

Mide Sitolojisi: Teknik, Kullanım Alanları, Sitolojik Tanı Kriterleri ve Klinik Uygulamaya Katkısı*

GASTRIC CYTOLOGY: TECHNIQUE, APPLICATION FIELDS. CYTOLOGIC DIAGNOSTIC CRITERIA AND CONTRIBUTION TO THE CLINICAL APPLICATION

Dilaver DEMİREL*, İbrahim ÖZTEK**

* Dr.GATA, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Patoloji Servisi, Uluslararası Sitoloji Akademisi Üyesi,

** Dr.GATA, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Patoloji Servisi, İSTANBUL

ÖZET

Bu makalede mide sitolojisi; örnekleme teknikleri, kullanım alanları, sitolojik tanı kriterleri ve klinik uygulamaya katkısı ile birlikte gözden geçirildi. Bu çalışmanın amacı, sitoloji biliminin sağladığı avantajlardan mide lezyonları alanında nasıl yararlanılabileceğini araştırmak ve bu konudaki son çalışmalarını gözden geçirip gastroenterologlar ve patologlar için kapsamlı bir başvuru metni ortaya koyabilmektir.

Sitolojik örnekleme genellikle lavaj, fırçalama ve ince iğne aspirasyon yöntemi ile yapılmaktadır. Mide sitolojisi tek başına veya endoskopik biopsi ile birlikte uygulanabilir. Bu tekniğin sensitivitesi %82-97 arasındadır. Yalancı pozitiflik oranı ise %1.3 civarındadır. Sitoloji, biopsi ile birlikte uygulandığında daha iyi sonuçlar alınmaktadır.

Sonuç olarak; mide sitolojisi özellikle son yıllarda çok sayıda araştırmacının ilgi duyduğu bir konudur. Rutin tanı amacıyla kullanılmasının yanında mide tümörlerinden elde edilen sitolojik yaymalar, morfolometri ve DNA analizi gibi yeni ve prognoz açısından önemli bilgiler veren çalışmaların yapılması için de en uygun materyaldir. Bu nedenlerle mide sitolojisi, en azından semptomatik hastalarda tek başına veya endoskopik biopsi ile birlikte uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Endoskopi, Gastrointestinal neoplazmlar, Gastrik mukoz, Karsinoma, Sitoloji

T Klin Gastroenterohepatoloji 1996, 7:192-195

Erken gastrik kanserli hastalar sıklıkla asemptomatik veya hafif GIS yakınmaları gösterirler. Gastrik kanserleri bu safhada tutabilmek ve prognozu iyileştirebilmek için yapılan çalışmalardan birinde üst GIS'de saptanan kanserlerin %40'ı erken gastrik kanser olup, bu grupta 5 yıllık yaşam süresi %90 olarak bulunmuştur (1). Avrupa'nın yedi ülkesinde ise mide kanserinde 4 yıllık

Geliş Tarihi: 14.11.1996

Yazışma Adresi: Dr.Dilaver DEMİREL
GATA, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,
Patoloji Servisi, İSTANBUL

• Bu derleme Türk Patoloji Derneği Non-Jinekolojik Sitoloji Kursu'nda (20-21 Nisan 1996) Dr.Dilaver Demirel tarafından sunulmuştur.

SUMMARY

In this article, gastric cytology was reviewed with its sampling techniques, application fields, cytologic diagnostic criteria and contribution to the clinical practice. The purpose of this study was to find out how to get benefit from the advantages of cytology science in the fields of gastric lesions, and to form a complete reference article for gastroenterologists and pathologists by reviewing the latest studies on this subject.

Cytologic samplings are usually done by lavage, brushings and fine needle aspiration techniques. Gastric cytology may be performed alone or together with endoscopic biopsy. The sensitivity of this technique is between 82-97%. False positivity rate is about 1.3%. When cytology is performed together with endoscopic biopsy, better results are obtained.

In conclusion, gastric cytology, especially in recent years, is a subject of interest of many researchers. In addition to its routine diagnostic use, cytologic smears taken from the tumors of this system are the best material for morphometry and DNA analysis studies, which are new and provide important data about the prognosis. Therefore, gastric cytology should be performed, at least in symptomatic patients, alone or together with endoscopic biopsy.

Key Words: Endoscopy, Gastrointestinal neoplasms, Gastric mucosa, Carcinoma, Cytology

T Klin J Gastroenterohepatol 1996, 7:192-195

yaşam süresi %9 olarak saptanmıştır (2). Bu hastalar klinik semptomlarla başvurmuş olup, %96 olguda baryum grafisi ile, %28 vakada gastroskopi ile, ve %6 vakada ise sitoloji ile tanı almışlardır.

Endoskopi rehberliğindeki gastrik sitolojinin tanı doğruluğu %82-97 olarak bildirilmiştir (3-8). O'Donoghue ve grubunun çalışmasında GIS tümörlerinde endoskopik biopsinin tanı duyarlılığının %88.3 olduğu, buna sitolojinin de eklenmesi ile duyarlılığın %97.5'e çıktığı bildirilmiştir (8). Shroff ve Nanivadekar, serilerinde endoskopik fırçalama sitolojisinin ortalama tanı doğruluğunun endoskopik biopsininkinden %22 daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (9). Onlar bu sonucu tümörlerin nekrotik yüzeyine ve tümör sınırlarında gelişen fibröz doku reaksiyonuna bağlamışlardır. Hustin ve grubunun çalışmasında yalnız sitolojinin sensitivitesi %97 iken,

sitoloji ve biopsinin kombinasyonu ile bu oran %100'e çıkmıştır (3). Das ve Pant 78 olguda, GIS'in değişik lezyonlarına perkutan İİAB uygulamışlar ve malign ve benign durumlar için yüksek sitolojik duyarlılık saptamışlardır (10). Drake 385 olguda yapılan gastrik yıkama ve fırçalama %3-4 oranında yalancı negatiflik bildirmiştir (11). Deneyimli ellerde yalancı negatif tanılarının temel nedeni hiposellüler, dejenere materyal, veya lezyonun iyi örneklenmemesidir.

Yalancı pozitiflik oranları %0-4 oranında bildirilmiştir (3,12,13). Hustin ve grubunun serisinde %1.3 oranında yalancı pozitif tanı verilmiş olup, yazarlar sadece pozitif sitoloji raporuna dayanarak cerrahi tedavi yapılmamasını önermektedirler (3). Yalancı pozitif tanılarının bir başka nedeni; şiddetli mukozal inflamasyona bağlı hücresel değişiklikler ve ülser kenarlarındaki epitelin reparatif değişiklikleridir. Yalancı pozitif tanılarının bir başka nedeni de malign hücrelerin endoskopik fırçalarla bir hastanın materyalinden diğerine bulaşmasıdır. Bu problem disposable fırçaların kullanılması veya fırçaların (uygun maddeden yapılmışsa) otoklavlanması ile çözülebilir.

Gastrik kanserlerin ender olduğu bölgelerde bu tümörler için genel tarama programları kabul görmemiştir. Ancak aklorhidri, kronik atrofik gastrit, hipertrofik gastropati, gastrik adenomatöz polipler gibi lezyonlara sahip yüksek riskli kişilerde endoskopi, biopsi ve sitoloji ile taramalar önerilmektedir (12-14).

TEKNİKLER

Gastrik lavaj: Gastrik yıkamalar için Levine tüpleri 70 cm ilerletilir. Lubrikan olarak sadece gliserin kullanılmalıdır. 500 ml ringer solüsyonu (RS) veya serum fizyolojik (SF) küçük miktarlar halinde mideye verilir ve aspire edilerek atılır. Sonra tekrar 500 ml taze RS veya SF yavaşça akitılır. Hasta sırtüstü, yüzüstü, sağa ve sola çevrilerek sıvı aspire edilir. Elde edilen materyal bir tüpe konur ve buzlu kap içinde acilen laboratuvara gönderilir.

Gastrik fırçalama: Fırça fiberoptik endoskop yoluyla sokulur ve örneklenecek lezyonun üzerine sürülür. Fırça geri çekilerek lam yüzeyine ince olarak yayılır.

Diğer teknikler: Mide lezyonlarında, özellikle infiltratif veya submukozal olanlarında, fileksibl fiberoptik endoskop ile veya perkutan, İİAB'de uygulanabilir. Ayrıca forseps bipsilerinden imprint sitolojiler de hazırlanabilir. Yayımlar Papanicolaou boyaması ve immünohistokimyasal boyamalar için %95'lik etil alkolle, DNA analizleri ve morfometrik ölçümler için ise Bohm-Sprenger solüsyonu (%80 metanol + %15 filtre edilmiş saf formol + %5 asetik asit) ile 10 dakika tesbit edilmelidir.

NORMAL SİTOLOJİ

Normal mide mukozasında az miktarda spontan dökülme vardır. Epitelial hücreler küçük ve büyük tabakalar oluştururlar veya izole olarak bulunurlar. Tabakalar düz açıdan bal peteği paterninde, profilden ise eksantrik nükleuslu hücreler tarafından oluşturulan palizad tarzında görülür (Şekil 1). Nükleuslar yuvarlak veya

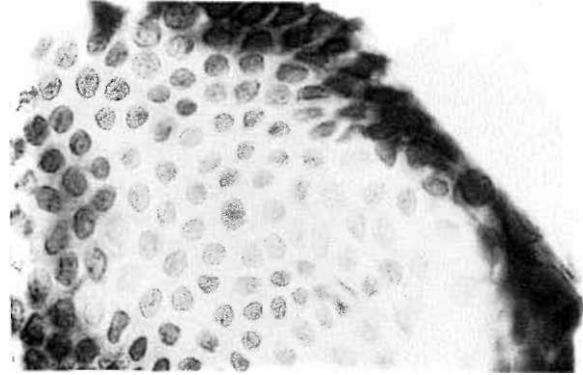
oval, üniform olup, ince granüler kromatine ve belirgin nükleer membrana sahiptirler. Hücrelerde küçük nükleoluslar sıklıkla görülebilir. Sitoplazmalar mukus ile dolu olup granüler veya vakuollüdür.

AKUT GASTRİT VE PEPTİK ÜLSER

Akut gastrit ve akut gastrik ülserler; genellikle cerrahi sonrası durumlar, şiddetli yanıklar, travma, sepsis, şok, üremi, duodenal ülserler, kemoterapi veya aspirin gibi ilaçların kullanımı ile ilişkilidir. Akut gastritler genellikle birkaç gün içinde iyileşirler ve sitolojik olarak nadiren incelenebilirler. Yayımlarda kan, nötrofil lökositler, dejenere hücreler ve hücresel debris izlenir.

KRONİK GASTRİT VE KRONİK PEPTİK ÜLSER

Kronik gastrit ve gastrik ülserlerin sitolojik özellikleri birbirine benzer. Ülserlerin kenarlarında rejener epitel hücreleri bulunur. Bu alanda, özellikle ülserin distal kısmında yüzeysel bir kanser gelişme olasılığı yüksektir (14). Bu nedenle fırçalar ülserin dış kenarına sürülmeli ve bu alanlar iyi örneklenmelidir. Kronik gastritte; lenfositler, in-



Şekil 1. Normal mide sitolojisi. Bal peteği manzarasında kolumnar mukozal hücreler (fırçalama, X600).



Şekil 2. Mide, reaktif atipi (fırçalama, PAP, X600).

testinal metaplazl ve dejenerasyon ve rejenerasyon gösteren epitelyal hücreler izlenirler (3,5,6,8,9), (Şekil 2). Rejenere epitelyal hücreler genellikle sekretuar bir üründen yoksundur. Tek katlı tabakalar oluştururlar. Epitelyal hücrelerde nükleer ve sitoplazmik irileşme olabilir. Nükleuslar hiperkromatik veya hipokromatik olup, nükleoluslar genellikle iri ve İrregülerdir. Helicobacter pylori mukus içinde görülebilir (15-17). Dejeneratif ve rejeneratif değişikliklerin karsinomadan ayırımı güç olabilir. Ancak kronik gastrit ve ülserde kromatin dağılımı adenokarsinomadan daha düzenli ve üniformdur. Adenokarsinomalarda tek hücreler sık olduğu halde, benign durumlarda, özellikle fırçalamalarda, hücre tabakaları ve koheziv gruplar izlenir. Kronik gastrit ve ülserde nükleer polarite korunmuş olup, hücre gruplarındaki atipik hücreler çap ve şekil olarak oldukça üniformdur. Adenokarsinomada ise pleomorfizm vardır.

İNTESTİNAL METAPLAZİ

intestinal metaplazl; normal gastrik mukozanın, goblet hücreleri, Paneth hücreleri, ve argentafin hücrelerinin sayıca artışıyla birlikte Intestinal tip hücreler tarafından replasmandır. Paneth hücreleri ve argentafin hücrelerinin tesbiti için özel boya gerekir. Goblet hücreleri mukus içerirler ve nükleusu kenara İterler.

GASTRİK DİSPLAZİ

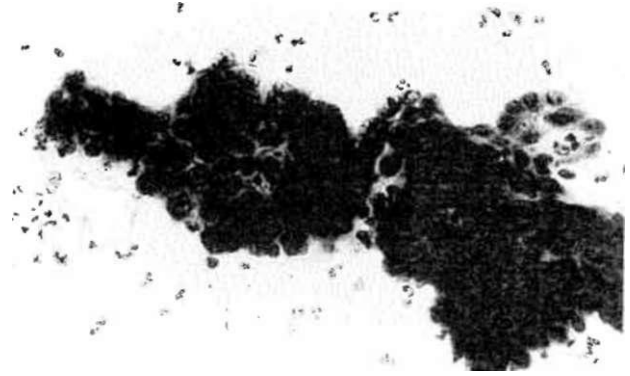
Kronik atrofik gastritli ve gastrik atrofi hastaların bazılarında gastrik displazi oluşabilir. Gastrik displazi preneoplastik kabul edilmekte olup, bir adenokarsinoma komşu olarak bulunabilir. Gastrik displazi; hüresel atipi, anormal diferansiyasyon, ve disorganize mukozal yapı ile karakterizedir. Hafif displazinin rejeneratif değişikliklerden ayırımı güçtür. Özellikle zeminde çok sayıda nötrofiller varsa öncelikle reaktif bir olay düşünülmelidir. Displazi derecesi arttıkça; nükleer pleomorfizm, nükleer dispolarite ve nükleus/sitoplazma oranı artar. Şiddetli displazinin erken karsinomadan ayırımı güç olabilir. Displazi ile kanser ayırımında en iyi ipuçları; kanser hücrelerinin aşırı diskohezyon göstermesi ve izole hücrelerin smearlerdeki total hücre sayısının %20'sinden fazla olmasıdır (18,19).

EPİTELYAL POLİPLER

Hiperplastik veya rejeneratif polipler gastrik poliplerin çoğunu oluştururlar ve premalign değildirler. Bu polipler histolojik olarak foveolar hiperplazi ve glandların kistik dilatasyonu ile karakterizedir. Bu polipler için dlagnostik sitolojik özellik yoktur. Smearler benign gastrik epitel fragmentlerini içerir. Adenomatöz polipler nadir olup, bunlarda malign transformasyon riski yüksektir. Sitolojik olarak değişik derecelerde hüresel atipi gösteren uzun, kolumnar hücre fragmentleri görülür.

ADENOKARSİNOMA

Adenokarsinomalar midenin en sık görülen malign tümörleridir. Sitolojik örneklerde; iyi diferansiyede



Şekil 3. Mide, adenokarsinoma (fırçalama, PAP, X400).

nokarsinomalar, gruplar halinde veya izole, granüler veya vakuole sitoplazmalı, yuvarlak veya oval, İrregüler kromatin dağılımı gösteren nükleuslu, kolumnar veya küboidal hücrelerle temsil edilirler (Şekil 3). Sitoplazmaları köpüklü ve müsün doludur. Nükleolusları genellikle iri, yuvarlak ve tektir.

Az diferansiyede adenokanserlerden daha çok izole hücreler ve üç boyutlu hücre grupları dökülür. Hücreler; İri, İrregüler, hiperkromatik nükleuslu ve dar sitoplazmalıdırlar. Bu nedenle hücre tipini tayin etmek güçtür. Müsin boyaması ayırıcı tanıya yardımcı olabilir. Taşlı yüzük hücreli karsinomalarda, nükleusu periferde iten, geniş müsün vakuelleri ile dolu, çok sayıda izole malign hücreler görülür. Genel olarak daha kolumnar veya küboidal hücreler Intestinal tip adenokarsinomalar ile uyumlu iken, yuvarlak hücreler veya taşlı yüzük hücreleri diffüz gastrik karsinomalar ile uyumludur. Mide lezyonlarının sitolojik tanısında en önemli kriterler aşağıda sunulmaktadır (20,21).

1. Nükleer membran ve kromatin paterni: İleri derecede dejeneratif değişikliklerin dışında benign ve reaktif durumlarda nükleer sınırlar düzgün, nükleer membran ince ve üniformdur, Malignitelere ise; nükleer membran nükleus dışına ve içine doğru kromatin yoğunlaşması nedeniyle belirgin olarak İrregülerdir. Nükleusların genel yapısında bir kalınlık ve parlaklık mevcuttur. Buna karşılık inflamatuvar durumlarda nükleoproteinlerdeki değişiklikler nedeniyle bir nükleer bulanıklık söz konusudur. Malignitede; nükleolus çevresinde bir kromatin yoğunlaşması vardır. Bu PAP boyalı smearlerde parlak kırmızı renkli görünür. Nükleoluslar multipl olabilirler ancak genellikle yuvarlak sınırlı ve çok İridir,

2. Kanibalizm, nükleer molding ve polarite kaybı karsinomalar için oldukça karakteristiktir.

3. Nükleolus/nükleus oranı: Reaktif durumlarda; nükleolus/nükleus oranının en fazla 1/15 olabildiği, buna karşın nükleolus nükleusun 1/10'u kadar büyüdüğünde maligniteden ciddi olarak kuşulanılması gerektiği bildirilmiştir.

LENFOMA

Midenin lenfomalan, genellikle sistemik bir lenfomanın sekonder gastrik tutulumu olarak görülür. Ancak primer mide lenfomalan da olabilir. Lenfoma ülser olmadıkça ve luminal yüzeye açılmadıkça gastrik fırçalamalar ve yıkamalarda malign hücre görülmez. Ülsere olmayan lezyonlardan endoskopik İİAB ile hücre elde edilebilir. Smearlerde; temiz bir zeminde nonkoheziv, oldukça uniform, lenfositik hücreler görülür. Lenfositik hücreler küçük veya İri, çentikli veya çentiksiz olabilir (10).

Kronik peptik ülser ve kronik gastritlerden alınan yaymalarda bol miktarda lenfositik infiltrat bulunabilir. Bu vakalarda, lenfositik hücrelerin heterojenitesi, ve debris içeren makrofajlar, lenfomadan ayırımı sağlayabilirler. Benign lenfositik infiltrat baskın olarak küçük lenfositlerden oluşursa iyi diferansiye lenfositik lenfomadan ayırım PAP boyaması ile mümkün olmayabilir. B ve T markerları için İmmünohistokimyasal boyama veya flow sitometrik değerlendirme bu ayırimda yardımcı olabilir.

Sitolojik örneklerde lenfoma ile karsinomunun ayırımı zor olabilir. Hücresel uniformite, hücresel kohezyon kaybı, ve temiz zemin lenfoma lehine bulgudur. Lenfomalarda nükleer molding ve mikroasiner formasyon görülmez. Müsin boyamaları ve genel lökosit antijeni, eptelyal membran keratin ve karsinoembriyonik antijen için İmmünohistokimyasal çalışmalar, lenfomalarla karsinomaların ayırımında yararlıdır.

LEIOMYOSARCOMA

Gastrik leiomyosarkomlar nadir olup adenokarsinomadan daha iyi prognoz gösterirler. Sitolojik materyal elde edebilmek için tümörün lümenine açılması gerekir, iyi diferansiye leiomyosarkomlar, leiomyomalardan sadece mitoz sayısına dayanarak ayrılabilirler. Lezyonun mitoz sıklığı sitolojik yaymalarda değerlendirilemez. Yüksek gradeli leiomyosarkomalardan alınan materyallerde gruplar halinde veya izole spindle şekilli malign hücreler görülebilir. Endoskopik İİAB ile daha diagnostik materyal elde edilebilir (10).

KAYNAKLAR

1. Kaneko K, Nakamura T, Umeda N. Outcome of gastric carcinoma detected by gastric survey. *Gut* 1977; 18:626-30.
2. Lundh G, Burn JI, Kolig G, Richard CA, Thompson LWW, van Elk PJ, Oszacki J. A co-operative international study of gastric cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1974; 54:2-12.
3. Hustin J, Lagneaux G, Donnay M, Debonnie JC. Cytologic patterns of reparative processes, true dysplasia and carcinoma of the gastric mucosa. *Acta Cytol* 1994; 38:730-6.
4. Kobayashi S, Prolla JC, Kirsner JB. Brushing cytology of the esophagus and stomach under direct vision by fiberscopes. *Acta Cytol* 1970; 14:219-23.

5. Cook JJ, de Carlo DJ, Haneman B, Hunt DR, Talley NA, Mellor D. The role of brush cytology in the diagnosis of gastric malignancy. *Acta Cytol* 1988; 32:461-4.
6. Destouni C, Vlachou M, Tsitlakidou M, Patakiouta F, Vardouli A, Katsinelos P, et al. Endoscopic brushing cytology and biopsy in the diagnosis of gastric malignancy. *Acta Cytol* 1996; 40:805.
7. Karakitsos P, Sterglou E, Tzivras M, Pouliakis A, Liossi A, Archimandritis A. Evaluation of morphometric investigations of gastric lesions. *Acta Cytol* 1994; 38:638.
8. O'Donoghue JM, Horgan PG, O'Donoghue MK, Byrne J, O'Hanlon DM, McGulre M, et al. Adjunctive endoscopic brush cytology in the detection of upper gastrointestinal malignancy. *Acta Cytol* 1995; 39:28-34.
9. Shroff CP, Nanivadekar SA. Endoscopic brushing cytology and biopsy in the diagnosis of upper gastrointestinal tract lesions. *Acta Cytol* 1988; 32:455-60.
10. Das DK, Pant CS. Fine needle aspiration cytologic diagnosis of gastrointestinal lesions: A study of 78 cases. *Acta Cytol* 1994; 38:723-9.
11. Drake M. Gastro-esophageal cytology. In: Wied GL, ed. *Monographs in clinical cytology*. Basel, Switzerland, S Karger, 1985: 10.
12. Chambers LA, Clark WA II. The endoscopic diagnosis of gastroesophageal malignancy. A cytologic review. *Acta Cytol* 1986; 30:110-4.
13. Schwartz MR. Gastrointestinal tract. In: Ramzy I, ed. *Clinical cytopathology and aspiration biopsy*. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, 1990: 221-48.
14. Husain OAN. Alimentary tract (esophagus, stomach, colon, rectum). In: Bibbo M, ed. *Comprehensive cytopathology*. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 409-32.
15. Huang MS, Wang WM, Wu DC, Chen LT, Jan CM, Chen CY, et al. Utility of brushing cytology in the diagnosis of helicobacter pylori infection. *Acta Cytol* 1996; 40:714-8.
16. Carmona T, Munoz E, del Mar Abad M, Paz JI, Gomez F, Alonso MJ, et al. Usefulness of antral brushing samples stained with Diff-Quik in the cytologic diagnosis of Helicobacter pylori. A comparative methodologic study. *Acta Cytol* 1995; 39:669-72.
17. Anagnostopoulou I, Rammou-Kinia R, Belca-Hari K, Zissis D. Cytodiagnosis of Helicobacter pylori in gastric smears. *Acta Cytol* 1994; 38:622.
18. Howell LP, Wright AL, Calafati SA, Rosen S, Koprowska I. Cytodiagnosis of in situ and early carcinoma of the upper gastrointestinal tract. *Acta Cytol* 1985; 29:269-73.
19. Young JA, Hushes HE, Hole DJ. Morphological characteristics and distribution patterns of epithelial cells in the cytological diagnosis of gastric cancer. *J Clin Pathol* 1982; 35:585-90.
20. Danno M. Statistical criteria for the cytology of gastric cancer. A proposal of distance index. *Acta Cytol* 1976; 20:466-8.
21. Schade ROK. Gastric cytology. London: Edward Arnold, 1960: 7, 10-6 and 37.