

Malign biliyer darlıklarda sitoloji fırçasının santrifüj suyunun incelenmesinin yaymaya katkısı

Contribution of examination of cytology brush wash to brush smear in malignant biliary strictures

Olga METİN, Erkan PARLAK, Gülden AYDOĞ, Diğdem ETİK, Erkin ÖZTAŞ, Fatih Oğuz ÖNDER, Selçuk DİŞİBEYAZ, Nurgül ŞAŞMAZ, Burhan ŞAHİN

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Giriş ve Amaç: Malign biliyer darlıklar heterojen bir grup hastalık tarafından oluşturulur. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi bu hastalıkların tanısı ve tedavisinin yönlendirilmesinde son 20 yıldır yaygın olarak kullanılmaktadır. Malign darlık şüphesi olduğunda endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi ile fırça sitolojisi yapılarak histopatolojik doku tanısına ulaşılabilmektedir. Malign biliyer darlıklarda fırça sitolojisinin sensitivitesi %50, spesifitesi 75-100 civarındadır. Bu çalışmada sitoloji fırçasının santrifüj suyunun incelenmesinin, sadece lam sürüntüsüyle elde edilen malignite tanısına olan katkısı araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Şubat 2007 - Eylül 2009 tarihleri arasında biliyer darlığı olan 62 hastadan safra yollarından fırça sitolojisi alındı (Boston Scientific, 1.5 cm). Hastalar görüntüleme yöntemleri, tümör markırı, biyopsi sonuçları, cerrahi bulguları ve klinik seyirlerinden biri veya birkaçı ile malign ve benign olarak ayrıldılar. Hastalardan alınan fırça biyopsileri hasta başında aynı anda 3 adet lama yayıldı ve fırça kesilerek biyopsi şişesine konuldu. Şişe 3000/dk devirde santrifüj edilerek supernatant lama yayıldı. Materyaller May Grünwald Giemsa boyası ile boyandıktan sonra malignite yönünden incelendi. **Bulgular:** Otuz iki hasta (14 E, 18 K, ort yaş 57) malign darlığa sahipti. Bu hastalarda her iki yöntemle de 14 hastada malignite saptandı (sensitivite %44). Lam sürüntüsü 14 hastada (%44), hem lam sürüntüsü hem de fırça santrifüj suyu 8 hastada pozitif. Bu seride hiç bir hastada; lam sürüntüsü negatif olduğu halde, fırça santrifüj suyu pozitif bulunmadı. **Sonuç:** Malign biliyer darlığı olan hastalarda fırça santrifüj suyunun incelenmesi, lam sürüntüsüne katkıda bulunmamaktadır. Bu durumun daha geniş serilerle araştırılması gereklidir.

Anahtar kelime: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi, fırça sitolojisi, malign biliyer darlık

GİRİŞ

Malign safra yolu darlıkları heterojen bir grup hastalık tarafından oluşturulur (1). İntrahepatik veya ekstrahepatik safra yollarının epitelinden köken alan kanserler kolanjiokarsinom olarak adlandırılır (2). Pankreas, mide, safra

Background and Aims: Malignant biliary stricture is known to be a consequence of a heterogeneous group of diseases. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography has been widely used in the diagnosis and treatment of biliary diseases for 20 years. If a malignant biliary stricture is suspected during endoscopic retrograde cholangiopancreatography, brush cytology can be obtained for histopathological evaluation. The current study aimed to compare the efficacy of two different methods in the diagnosis of biliary malignancy: 1) directly transferring the cellular material to a glass slide by smearing and 2) dipping the brush into a tube and smearing the supernatant fluid on to a slide after centrifugation. **Materials and Methods:** Patients with biliary strictures included in the study were required to have a definite final benign or malignant diagnosis by evaluating radiological procedures, tumor markers, histological confirmation, intraoperative signs, and/or clinical progression. Brush cytology specimens obtained during endoscopic retrograde cholangiopancreatography were both directly smeared to three glass slides and then the brushes were cut into a specimen tube, and after centrifugation at 3000 /minute, the fluid was smeared on to the slides. Air-dried May-Grünwald-Giemsa stained smears were prepared for cytological examination. **Results:** Brush cytology specimens were obtained from 62 patients with biliary stenosis between February 2007 and September 2009 (Boston Scientific, 1.5 cm in length). Thirty-two patients were diagnosed to have malignant stricture. The mean age was 57 years, and 18 of the patients were female. In the total group of patients, 14 were diagnosed as malignant using both methods together (sensitivity 44%). Fourteen (44%) patients had a positive result for malignancy with the conventional method, while only 8 patients had positive results in both methods. There was no case in which the centrifuge fluid was found to be positive while the conventional method was negative. **Conclusions:** Cytologic examination of the centrifuged brush fluid was shown to have no additive value to the conventional method. Further studies in larger populations are needed.

Key words: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, brush cytology, malignant biliary strictures

kesesi ve diğer metastatik kanserler ekstrahepatik olarak malign darlığa yol açabilirler (1). Bu hastalıkların insidansı yol açan hastalıkların sıklığına paralel olarak yaşla beraber artar.

İletişim: Olga METİN

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği

Sıhhiye, Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 306 13 20 • E-mail: olgametin2000@yahoo.com

Geliş Tarihi: 05.06.2010 • **Kabul Tarihi:** 01.07.2010

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) hastalığın teşhisine, lokal yayılımının değerlendirilmesine, doku örnekleme ve fırça sitolojisi alınmasına olanak sağlar. Cerrahiye uygun olmayan tümörlerde palyatif amaçlı stent yerleştirilmesine izin verir (3, 4). Doku tanısını saptamada perkütan ince iğne aspirasyon biyopsisi, ERCP ile fırça sitolojisi, küretaj ve safranin sitolojik incelemesi kullanılır. Fırça sitolojisi benign ve malign biliyer darlıkları ayırt etmede yararlı ve güvenli bir tetkiktir. Malign biliyer darlıklarda fırça sitolojisinin duyarlılığı %50, özgüllüğü %75–100 civarındadır (6). Malign biliyer darlıklarda tüm sitolojik incelemelere rağmen negatif sonuçlar gözlenebileceği akılda tutulmalıdır (4, 5). Bu çalışmada sitoloji fırçasının yıkandığı suyun santrifüj ertesinde incelenmesinin, sadece lam sürüntüsüyle elde edilen malignite tanı oranını artırıp artırmadığı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Şubat 2007 - Eylül 2009 tarihleri arasında biliyer darlığı olan 62 hasta dahil edildi. Bu hastalardan ERCP işlemi sırasında dar olan safra yollarından (Boston Scientific, 1,5 cm uzunluğunda) kullanılarak (Resim 1) fırça sitolojisi yapıldı. Alınan fırça örnekleri hasta başında aynı anda 3 adet lama yayıldı ve fırça kesilerek içerisinde serum fizyolojik olan biyopsi şişesine konuldu. Şişe 3000/dk devirde santrifüj edilerek lama yayıldı. Materyaller May Grünwald Giemsa boyası ile malignite yönünden incelendi.

BULGULAR

Hastalar görüntüleme yöntemleri, tümör markırları, biyopsi sonuçları, cerrahi bulguları ve klinik seyirlerinden biri veya birkaçı ile malign ve benign darlıklı hastalar olarak iki gruba ayrıldılar.

62 hastanın 32'si görüntüleme yöntemleri, tümör markırları, biyopsi sonuçları, cerrahi bulguları ve klinik seyirlerin-

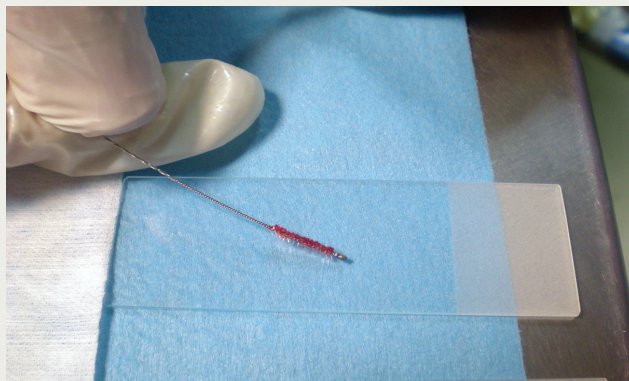
den biri veya birkaçı ile malign darlığa sahip idi. Malignite saptanan hastaların 14'ü erkek, 18'i kadın ve ortalama yaş 57 idi. Hastaların 24'ünde görüntüleme teknikleri ile, 8'inde operasyon materyali ile, 2 hastada klinik izlem, 2 hastada tümör markırları ile, 3 hastada biyopsi materyali ile malignite saptandı. Hem biyopsi ve hem görüntüleme 2 hastada, 1 hastada klinik izlem ve serum tümör belirteçlerinin yüksekliği ve 1 hastada hem operasyon materyali ve hem serum tümör belirteçlerinin ile malignite mevcut idi (Tablo 1). Klinik izlem ile malignite saptanması, gerek hastalar ve yakınları ile yapılan telefon görüşmeleri gerekse hastane takiplerinden elde edildi. Malignitesi olan 32 hastanın 14'ünde fırça sitolojisi ile malignite saptandı (sensitivite %44). Lam sürüntüsü 14 hastada (%44), hem lam sürüntüsü hem de fırça santrifüj suyu 8 hastada pozitif. Bu hastaların 11'inde adenokarsinom, 2'sinde malign epitelyal tümör ve 1 hastada endokrin tümör saptandı. Bu seride hiç bir hastada; lam sürüntüsü negatif olduğu halde, fırça santrifüj suyu pozitif bulunmadı (Tablo 2).

Tablo 1. Biliyer malignite tanısı alan hastaların özellikleri

n	32/62
Ortalama yaş	57
Kadın/erkek	18/14
Malignite tanısının konulma yöntemleri	
Görüntüleme	24
Cerrahi-Biyopsi	8
Klinik izlem	2
Perkütan biyopsi	3

Tablo 2. ERCP-Fırça sitolojisi yapılan hastaların sonuçları

	Lam sürüntüsü		Toplam
	Negatif	Pozitif	
Santrifüj negatif	18	6	24 (%75)
Santrifüj pozitif	0	8	8 (%25)
Toplam	18 (%56,2)	14 (%43,7)	32



Resim 1. Sitoloji fırçasındaki hücrelerin lama yayılması ve fırçanın formole alınması.



TARTIŞMA

Malign biliyer darlığı olan hastalarda son 20 yıldır ERCP tanısı ve tedavide kullanılmaktadır (6). İşlem sırasında dar olan safra yollarından fırça ile sitoloji alınımı hastalığın teşhisinde önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışmada malign darlıktan şüphelenilen 62 hastadan fırça sitolojisi yapıldı. 32 hastada malignite bulundu. Bu hastaların ise 14'ünde sitoloji ile malignite kanıtlandı (sensitivite %44). Stewart ve arkadaşlarının 406 hastalık bir serisinde fırça sitolojisinin sensitivitesi %59.8 olarak bulunmuştur (7). Benzer şekilde Kurawinski ve arkadaşlarının altı ayrı seriyi analizlerinden elde ettikleri sensitivite oranları %59'dur (8-9).

Singh ve arkadaşları malign olduğu bilinen 30 hastayı içeren bir çalışmada 11 hastada fırça sitolojini pozitif bulmuşlardır (sensitivitesi %36,7) (10). Govil ve arkadaşlarının 278 hastalık biliyer sistem fırça sitolojinin histopatolojik değerlendirme ile karşılaştırdığı retrospektif bir analizde fırça sitolojisinin %68 sensitif ve %100 spesifik olduğu saptanmıştır (6). Mahmoudi ve arkadaşlarının 199 malign darlıklı hastanın fırça sitolojisi ile değerlendirilmesinde hastaların %41'inde pozitif sonuç elde edilmiştir (11). Bizim sonuçlarımız Singh ve Mahmoudi'nin serileri ile benzer idi. Bu nispeten hasta sayısının birbirine daha yakın olması ile açıklanabilir. Bununla beraber pankreatikobiliyer malign darlıklı hastaların bulunduğu 2 büyük seride fırça sitolojisinin sensitivitesi %35-%48 olarak bildiril-

miştir (12-13). Birçok merkezde fırça sitolojisinin sensitivite ve spesifite oranları değişmekle beraber sensitivite %61, spesifite %98 olarak bildirilmektedir (6-11). Pozitif fırça sitolojisi ileri yaş, tümör boyutu (>1cm), darlığın uzunluğu (>1 cm) ile ilişkilidir (11).

Çalışmamızda ERCP işlemi sırasında malign olduğundan şüphelenilen safra yollarından fırça sitolojisi yapıldı. Fırçalar hasta başında lamlara yayıldı ve fırça ucu kesilerek biyopsi şişesine konularak patoloji laboratuvarına yollandı. Burada şişe 3000/dk santrifüj edildi. Çökelti lama yayılarak histopatolojik değerlendirme yapıldı. Hem santrifüj suyu hem lam sürüntüsü 8 hastada pozitif idi. Sonuç olarak hiçbir hastada; lam sürüntüsü negatif olduğu halde fırça santrifüj suyu pozitif bulunmadı. Bu çalışmada fırça santrifüj suyunun incelenmesinin lam sürüntüsüne katkıda bulunmadığı saptandı.

Ancak patologlar mümkün olduğunca hücre elde etmek amacıyla preparat hazırlama aşamasında gönderilen fırçanın telleri arasında kalan dokuları iğne ile çıkartıp lama yaymaktadırlar. Her ne kadar fırça santrifüj suyunun tanıya katkısı olmadığını belirlese de fırçaların yine de kesilerek patoloji laboratuvarına gönderilmesi şu anki bilgilerimiz ışığında uygun bir davranış olacaktır. Fırçanın kesilerek santrifüj edilmesi hem zahmetsiz hem de maliyeti düşük bir işlemdir.

Bulgularımız fırça santrifüj suyunun incelenmesi, lam sürüntüsüne katkıda bulunmadığını gösterdi. Bu durumun daha geniş serilerle araştırılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Perdue DG, Freeman ML, DiSario JA, et al. Plastic versus self-expanding metallic stents for malignant hilar biliary obstruction: a prospective multicenter observational cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 1040-6.
2. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366: 1303-14.
3. Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, Chari RS. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *The Oncologist* 2004; 9: 43-57.
4. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002; 51 (Suppl 6): V11-9.
5. Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, et al. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999; 341: 1368-78.
6. Govil H, Reddy V, Kluskens L, et al. Brush cytology of the biliary tract: Retrospective study of 278 cases with histopathologic correlation *Diagn Cytopathol* 2002; 26: 273-7.
7. Stewart CJ, Mills PR, Carter R, et al. Brush cytology in the assessment of pancreatico-biliary strictures: a review of 406 cases. *J Clin Pathol* 2001; 54: 449-55.
8. Kurawinski TR, Deery A, Dooley JS, et al. A prospective study of biliary cytology in 100 patients with bile duct strictures. *Hepatology* 1993; 18: 1399-403.
9. Kurawinski T, Deery A, Dooley J, et al. A prospective controlled study comparing brush and bile exfoliative cytology for diagnosing bile duct strictures. *Gut* 1992; 33: 1675-7.
10. Singh V, Bhasin S, Nain CK, et al. Brush cytology in malignant biliary obstruction. *Indian J Pathol Microbiol* 2003; 46: 197-200.
11. Mahmoudi N, Enns R, Amar J, et al. Biliary brush cytology: Factors associated with positive yields on biliary brush cytology. *World J Gastroenterol*. 2008 Jan 28;14(4):569-73.
12. Kocjan G, Smith AN. Bile duct brushings cytology: potential pitfalls in diagnosis. *Diagn Cytopathol* 1997; 16: 358-63.
13. Logrono R, Kurtycz DF, Molina CP, et al. 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: 387-92.