

ÜRİNER SİTOLOJİ ve PARİS SİSTEMİ

Prof Dr Aysun UĞUZ, F.I.A.C.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fak.

Patoloji AD/Sitoloji BD

15. Ekim .2015/Bursa

25. Ulusal patoloji ve 6.Sitopatoloji Kongresi

SUNU PLANI

- ⊙ Tarihçe
- ⊙ İS'nin tanı ve takipte yeri ve sınırlılıkları
- ⊙ Teknik ve örnekleme yöntemleri
- ⊙ Terminoloji ve raporlamada zorluklar
- ⊙ Paris Sistemi
 - Negatif
 - Atipik
 - Kuşkulu
 - HGUC
 - Diğer
- ⊙ FISH

Tarihçe

- ⊙ İdrar sitopatolojisi (İS) 150 yıldan fazladır mesane kanseri tanısında kullanılmaktadır.
- ⊙ İlk kez patolog James Ewing, kendi idrarını inceleyerek mesane Ca tanısı koyar ve
- ⊙ 4 yıl sonra 76 yaşında mesane kanserinden ölür.
- ⊙ Bu hikaye idrar sitolojisinin iki önemli özelliğini vurgular:
 - yöntem mesane kanserini tespitinde başarılıdır
 - gerçek mesane kanseri ölümcüldür

Tarihsel gelişim

- ⊙ George Papanicolaou bu yöntemin ilk savunucularından
- ⊙ 1960'larda klinik olarak başka bulgusu olmayan yüksek risk altındaki sanayi işçilerinin mesane kanseri taramasında İS kullanıldı
- ⊙ 1970 ve 1980 başlarında, in situ ürotelyal karsinom (CIS) önemli bir antite olarak saptandıktan sonra, İS "yüksek teknolojik" bir yöntem olarak kabul gördü ve konuyla ilgili literatürde pek çok makale yayınlandı.
- ⊙ İS günümüzde de yalnızca tümör tanısı değil, virüs enfeksiyonları ve böbrek nakli reddi gibi çeşitli durumlar için de güvenilir bir yöntem

İS'nin tanı ve takipte yeri ve sınırlılıkları

- ⊙ Ancak İS, klinisyen ve patolog için tatmin edici özelliklere sahip midir?
- ⊙ İdrar sitolojisi (İS) genellikle sitolojinin en zor örneklerinden biri olarak kabul edilir.

Dezavantajları

- ⊙ İS, epitelyal neoplazilerin tanısında yararlıdır. Ancak ürotelyal- skuamöz- glandüler lezyonların ayırıcı tanısında kısıtlıdır.
- ⊙ Lezyonu lokalize edemez
- ⊙ İnvazyonu ayırd edemez
- ⊙ Biyopsi korelasyonu her zaman uyumlu değildir.
- ⊙ Böbrek ve prostat karsinomlarını tanımlamada yetersizdir.
- ☐ Minimum yeterlilik kriterleri ve doğru yorumlama için gerekli en az hücre sayısı ??
- ⊙ Normal populasyonun taranmasında sensitif değildir.
- ⊙ Spesifitesi yüksek ancak sensitivite düşüktür.

Avantajları

- ⊙ Epitelyal neoplazilerin saptanması ve takibinde önemlidir.
- ⊙ Daha ileri invaziv tanısal girişimlere gerek olup olmadığını belirlemek amacı ile yapılır ve tarama testi olarak kullanılır.
- ⊙ Histopatoloji; sistoskopistin yeteneğine bağlı olduğu için (uygun alandan biyopsi almak!) her zaman tanısal olmayabilir.
- ⊙ İS ise gözlenmesi zor olan bölgelerin ve zor lezyonların bile örneklenmesini sağlar.
- ⊙ İS için PPV yüksek dereceli lezyonlarda en az % 90'dır.
- ⊙ FISH için bu oran % 50'dir.
- ⊙ Ayrıca İS "testi" 7-10 kez daha ucuzdur.
- ⊙ Ürotelyal neoplazilerin; sitopatolojik olarak sınıflandırma, terminoloji ve patobiyolojisinin anlaşılmasında bazı karışıklıklar vardır.
- ⊙ İdrardaki toksik ortam nedeniyle hücrelerde dejeneratif değişiklikler saptanır ve rapora "atipik dejenere hücreler mevcut" şeklinde yansır..
- ⊙ Böylece klinisyenin kafası daha da karışır...
- ⊙ İSnin, sitopatolojinin göz alıcı alanlarından biri değil
- ⊙ Çünkü; sitoloji raporunda tümörden söz edilirken ürolog bazen herhangi bir anormallik bulamaz ve... güveni sarsılabilir...
- ⊙ Bunun başlıca nedeni ise bazı üriner karsinomlarda klinik bulgu ortaya çıkana kadar yılların geçmesi gereklidir...

İdrar

- ⊙ Pek çok araştırmacıya göre üriner hücreler çoğu zaman vücudu terk etmeden önce dejenere

olurlar.

- ⊙ Sitolojik inceleme için idrar örneğinin 24 st.lık veya sabah ilk idrar olması tavsiye edilmez.
- ⊙ Sabah ilk idrardaki sellülarite düşüktür ve hücreler idrar ile daha uzun süre bir arada buldukları için dejenerasyon riski artmıştır.

İdrar

- ⊙ Materyal aynı gün içinde kullanılacaksa oda ısısında bekletilebilir, ancak gece boyunca veya hafta sonu bekletilecekse buzdolabına (kapağına) konulmalıdır.
- ⊙ Daha da uzun bir bekleme süresi olacaksa 2 hacim idrara 1 hacim %70'lik etanol eklenir.
- ⊙ Ancak, buzdolabı etkisinin tersine alkol eklenmesi hücre dejenerasyonunu geciktirmez.

HAZIRLAMA PROSEDÜRÜ

- ⊙ Cytospin : 1000 devirde 5 dakika sitosantrifüj
- ⊙ Sıvı bazlı (Thin prep)
 - **1650 devirde 5 dakika düz santrifüj et**
 - **Dipte çöken peleti Thinprep solüsyonuna koy**
 - **Sıvı bazlı için cihaz prosedürünü uygula**

ÜRİNER SİSTEM SİTOPATOLOJİK ÖRNEKLEME YÖNTEMLERİ

- ⊙ Spontan idrar,
- ⊙ Kateter ile alınan idrar,
- ⊙ Yıkama (mesane, üreter, renal pelvis),
- ⊙ Fırçalama (mesane, üreter, renal pelvis),
- ⊙ İğne aspirasyonu, böbrek

SPONTAN İDRAR

- ⊙ Semptom ve bulguları olan hastalarda tarama amaçlı kullanılır.
- ⊙ Az hücre içerir, genellikle tek tek yüzeyel hücreler
- ⊙ Seyrek eozinofil ve nötrofil
- ⊙ Taş ve neoplazide hücre miktarı artar
- ⊙ Vajinal kontaminasyon riski var
- ⊙ Spontan idrarda manipülasyon olmamıştır ancak hiposelülerdir.

KATETERİZE İDRAR

- ⊙ Daha fazla ve daha iyi korunmuş, tüm tabakalara ait hücreler
- ⊙ Epitel kümeleri, papiller yapılar
- ⊙ Neoplazi tanısı ya da şüphesi olan hastaların takibinde değerli
- ⊙ Kontaminasyon genellikle sorun olmaz

- ⊙ Üriner neoplazileri saptayabilmek için en uygun idrar örneği:spontan idrar x 3 (2 hafta içinde)
- ⊙ Mesane Yıkama (Barbotaj): Biyopsi yapmadan önce 50 ml salin solüsyonu ile mesane lavajı yapılır.
- ⊙ Fırçalama : Mesane yüzeyinden fırça ile alınan materyal Cytolyt solüsyonu durulanır ve sıvı bazlı materyal hazırlanır.
- ⊙ Fırçalama ve yıkama materyallerinde daha fazla hücre olur ancak tanısal hücreler özellikle voided idrarda bulunur.

Mesane Yıkamada (Barbotaj) YETERLİLİK

- ⊙ Sitolojik tanı için sensitiviteyi arttırmada 10 BBA'da 20 ürotelyal hücre bulunmasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

- *Bu çalışma Thin Prep ile yapılmıştır.

TERMİNOLOJİ VE RAPORLAMADA ZORLUKLAR

- ⊙ İdrar sitopatolojisinde tanı kriterleri ve terminoloji, raporlama sistemi standart değildir.
- ⊙ Hasta takibinde de standardizasyon yoktur.
- ⊙ Sitolojik tanının güvenilirliği rapor eden patoloğa göre değişmektedir.
- ⊙ Çalışmalarda patologlar arasında belirgin tanı farklılıkları gösterilmiştir.

TERMİNOLOJİ VE RAPORLAMADA ZORLUKLAR

- ⊙ Çeşitli kaynaklarda önerilen farklı tanı kategorileri vardır .
- ⊙ Hangi sistem kullanılacak ise o sistem hakkında ve idrar sitopatolojisinin sınırlılıkları konusunda birlikte çalışılan klinisyen mutlaka bilgilendirilmelidir.
- ⊙ Böylece verilen tanıları göre hastalara yapılacak uygulamalar bir protokol ile önceden kararlaştırılabilir.

İDRAR SİTOPATOLOJİSİNDE

TANI KATEGORİLERİ

- ⊙ Yüksek dereceli ürotelyal karsinom/ karsinoma insitu negatif
- ⊙ Yüksek dereceli ürotelyal karsinom/ karsinoma insitu pozitif
- ⊙ Yüksek dereceli ürotelyal karsinom/ karsinoma insitu açısından şüpheli
- ⊙ Bu şekildeki yaklaşım düşük dereceli tümörlerde ortaya çıkabilecek çok sayıdaki yanlış pozitifliği ortadan kaldıracak
- ⊙ Klinisyenin sitopatolojiden beklentisini daha gerçekçi olarak karşılayacaktır...

PARİS SİSTEMİ

- ⊙ Üriner sitolojinin amacı “Yüksek Gradeli Ürotelyal Karsinomu (HGUC) tanımadır.
- ⊙ Gönderilen örnek tam bir fibrovasküler sap içeren biyopsiye eşdeğer doku olmadığı sürece “Düşük Gradeli Ürotelyal Karsinomu (LGUC) tanısal menümüzden çıkarabiliriz ..
- ⊙ Paris Sistem Çalışma Grubu tanısal kategorileri belirlerken; sitomorfolojik kriterlerin tekrarlanabilirliği ve doğruluğunu test ederek, patolojik bulgularla korele ederek tanımlamışlardır.
- ⊙ Misyonları acil sistoskopi ihtiyacı olan hastaları belirlemektir.
- ⊙ Bunun için de non-invaziv bir yöntem olarak idrar sitolojisi ile ilgili son derece güvenilir bir sitolojik sistem oluşturmuşlardır.
- ⊙ Bir diğer amaçları ise; hastanın aldığı tanıya göre risk gruplarını belirlemek ve uygun aralıklarla takibe alınmasını sağlamaktır.

ÜRİNER SİTOLOJİ RAPORLARI İÇİN ÖNERİLEN PARİS SİSTEMİ (2013)

I. Yetersiz

II. Malignansi için negatif (Benign sitoloji)

III. Önemi belirsiz atipik ürotelyal hücreler

(AUC-US)

IV. Atipik Ürotelyal Hücreler- HGUC için kuşkulu

(AUC- H)

V. Malignite kuşkusu

VI. Yüksek Gradeli Ürotelyal Karsinoma (HGUC)

VII. Diğer Malignansiler, Primer veya Metastatik

VIII. Ek Tetkikler

IX. Örnek Hazırlama

Terminoloji Neden Güncellenmiştir?

- ⊙ Atipi tanısındaki yüksek oranlar
- ⊙ Atipi tanısındaki farklı eşikler (asgari değerler)
- ⊙ Kategoriler arasında risk katmanlarının kaybı
- Klinik açısından belirsizliğe sebep olmak
- ⊙ Daimi tartışma..;
-Düşük gradelilere tanı verebilir miyiz?
- ⊙ Patologlar arasında huzursuzluk..

ÜRİNER SİTOPATOLOJİ RAPORLARI İÇİN PARİS SİSTEMİ

- ⊙ Negatif: Yüksek gradeli ürotelyal karsinoma açısından
- ⊙ Atipik ürotelyal hücreler (AÜH-AUC)
- ⊙ Kuşkulu: Yüksek gradeli ürotelyal karsinoma açısından
- ⊙ Yüksek gradeli ürotelyal karsinoma
- ⊙ Diğer
- ⊙ Tamsal değil

BENİGN SİTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER (NEGATİF)

BENİGN SİTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

- ⊙ Reaktif ürotelyal hücreler
- ⊙ Dejeneratif değişiklikler
- ⊙ Gerçek doku fragmanları
- ⊙ Taşa sekonder değişiklikler
- ⊙ Viral Sitopati (Polyoma virüs gibi)
- ⊙ Mesane Ca için verilen tedavi sonrası (BCG gibi) değişiklikler
- ⊙ Pelvik malignansiler için tedavi sonrası
- ⊙ Sistemik kemoterapi (cytoxan vb)
- ⊙ Enterik epitel, “conduit veya neobladder”
- ⊙ Seminal vezikül hücreleri

Spontan İdrardaki Gerçek doku fragmanları

- ⊙ Abdominal palpasyon
- ⊙ Rektal muayene (DRE):sperm
- ⊙ Jogging
- ⊙ vs

Reaktif Değişiklikler -Öğütler..

- ⊙ Negatif tanısını çöp sepeti yapmayın
- ⊙ Hastanın demografik özelliklerini göz önüne almayı unutmayın: Yaş, cinsiyet
- ⊙ Öyküyü değerlendirin
- ⊙ Klinisyenle sık haberleşin
- ⊙ Gönderilen örneğin kaynağından emin olun: Enstrümantasyon var mı, yok mu?
- ⊙ Sistoskopi öncesi katater ile boşaltılan idrar “Voiding idrar” değildir..

ATİPİK ÜROTELYAL HÜCRELER

ATİPİ TERİMİ.. İKİ FARKLI KULLANIMI

- ⊙ Bu terimin amacı; “hangi hastalar HGUC için risk altındadır?” sorusunu cevaplamaktır.
- ⊙ Tanımlayıcı: Normal olmayan birşeyler var ama “displastik veya malign” de diyemiyorum
- ⊙ Dışlama Tanısı: Hücreler beklediğimizden veya normalden farklı ve bilinen malign veya benign paternlerde değil.

İDRARDAKİ ATİPİYİ NASIL TANIMLARSINIZ?

- ⊙ High grade ÜK’a benzer az sayıda hücre
- ⊙ Low grade ÜK için kaygı uyandıran çok sayıda demetler
- ⊙ Diğer..(Dejenere hücreler, şemsiye hc.leri, herhangi bir gruba dahil edilemeyen hücre ya da gruplar, seminal vezikül hc.leri, taşa bağlı değişiklikler...)
- ⊙ İdrar sitolojisinde atipik hücreler
 - ⊙ Çok geniş bir gözlemciler arası ve gözlemci-içi değişkenlik var..
- ⊙ Enstitüler arasında atipi oranları çok değişken
 - %1,9-%23,2

2000’Lİ YILLARDA ATİPİ ALT SINIFLANDIRMASI ÇALIŞMALARI

- ⊙ Renshaw 2000: 7 patern tanımlamış
- ⊙ Brimo 2009:2 grup
 - –atipik-reaktif,
 - atipik- bilinmeyen
- ⊙ Piaton 2011:2 grup
 - –önemi belirsiz atipi
 - yüksek gradeli ÜK ekarte edilemez
- ⊙ Rosenthal 2013: 2 grup

- –önemi belirsiz atipi
- yüksek gradeli ÜK ekarte edilemez

KURALLAR

- ⊙ Atipi ve kuşkulu takımları kurulmuş...
- ⊙ Ne atipi değildir?
 - Negatif nedir?
 - Pozitif nedir?
 - Kuşkulu nedir?
- ⊙ Atipi nedir?

- ⊙ Atipi için kabul edilebilir oran nedir?

HGUC İÇİN KRİTERLER

- ⊙ Yüzeysel ve dejenere hücre olmayacak!
- ⊙ Yüksek N/S oran (>0,7)
- ⊙ Hiperkromazi (şemsiye hücresi veya intermedyer skuamöz hücre nükleusu ile karşılaştırıldığında)
- ⊙ Düzensiz, kümeleşmiş kromatin
- ⊙ Düzensiz nükleer membranlar

“ATİPİK ÜROTELYAL HÜCRELER” İÇİN KRİTERLER

- ⊙ Yüzeysel ve dejenere olmayacak,
- ⊙ N/S oranı >0,5 olacak,

- Aşağıdakilerden de en az biri olacak

- ⊙ Hiperkromazi (şemsiye hücresi veya intermedyer skuamöz hücre nükleusu ile karşılaştırıldığında)
- ⊙ Düzensiz, kümeleşmiş kromatin
- ⊙ Düzensiz nükleer membranlar
- ⊙ Atipik hücrelerin sayısı bir kriter değildir. Ancak yapılan çalışmalarda* sayı arttıkça riskin arttığı gösterilmiştir.

ÜROLOĞUN BAKIŞ AÇISI MALİGNİTE RİSKİ ALINACAK DERSLER

- ⊙ AUC kategorisini spesifik kriterlerle standardize etmeye çalışmak gerekli

- ⊙ Atipinin yayımlanmış oranı % 1,9- 23,2
(genel limit<%10)
- ⊙ AUC/HUC ? Son kararımızı saptayın
- ⊙ Hastanıza daha faydalı olabilmek için; tıbbi özgeçmişini, klinik bulgularını öğrenin ve mutlaka klinisyenle aynı dili konuşun!

SORULAR..

- ⊙ Sayısal bir tanım eklenmeli mi?
- ⊙ Ekleyeceğimiz başka kriterler var mı?
- ⊙ AUC - kuşkulu arasındaki gri zon özellikle dejenere hücreler olduğunda ne olacak?
- ⊙ AUC tanısı en fazla % kaç verilmeli şeklinde bir tavsiye verilmeli mi?
- ⊙ Kalite standartını ölçmek için AUC/UC oranı belirlenmeli mi? (ASCUS/LSIL gibi)

YÜKSEK GRADELİ ÜROTELYAL KARSİNOM İÇİN KUŞKULU “AUC-H” KATEGORİSİ “HGUC İÇİN KUŞKULU” İLE AYNI MI?

EĞER EVETSE HANGİ TERİNOLOJİYİ KULLANIRSINIZ?

- ⊙ Aynı ve kuşkuluyu kullanırım= 5
- ⊙ Aşağı yukarı aynı ama “AUC-H”, “kuşkulu”dan daha iyi = 1
- ⊙ Farklı! AUC-H ayrı bir kategori, kuşkulu/pozitif ayrı= 1
- ⊙ Farklı= 1

SADECE 1-5 malign GÖRÜNEN HÜCRE VARSA “HGUC İÇİN POZİTİF” TANISI VERİR MİSİNİZ?

- ⊙ Hayır = 4
- ⊙ Çok nadiren= 1
- ⊙ Nadiren= 1
- ⊙ Evet=2
 - > 3 hücre yeterlidir = 1

TERİNOLOJİ

- ⊙ Yüksek-Gradelı Ürotelyal Karsinoma için Kuşkulu
 - Atipik ürotelyal hücreler, HGUC ekarte edilemez (AUC-H)
 - Borderline, malignite düşündürüyor
 - Malignite için oldukça şüpheli

KRİTERLER

- ⊙ Süperfisyel ve dejenere olmayan ürotelyal hücreler
- ⊙ Artmış N/S oranı “gerekli”
 - Genellikle $\geq 0,5- 0,7$
 - Çok keskin sınırlı kullanılmamalı
 - Spesmen tipini ve klinik bigiyi öğrenin
- ⊙ Hiperkromazi “gerekli”

- Orta –şiddetli
- Şemsiye hücresi veya intermedyer skuamöz hücre nükleusu ile karşılaştırın
- ⊙ Düzensiz kümelenmiş kromatin
- ⊙ Düzensiz nükleer membranlar (belirgin)
- ⊙ Şüpheli hücre sayısı: 5-10
 - Üst trakt örneklerinde 10 hücre gerekli

Krİterler

- ⊙ Görülebilen ama şart olmayan kriterler:
 - Ekzantrik nükleus
 - Nekrotik zemin
 - Pleomorfizm
 - Mitoz
 - Apoptotik cisimler

DÜŞÜK GRADELİ ÜROTELYAL NEOPLAZİLER (LGUN)

- ⊙ Genellikle klinik olarak saptanır (retrograd pyelogram da dolma defekti olarak)
 - Klinisyen bunun düşük gradeli mi yüksek gradeli mi olduğunu bilmek ister..
- ⊙ LGUN “atipi” bulguları olarak karşımıza çıkabilir.
- ⊙ Sitomorfolojik bulgular reaktif/ benign bulgularla belirgin üst üste binme gösterebilir.
 - Zayıf spesifite ve değişken değerlendirme sonuçlarına neden olur
- ⊙ Paris sistemine göre; eğer HGUC bulguları yoksa neoplazi kuşkusu olduğunda bu tanı verilebilir..
- ⊙ Ya da; belirgin papiller yapılar varlığında neoplazi tanısı verilebilir veya notta belirtilir, fakat gradelenmemelidir..

YÜKSEK GRADELİ ÜROTELYAL KARSİNOMA

SİTOMORFOLOJİK KRİTERLER

- ⊙ N/S oranı>0,7
- ⊙ Hiperkromazi (orta-şiddetli)
- ⊙ Düzensiz nükleer membran (belirgin)
- ⊙ Kaba kromatin

KANTİTATİF KRİTER

- ⊙ En az 5-10 canlı malign hücre

TUZAKLAR

- ⊙ Yanlış pozitif
 - – Decoy hücreleri
 - – Tedavi etkileri(BCG radyasyon)
 - – Dejenere hücreler
 - – Reaktif süperfisyel hücreler
- ⊙ • Diğer karsinomlar/metastazlar
- ⊙ • Yanlış negatif
 - Üst üriner trakt ÜK'ları

HGUC, ALINACAK DERSLER

- ⊙ HGUC kategorisi oldukça kesindir.

- ⊙ Üriner sitolojinin amacı
Üroloğun çabuk hareket etmesini sağlamaktır.

SKUAMÖZ LEZYONLAR

- ⊙ Kontaminasyon olmadığına emin ol (jinekolojik trakt vs)
- ⊙ Schistosomiazis'in ekarte edilmesi gerekir
- ⊙ Ürotelyal karsinoma skuamöz differansiyasyon gösterebilir veya primer skuamöz hücreli karsinom olabilir.
- ⊙ Tanıya; "skuamöz özellikli karsinom" veya "atipik skuamöz hücreler" denebilir.
- ⊙ HGUC= skuamöz differansiyasyon gösteren HGUC

Ek TETKİKLER

Atipik Sİtolojide ImmunoCyt (uCyt)

- ⊙ Sensitivite: %73-85
- ⊙ Spesifite:% 44-59
- ⊙ NPV: % 80-94

UroVysion FISH Testi

- ⊙ HGUC
 - – sitoloji ile kıyaslandığında ek yararı saptanmamış
- ⊙ • LGUC
 - Sensitiviteyi %25'ten %75'e çıkarmış
 - Genellikle sistoskop ile görülebilir
- ⊙ Atipik ürotelyal hücrelerin açığa çıkarılması

- FISH'in asıl gücü
- İdrar: AUC- By: HGUC : 48/52 (%92) FISH +
- Yüksek spesifite (>%90)

Teşekkürler

Paris Sistem Takımı

Eva Wojcik
Güliz Barkan
Dorothy Rosenthal
Lukas Bubendorf
Michael Cohen
Savic Spasenija
Fadi Brimo
Tarik El-Sheikh
Ve ark.

Christopher Vanden Bussche

The American Society of Cytopathology
The International Academy of Cytology
The European Congress of Cytology