 'malign' olarak rapor edilmiştir. Sitolojik olarak 'malignite şüphesi' tanısı alan 2 olguda histopatolojik tanı 'malign'dir (Tablo 1). Yalnızca sitolojik materyal elde edilebilen 10 olgunun sitolojik tanıları ve klinik takip sonuçları karşılaştırıldığında; sitolojik olarak benign tanı alan 7 olgudan 5'i klinik ve radyolojik olarak 'benign striktür' tanısı ile takip edilmiştir. Sitolojik olarak 'benign' tanı alan 2 olgu, 'malignite şüphesi' tanısı alan 1 olgu ve 'malign' tanı alan 2 olgu ileri evre pankreas karsinomu klinik tanısı ile Onkoloji Kliniği'ne yönlendirilmiştir (Tablo 2).

Yirmi iki olgunun sitolojik tanıları histolojik, klinik ve radyolojik bulgular ile birlikte de-

ğerlendirildiğinde 5 olgu (%22.7) gerçek pozitif, 11 olgu (%50) gerçek negatif, 6 olgu (%27.3) yanlış negatif olup yanlış pozitif olgumuz bulunmamaktadır. Yanlış negatif olguların klinik ve patolojik verileri incelendiğinde bu olguların tümünde tümörün pankreas yerleşimli olduğu görülmüştür.

Serimizde ekstrahepatik safra yolları neoplazilerinin tanısında endobilyer sitolojik tanı yöntemlerinin sensitivitesi %45.4, spesifitesi %100 olarak belirlenmiştir.

## TARTIŞMA

Ekstrahepatik safra yollarının inflamatuvar ve neoplastik hastalıkları sıklıkla biliyer ve pankreatik duktus darlıklarına neden olmaktadır. Bu olgularda en doğru tanı yöntemi histopatolojik örnekleme olmakla birlikte, bu bölgelerden biyopsi alınmasında karşılaşılan teknik güçlükler ve komplikasyonlar göz önüne alındığında, başlangıç tanı yöntemi sitolojik teknikler olmaktadır (1,2,3,4,5).

Görüntüleme yöntemleri eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon sitolojisi özellikle pankreatik kanserlerde iyi sonuçlar vermekle birlikte yapan kişinin deneyimine bağımlı olması ve belirgin bir tümör kitlesi gerektirmesi nedeniyle kullanım alanı sınırlıdır. Duodenal ve pankreatik içerik aspiratları ve safra örneklerinde sıvı içeriğindeki enzimatik aktivite nedeniyle hücre morfolojileri korunamadığından yetersiz ve yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. ERCP sırasında alınan fırça sitolojisi uygulama kolaylığı, komplikasyon oranının düşük olması, geniş bir yüzeyi örnekleyebilmesi ve hücresel yapının iyi korunması nedeniyle en sık kullanılan yöntemdir (1,6,7,8,9).

Bilyer sitolojik tanı yöntemlerinin spesifitesi oldukça yüksektir ve yanlış pozitiflik oranı çok düşük olarak bildirilmektedir (2-9). Bu tekniklerin en önemli sınırlayıcılığı yanlış negatiflik oranının yüksek olmasıdır. Yanlış negatifliğe

neden olan etkenlerin önemli bir bölümü örneklemenin yetersiz olmasıdır. Özellikle submukozal yayılan, duktus invazyonu oluşturmayan tümörlerde, metastatik lenf nodu gibi dışardan bası yaparak tıkanıklık oluşturan olgularda eksfoliyatif sitoloji materyalleri ile tanı mümkün olmamaktadır. Diğer bir etken tümörün lokalizasyonudur. Çoğu çalışmada endobilyer sitolojik tekniklerin güvenilirliği ampuller neoplazilerde en yüksek iken, kolanjiyokarsinomda ve pankreatik neoplazilerde duyarlılığının giderek azaldığı bildirilmektedir (2,3,10,11). Sitolojik anomalilerin minimal olduğu iyi diferansiye karsinomlar ve spesifik tümör tiplerinde (müsinöz ve papiller karsinom) yanlış negatif tanılar ile daha sık karşılaşılmaktadır (6,7,8,10).

Endoskopik biliyer sitolojide yanlış pozitiflik oranı oldukça düşüktür. Yapılan çalışmalarda sklerozan kolanjit, safra taşları, pankreatit ve daha önce bu bölgelere yapılan endoskopik girişimler sonucu duktal epitelde gelişen reaktif ve dejeneratif değişikliklerin yanlış pozitifliğe neden olduğu bildirilmektedir (1-8).

Konvansiyonel sitolojik tekniklere diğer modalitelerin eklenmesi ile sitolojik tanının duyarlılığı artırılabilir. Sitolojik örneklerde DNA ploidi analizi, p53 ve ras onkogen mutasyonlarının saptanması ve telomeraz aktivitesinin ölçümü son yıllarda üzerinde çalışılan konulardır, ancak sonuçları halen tartışmalıdır (1,3,6,12,13).

Endobilyer sitolojik örneklerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılan boyama yöntemleri Hematoksilen-Eozin, Papanicolaou ve Giemza'dır. Bu boyama yöntemlerinden biri veya birkaçı laboratuvarların kullanım alışkanlıklarına göre seçilebilir (1,2,3,4). Bizim çalışmamızda, Hematoksilen-Eozin boyama yönteminin tercih edilmesinde sitolojik materyalleri değerlendiren patologların deneyimi etkili olmuştur.

Çalışmamızda yer alan sitolojik örnekleme yöntemleri arasında en geniş grubu fırça örnekleme

lerinin oluşturması, endoskopik fırça sitolojisinin uygulama kolaylığı ve komplikasyon oranının düşük olması nedeniyle klinisyenler tarafından tercih edildiğini göstermektedir. Sitolojik tanımlar ile biyopsi tanımları ve klinik takip sonuçları karşılaştırıldığında serimizde endobiliyer sitolojik tanı yöntemlerinin sensitivitesi %45.4, spesifitesi %100 olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda ekstrahepatik safra yolları neoplazilerinin tanısında sitolojik tanı yöntemlerinin sensitivitesi %15-63, spesifitesi %80-100 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (1, 2,14,15). Çalışmamızın sonuçları literatürde belirtilen oranlarla uyumlu olmakla birlikte serimiz genişlediğinde tekrar sınanacaktır (2, 4,7,8,9).

Çalışmalarda endobiliyer ekfoliyatif sitolojik yöntemlerin tanısal duyarlılığının ampuller neoplaziler ve kolanjiyokarsinomlarda, pankreatik karsinoma göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (7,9,11,13). Pankreatik tümörlerde endobiliyer ekfoliyatif sitolojinin sensitivitesi baş ve gövdede yerleşen lezyonlarda, pankreas kuyruğunda yerleşen tümörlere göre daha fazladır. Pankreatik duktusların dar çaplı ve kıvrıntılı olması bu bölgelere endoskopik olarak ulaşımı güçleştirmektedir. Pankreasın adacık hücreli ve asiner hücreli tümörleri dışardan bası yaparak ve belirgin duktus invazyonu oluşturmadan biliyer darlık oluşturabilirler. Bu nedenlerle pankreatik lezyonlarda ekfoliyatif sitolojiye ek olarak eş zamanlı İİAB ve biyopsi uygulanmasının daha güvenilir sonuçlar verdiği belirtilmektedir (1,5,9,15).

Çalışmamızda sitolojik olarak yanlış negatif tanı alan 6 olgunun biyopsi tanımları ve/veya klinik verileri incelendiğinde, olguların tümünde tümörlerin pankreas yerleşimli olduğu görülmüştür. Bu bulgu, tümörün lokalizasyonunun ekfoliyatif sitolojik örneklemelerde malign hücre görülme oranını etkilediğini ve pankreatik lezyonlarda ekfoliyatif sitolojinin güvenilirliğinin azaldığını göstermektedir.

Sonuç olarak ekstrahepatik safra yollarında tıkanıklığa neden olan hastalıkların tanısında endoskopik sitolojik yöntemler, klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde değerlendirildiğinde tanıya önemli katkı sağlamaktadır. Örnekleme hastası içermeyen, teknik olarak iyi hazırlanmış sitolojik materyaller ve sitomorfolojik tanıyı güçlendirecek moleküler teknikler sitolojik tanının duyarlılığını yükseltecektir.

## KAYNAKLAR

1. Stewart CJ, Mills PR, Carter R. Brush cytology in the assesment of pancreatoco-biliary strictures: a review of 406 cases. J Clin Pathol 2001;54:449-455.
2. Volmar KE, Volmer RT, Routbort MJ. Pancreatic and bile duct brushing cytology in 1000 cases: review of findings and comparison of preparation methods. Cancer 2006;25:108:231-238.
3. Basir Z, Pello N, Dayer AM. Accuracy of cytologic interpretation of pancreatic neoplasm by fine needle aspiration and pancreatic duct brushing. Acta Cytol 2003;47:733-738.
4. Fior-Gozlan M, Bossio C, Croset C. Value of bile cytology associated with brush cytology of the bile duct: a comparative study of 115 patients. Ann Pathol 2006;26:361-367.
5. Moreno Luna LE, Kipp B, Halling KC. Advanced cytologic techniques for the detection of malignant pancreatobiliary strictures. Gastroenterology 2006;131:1064-1072.
6. Kurzwinski T, Deery A, Davidson BR. Diagnostic value of cytology for biliary stricture. Br J Surg 1993;80:414-421.
7. Davidson B, Varsamidakis N, Dooley J. Value of exfoliative cytology for investigating bile duct strictures. Gut 1992;33:1408-1411.
8. Mansfield JC, Griffin SM, Wadehra V, Matthewson K. A prospective evaluation of cytology from biliary strictures. Gut 1997;40:671-677.
9. Lograno R, Kurtycz DF, Molina CP. Analysis of false-negative diagnoses on endoscopic brush cytology of biliary and pancreatic duct strictures. The experience at 2 university hospitals. Arch Pathol Lab Med 2000;124:387-392.
10. Harewood GC, Baron TH, Stadheim LM. Prospective, blinded assesment of factors influencing the accuracy of biliary cytology interpretation. Am J Gastroenterol 2004;99:1464-1469.
11. Sturm PDJ, Rauws EAJ, Hruban RH. Clinical value of K-ras codon 12 analysis and endobiliary brush cytology for the diagnosis of malignant extrahepatic bile duct stenosis. Clin Cancer Res 1999;5:629-635.
12. Ryan ME, Baldauf MC. Comparison of flow cytometry

- for DNA content and brush cytology for detection of malignancy in pancreatobiliary strictures. *Gastrointest Endosc* 1994;10:133-139.
13. Kocjan G, Smith AN. Bile duct brushings cytology: potential pitfalls in diagnosis. *Diagn Cytopathol* 1997;16:358-363.
  14. Sachdev A, Duseja A, Bhalla A. Efficacy of endoscopic wire quided biliary brushing in the evaluation of biliary strictures. *Trop Gastroenterol* 2003;24:215-217.
  15. Macken E, Drijkoningen M, Van Aken E. Brush cytology of ductal strictures during ERCP. *Acta Gastroenterol Belg* 2000;63:256-257.