

Az aspirációs citológia szerepe a daganatdiagnosztikában

Székely Eszter, Istók Roland, Székely Tamás, Kovács István, Somorác Áron,
Járay Balázs

Semmelweis Egyetem, II. Sz. Patológiai Intézet, Budapest

A fokális léziók aspirációs citológiai vizsgálata (FNAB) egy gyors, egyszerű és költséghatékony diagnosztikus módszer. A mintavétel, ill. a kenetek kiértékelése azonban komoly tapasztalatot igénylő feladat. A citológiai vizsgálatnak – hasonlóan bármely diagnosztikus módszerhez – vannak korlátai, melyeket a citológiai vizsgálatot megrendelő orvosnak is ismernie kell. Fontos, hogy a klinikai szakmák művelői tudják, mely esetekben milyen válasz várható a citológiai vizsgálatról, illetve mik a korlátai az ilyen vizsgálatoknak. Kezdetben az aspirációs citológiai vizsgálatok tapintás alapján történtek, így döntően csak tapintható elváltozások vizsgálata zajlott. Manapság azonban a széles körben elterjedt ultrahangkészülékek segítségével a mintavétel sokkal biztonságosabban végezhető mind a beteg védelme, mind a célzás pontosítása szempontjából. Sajnos a mai napig sokan ragaszkodnak a régi, tapintás alapján történő mintavételi módszerhez, mely pontatlan vagy fals negatív diagnózisokat eredményezhet. Mindez nemcsak az adott beteg kárára történik, de a citológiai vizsgálatok megbízhatóságáról alkotott negatív kép elterjedését is eredményezi. Az intézetünkben működő citológiai munkacsoportnak az évek alatt sikerült kialakítania azt az optimálisnak mondható munkamódszert, amelynek segítségével a nemzetközi elvárásokat elérő vagy olykor meghaladó diagnosztikus eredmények születnek. A munkacsoport tagjaiként szeretnénk megosztani több mint 20 éves tapasztalatainkat e vizsgálatok hatékonyságának és elfogadottságának visszaállítása érdekében. Magyar Onkológia 58:311–323, 2014

Kulcsszavak: aspirációs citológia, FNAB, UH-vezérelt

Fine needle aspiration biopsy (FNAB) of focal lesions is a quick, relatively simple and cost-effective diagnostic method. However, performing aspirations and interpreting smears require skill and experience. Before initiating an aspiration the doctor needs to be aware of the limits of cytology as it is vital to know what kind of diagnostic issues can be answered upon a smear and what kind of questions cannot. Traditionally FNAB was performed without radiologic guidance, and therefore almost only palpable lesions were aspirated. Since ultrasound (US) has become widely used in medicine, it is axiomatic that FNAB is ideally performed with US guidance not only for the protection of the patients but also for targeting the lesion more safely. Several cytologists find US guidance unnecessary as a routinely used examination, which may lead to unsatisfactory smears and false negative results. This means not only a loss for the patient, but leads to a negative judgement of this diagnostic method. Our interventional cytology diagnostic team developed a working method resulting in excellent statistical results. In the followings we would like to share our experience refined the past two decades to restore the reputation of this diagnostic method.

Székely E, Istók R, Székely T, Kovács I, Somorác Á, Járay B. The role of aspiration cytology in tumor diagnostics. Hungarian Oncology 58:311–323, 2014

Keywords: US-guided FNAB

Levelezési cím: Székely Eszter, Semmelweis Egyetem, II. Sz. Patológiai Intézet,
1091 Budapest, Üllői út 93., e-mail: szeszter@gmail.com

Közlésre érkezett: 2014. november 21. • Elfogadva: 2014. december 5.

BEVEZETÉS

A fokális léziók aspirációs citológiai vizsgálata (FNAB) egy gyors, egyszerű és költséghatékony diagnosztikus módszer. A mintavétel, ill. a kenetek kiértékelése azonban komoly tapasztalatot igénylő feladat (1, 2). A citológiai vizsgálatnak – hasonlóan bármely diagnosztikus módszerhez – vannak korlátai, melyeket a citológiai vizsgálatot megrendelő orvosnak is ismernie kell. Fontos, hogy a klinikus kollégák tudják, mely esetekben pontosan milyen válasz várható a citológiai vizsgálattól, milyen kérdésekre képes a citológiai vizsgálat választ adni a minta alapján, és mire nem (3).

Kezdetben, az ultrahang (UH) – mint diagnosztikus segítség – elterjedése előtt a citológiai vizsgálatok tapintás alapján történtek, így döntően csak tapintható elváltozások vizsgálata zajlott. Amióta az UH-készülékek használata könnyebben hozzáférhetővé vált, a citológiai vizsgálatok egyre inkább UH-vezérlés mellett folynak, így ma már nem feltétlen elvárás, hogy a biopsziázandó eltérés tapintható legyen. Azok a kollégák, akik az UH elterjedése előtt kezdtek citológusi vagy akár csupán „mintavételi” karrierjüket, nehezen adják fel régi szokásaikat, és nem szívesen cserélik

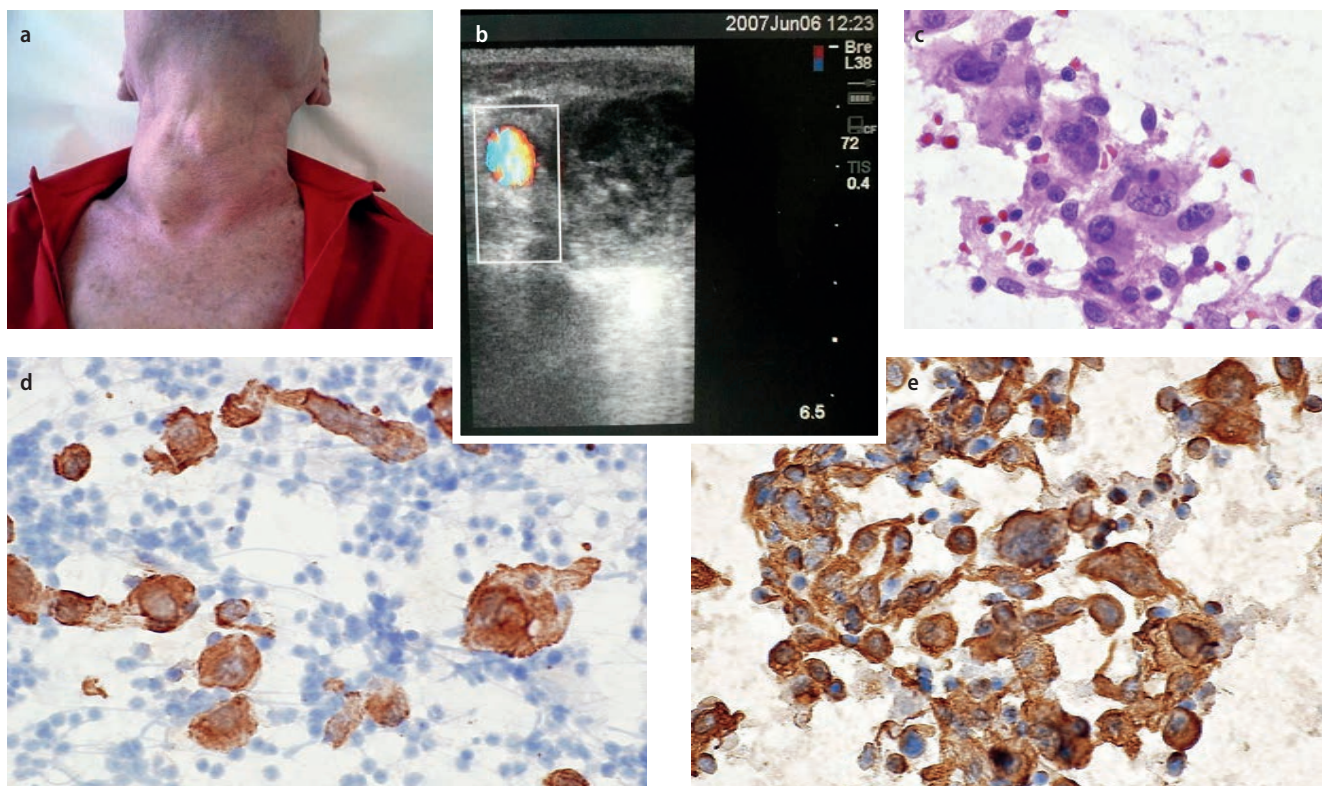
fel a tapintásalapú mintavételt az UH-vezéreltrel. E kollégák az UH-vezérlést sokszor fölösleges és költséges túlzásnak tekintik. Úgy gondolják, hogy megfelelő tapasztalat birtokában a tapintással végzett aspirációk statisztikailag is csaknem egyenértékűek az UH-vezérelt szúrásokkal, tapasztalattal, megfelelő körültekintéssel a parabiopszia elkerülhető. Időről időre azonban rendelésünkön jelentkeznek olyan betegek, akiknél a tapintás alapján történő szúrás fals negatív leletet eredményezett, késleltetve a beteg megfelelő kezelését. Mindezek igazolására álljon itt két példa.

Esetismertetések

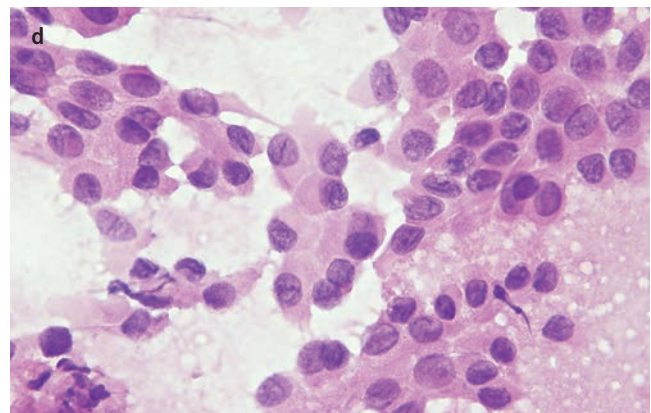
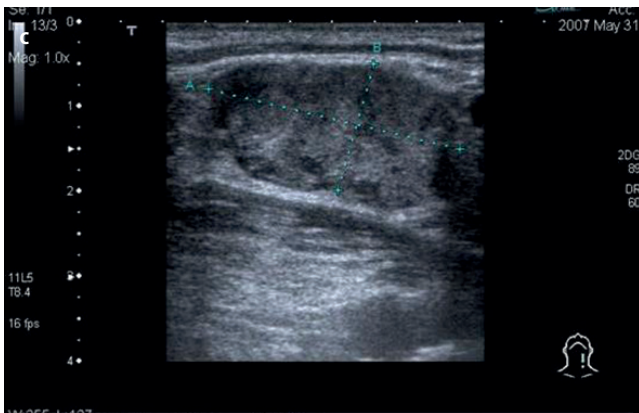
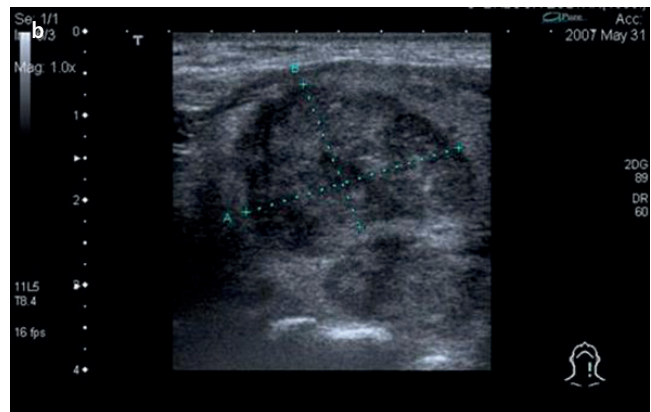
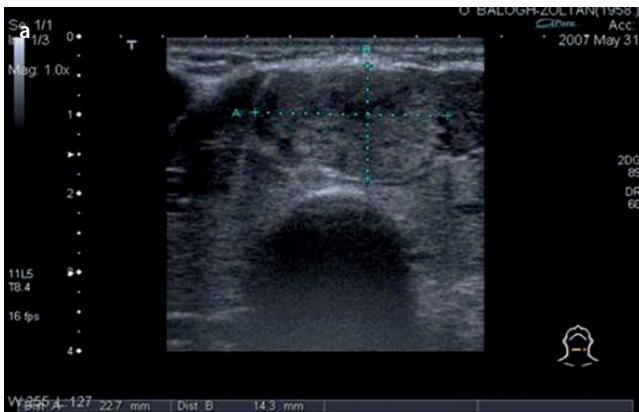
Egy 78 éves férfi hirtelen növekvő nyaki duzzanatát tapintás alapján biopsziázták. A citológiai kép alapján nyaki tályog jelenlétét állapították meg. Antibiotikus kezelés mellett is rohamosan növekedett a duzzanat, így újabb vizsgálatot rendeltek, ezúttal UH-laborunkban. Az UH-kép pajzsmirigydaganatra utalt, melyet a citológiai kép, ill. a kiegészítő immuncitokémiai (IC) reakciók is igazoltak. A végső citológiai diagnózis differenciálatlan pajzsmirigy-carcinoma volt (1. ábra).

Egy 50 éves férfi tömött nyaki duzzanata háttérben pajzsmirigydaganatot feltételeztek. Két kórház citológiai

1. ábra. a) A jobb oldali túlsúlyú nyaki duzzanat klinikai képe. b) A nyaki duzzanat UH-megjelenése. c) A mikroszkópos képen differenciálatlan daganatsejtek láthatóak. d) CK-reakció; a daganatsejtek CK-pozitivitást mutatnak. e) A daganatsejtek vimentinpozitivitást is mutatnak



2. ábra. a) Daganat a jobb pajzsmirigylebenyben. b) Daganat az isthmusban. c) Daganatátvét egy megnagyobbodott nyaki nyirokcsomóban. d) A daganat citológiai képe



laboratóriumában is történt FNAB, mindkét helyen tapintás alapján. Mindkét vizsgálat struma nodosa diagnózisát állapította meg. Mivel klinikailag a nyaki nyirokcsomóalnc duzzanata is megjelent, hematológiai megbetegedés jelenléte terelődött a gyanú. A páciens az I. Sz. Belgyógyászati Klinika hematológiai osztályára utalták, ahol nyaki UH-vizsgálatot rendeltek, ill. a megnagyobbodott nyaki nyirokcsomók aspirációját. Az elvégzett UH-vizsgálat daganat gyanúját vetette fel a pajzsmirigy isthmusában, a jobb lebenyben, ill. a daganat kiterjedt metasztázisait a nyaki nyirokcsomókban. Az elvégzett UH-vezérelt FNAB megerősítette a feltételezést (2. ábra).

Az elmúlt két évtizedben a növekvő esetszámmal egyre több érv szól az UH-vezérelt biopsziák végzése mellett (4–8). A lézió megtapintása megtörténik a biopszia elvégzése előtt (a régi – tapintásos – módszer hívei szerint ezen alapkövetelmény nem teljesül, ha UH-vezérelten végezzük az aspirációt), ill. a lézió konzisztenciája a „tűhegyérzéssel” (a szúrás végén, a biopsziás tű végén érzett tömörség) is megállapítható. Emellett tagadhatatlan előnye a vezérelt szúrásnak az, hogy aspiráció közben folyamatosan kont-

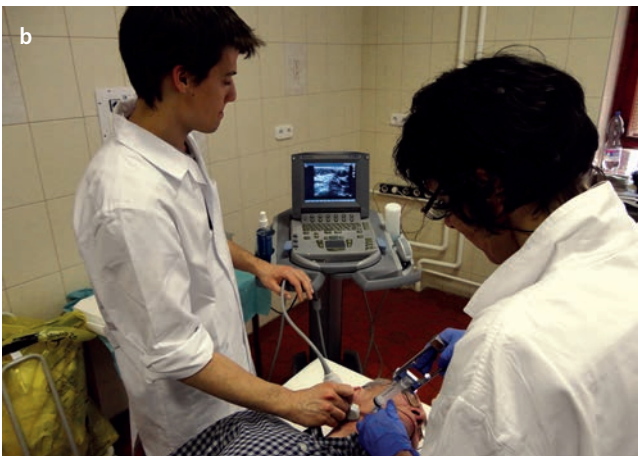
rollált a tű helyzete a lézió belül. Ez a biztosítéka, hogy a vizsgált sejtek valóban a kérdéses elváltozásból származnak, és nem annak környezetéből (3.b ábra). Az UH-vezérelt biopsziák további előnye, hogy a kérdéses lézió radiológiai képe, cisztikus vagy nem cisztikus, jól/rosszul körülírt volta, környezetéhez való viszonya azonnal láthatóvá válik a vizsgáló számára.

Amennyiben egy kórházban – onkológiai centrumban – akár a kenetkészítés módja, akár a kenetek kiértékelése nem megfelelő módon történik, a citológiai vizsgálat megbízhatatlan, és a klinikus kollégák más, drágább, és adott esetben a betegek számára megterhelőbb vizsgálatot fognak végeztetni a megfelelő diagnózis megállapítása érdekében. Centrumunkban 22 éve folynak aspirációs citológiai vizsgálatok, közel húsz éve – kivételes esetektől eltekintve – kizárólag UH-vezérelten. Úgy gondoljuk, hogy sikerült egy ideális munkamódszert kialakítani, mely a vizsgálatokat a lehető leghatékonyabbá teszi mind szenzitivitás, mind specificitás szempontjából. Az alábbiakban az évek során megszerzett tapasztalatainkon alapuló módszertani részletekre szeretnénk felhívni a figyelmet.

KI VEGYE A MINTÁT?

A kérdés a citológiai vizsgálatok végzésének kezdete óta nagy vitákat vált ki. Aspirációt klinikus, ill. citológus egyaránt végezhet. Igen fontos, hogy az aspirációt végző orvos a biopsziákat napi/heti rutinként vegye, ugyanis a már megszerzett rutin és tapasztalat is elillanhat, ha az orvos csupán ritkán végez biopsziás mintavételt, és az elkészült kenetek értékelhetetlenek, vagy igen korlátozottan értékelhetőek lesznek, mely e diagnosztikus módszer hírének és alkalmazottságának rovására válik. Természetesen az igazi vesztesek a betegek, akik nehezebben jutnak diagnózishoz, mely a kezelés megkezdésének idejét is késlelteti. Az aspiráció végzése során két orvosnak összesen három kezére van szükség (3. ábra). Az ultrahangot végző orvos a bőrre lehetőleg merőlegesen tartja a transducert, ezzel biztosítva a megfelelő UH-képet az aspiráció alatt, lehetőleg egészen a tű kihúzásáig.

3. ábra. A háromkezes technika (a–c). Az UH-képernyő jobb felső sarkában látszik a biopsziázott lézió, a biopsziás tű hegye apró fehér pontként, ill. fehér vonalként látszik benne (b, c)



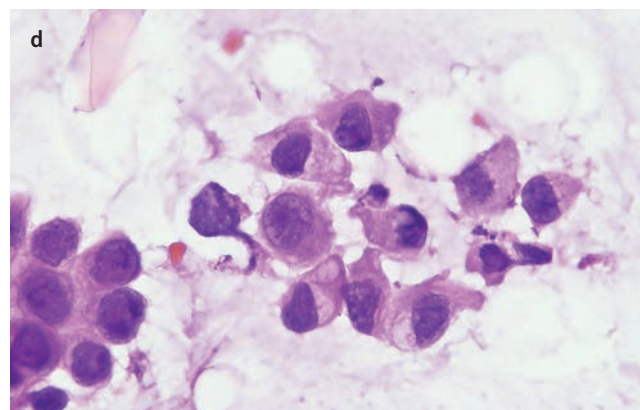
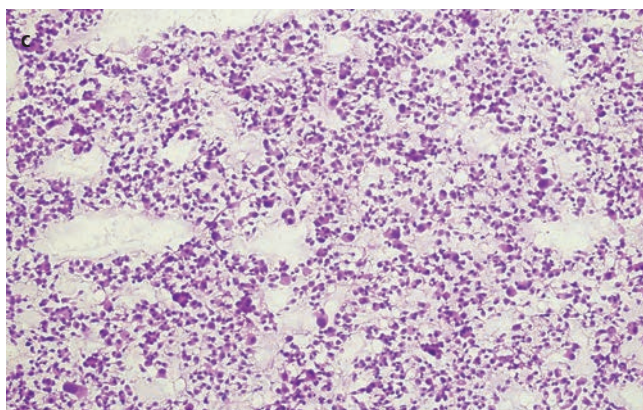
Az aspirációt végző orvos egyik kezével a tű behatolásának közelében meg kell húzza a páciens bőrét, míg másik kezével a Cameco-pisztolyt tartja, majd célzás után létrehozza a vákuumot a fecskendőben. A bőr meghúzására azért van szükség, mert amennyiben a beteg bőre vastag, a tű beszúrásakor meggyűrődhet, magával vonva a subcutan szöveteket, így módon megakadályozza, hogy a tűt végig követhessük a képernyőn a biopszia végzése alatt. Amennyiben a tű „eltűnik” a látótérből, vagy adott esetben nem is tűnik fel a tű behatolásakor, meg kell keresni, ugyanis a betegben „kalandozó” ellenőrizetlen tű fölöslegesen megsérthet olyan szerveket, melyeket nem áll szándékunkban érinteni. Mindez a keresgélés a vizsgálat idejét hosszabbíthatja, próbára téve a beteg türelmét, együttműködő készségét (mozdulatlanság, légzés visszatartása stb.), és így a vizsgálat sikerét.

Az, hogy a transducert más személy helyezze vissza a tartóhüvelybe, mint aki az aspirációt és a kenetek elkészítését végzi, azért is fontos, mert az ideálisan készülő kenet azonnali fixálást igényel. Néhány másodperces fixálási késedelem is ronthatja a kenet minőségét, amely a kiértékelést veszélyeztetheti.

Munkánk során az aspirációt a legtöbb esetben citológus végzi radiológus – vagy másik citológus – segítségével. Ha citológus tartja a transducert, vagyis citológusé a biopszia során a harmadik kéz, olyan betegeknél történik az aspiráció, akiket korábban radiológus már megvizsgált. (Amennyiben olyan esetet észlelünk, amelynél a radiológiai kép elemzésében elengedhetetlen szükség van radiológus kolléga véleményére, a páciens olyan időpontra, olyan helyre hívjuk vissza biopsziára, ahol radiológusokkal együtt végezzük az aspirációt). A biopsziázót segítő radiológusnak (orvosnak) tisztában kell lennie azokkal az apró szakmai trükkökkel, melyek segítségével a célzás ideje a legjobban lerövidíthető. Ezek közül az alábbiakra kell figyelni a biopszia alatt: a transducert úgy kell tartani, hogy az lehetőleg merőleges legyen a bőrre. A vizsgálat alatt a citológussal együtt kigondolt pozícióban



4. ábra. a) Sister Mary Joseph nodule, köldökmetsztázis makroszkópos képe. b) Az elváltozás UH-képe. c) Celluláris kenet, átnézetű mikroszkópos kép. d) Az elváltozás citológiai képe



tartva a transducert biztosan, mozdulatlanul kell biztosítani a radiológiai képet. Amennyiben az említett elővigyázatosság mellett végzett aspiráció során sem látszik a tű, azt a transducer finom ide-oda billegetésével haladéktalanul meg kell keresni. A ma használatos UH-készülékek igen vékony UH-nyalábbal működnek, így a legkisebb sáveltérés a tű eltűnését eredményezheti, ezért szükséges a transducert nagyon óvatos mozdulatokkal mozgatni. (Előfordul, hogy egy kevésbé közreműködő páciens megmozdul a vizsgálat valamely fázisában, és ilyenkor korrigálni kell a transducer helyzetét vagy akár a tű behatoláskor választott szögét.) Fontos, hogy a radiológus a biopszia ideje alatt ne akarjon fotót készíteni. (Gyakori jelenség, hogy kezdő radiológusok a vizsgálat közben archiválás céljából kimerítik a fotózáshoz a képet, ami nagyon zavarhatja a biopsziát végző citológust.) Az említett „fortélyokkal” a vizsgálat ideje a minimumra – néhány másodpercre – csökkenthető. A tű folyamatos ellenőrzése azért szükséges, hogy biztosan tudhassuk, nem sértünk meg ereket, a tűvel nem hatolunk véletlenül a mellkasba, nem sértjük

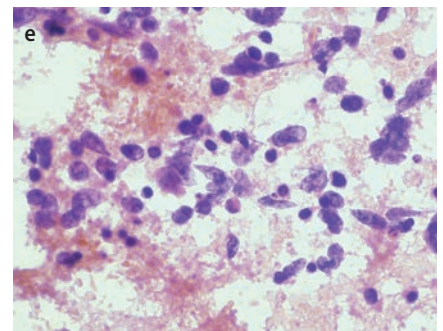
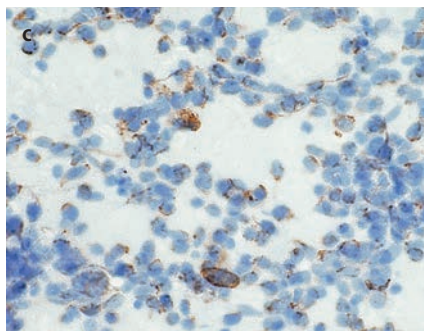
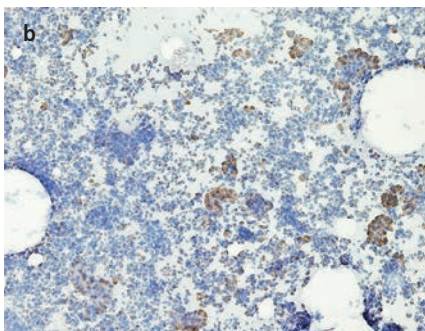
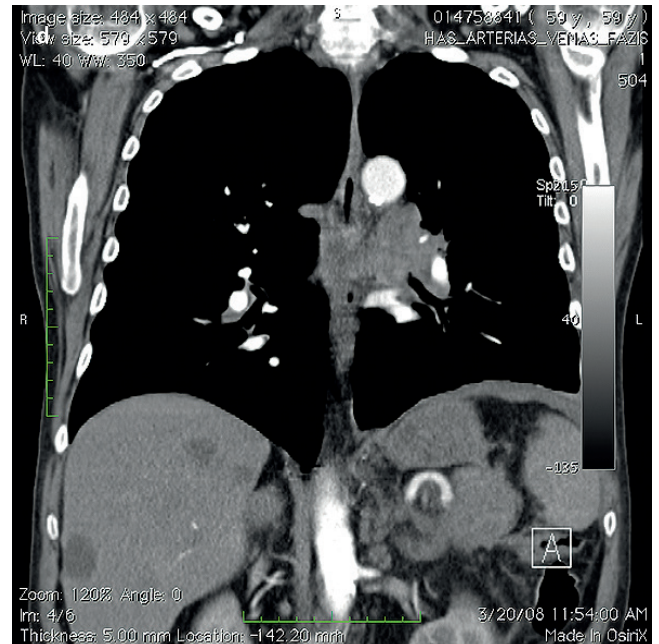
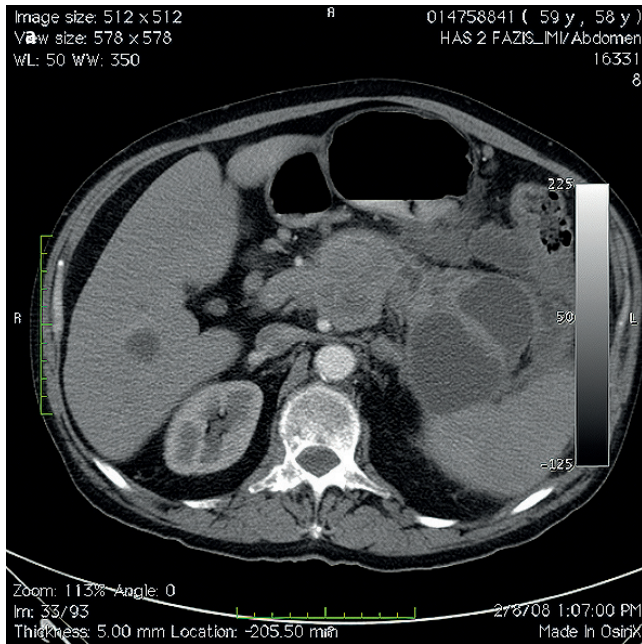
meg a lépet stb. Ha vérzést okozunk, az nemcsak a betegek számára lehet kellemetlen, de véres keneteket kiértékelni nagyon nehéz lehet, vagy egyenesen lehetetlen.

A citológus jelenléte a biopsziás laborban akkor is előnyös, ha a mintavételt nem személyesen végzi. Maga a beteg megjelenése, a biopsziázandó elváltozás radiológiai képének személyes benyomása mellett a citológusnak alkalma nyílik olyan célzott kérdések intézésére a beteghez, amelyek általában sorra lemaradnak a kérőpapírról, de a kenetek megfelelő kiértékeléséhez szükség lehet a válasz ismeretére. Adott esetben a citológiai lelet utóiratában szerepelhet olyan megjegyzés, mely a továbbiakban potenciálisan felmerülő problémákra is választ ad.

Esetismertetések

Egy 65 éves, emlőcarcinómában szenvedő beteg májelváltozásának biopsziáját végeztük. A vizsgálathoz való készülődéskor feltűnt egy alsó medián, ill. egy haránt laparotómia hege. A betegről megtudtuk, hogy korábban vastagbélrák,

5. ábra. a) Az elváltozás CT-képe. b) Citokeratin a keneten. Perinukleáris rögös CK-pozitivitás. A háttérben normális acinusok is vannak, gyengébb, de széles citoplazmájukban diffúz pozitivitással. c) Ugyanez nagyobb nagyítással. d) Mellkas-CT a centrális tumorral. e) Kissejtes carcinoma H&E-képe

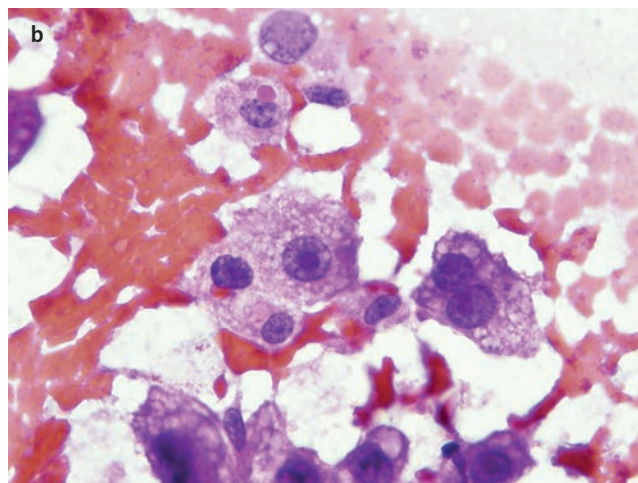


ill. petefészekrák miatt is kezelték (mindkettő primer tumor volt elmondása szerint). A májlézió citológiai mintája emlőcarcinoma áttétét bizonyította, az utóiratban azonban szerepelt az is, hogy colon- vagy ovariumdaganat áttétének lehetőségét is számításba vettük a kenetek kiértékelése során, de a citológiai kép és a kiegészítő reakciók emlődaganat áttétét igazolták. Minderre azért lehet szükség, mert ha felmerül a kezelés során valamelyik másik daganat áttétének gyanúja, akkor ez az utóiratban megfogalmazott mondat bizonyítja, hogy a citológiai vizsgálat során a többi daganat áttétének lehetőségét is figyelembe vettük.

Egy 28 éves fiatalember jelentkezett nyirokcsomó-biopsziára. Klinikailag Hodgkin-lymphoma gyanúja merült fel a bal elülső nyaki nyirokcsomólánc területén tapintott nyirokcsomó-nagyobbodás miatt. A célzott vizsgálatához a pá-

ciensnek le kellett vennie az ingét, mivel annak igen szűk nyakkivágása volt. (Bár az orvosi tanulmányaink során örökké emlegetett – és ritkán betartott – szabályok alapján minden beteget tetőtől talpig meg kellene vizsgálni, célzott biopszia során ilyesmire csak indokolt esetben kerülhet sor.) A páciens hátán egy durva, széles heg húzódott. Kérdésünkre elmondta, hogy a hátról három éve anyajegyet távolítottak el, melynek szövettani eredménye iránt azóta sem érdeklődött. Az UH-vizsgálat során az elülső nyaki nyirokcsomók reaktív jellegűnek tündek, a hegvonal szomszédságában az alsó nyaki nyirokcsomólánc területén azonban kerek, echoszegény, 2–3 cm átmérőjű léziók mutatkoztak. Biopszia történt az egyik kerek háti nyirokcsomóból, és az egyik kért, elülső nyaki nyirokcsomóból is. A hátsó nyirokcsomó aspirátuma lényegében kizárólag melanomasejteket

6. ábra. a) Vesesejtes carcinoma mandibulaáttétének UH-képe. b) Az áttét citológiai megjelenése. Jellegzetes, világos citoplazmájú sejtek, magjukban hatalmas nucleolusok



tartalmazott. Az elülső nyaki régió aspirátuma reaktív nyirokcsomóra utalt, de a sejtdús keneten három apró, néhány sejtől álló daganatsejtcsoport is jelen volt. Amennyiben aspiráció csak ebből az elülső nyirokcsomóból történt volna, pontos diagnózist nem sikerült volna mondani, ehhez újabb biopsziára lett volna szükség.

Vitán felül áll, hogy körültekintő radiológus is megtalálja a diagnózis szempontjából ideális morfológiájú nyirokcsomót. Az a tapasztalatunk azonban, hogy a citológus jobban érdekelt abban, hogy a kenetek minősége minél tökéletesebb legyen, így talán eredményhatékonyabb nézőponttal készíti a kenetet, és keresi hozzá a legalkalmasabbnak kínálkozó célpontot. Sokszor tűnik úgy, hogy a radiológus kolléga elsődleges szempontja a klinikus hozzá intézett kérésének teljesítése, míg a citológusé a legmegfelelőbb helyről történő minta vétele még akkor is, ha adott esetben ez eltér attól a léziótól, amiből a vizsgálatot eredetileg kérték, amennyiben az radiológiaiul kevésbé gyanús. Viszonylag gyakran fordul elő gyenge általános állapotú betegnél hasüregi daganat mellett köldökbe adott metasztázis, „Sister Mary Joseph nodule”. Ilyen esetben elég a páciens köldökmetasztázisából venni a mintát, mely jóval kisebb megterhelést jelent. Különösen olyankor érdekes ez, amikor az alvadási paraméterek nem igazán kielégítőek (4. ábra). Néha az is előfordul, hogy az onkológus kolléga a citológusokra bízta, hogy többszörös elváltozás esetén melyikből több lézióból történjen-e mintavétel.

Esetismertetés

Az 58 éves férfinél hasi panaszok háttérében végzett CT-vizsgálat pancreastumort igazolt, multiplex májmetasztázisokkal. Az onkológiai kezelést tervező kolléga a citológus döntésére bízta, hogy az aspiráció pancreasból, májból, vagy

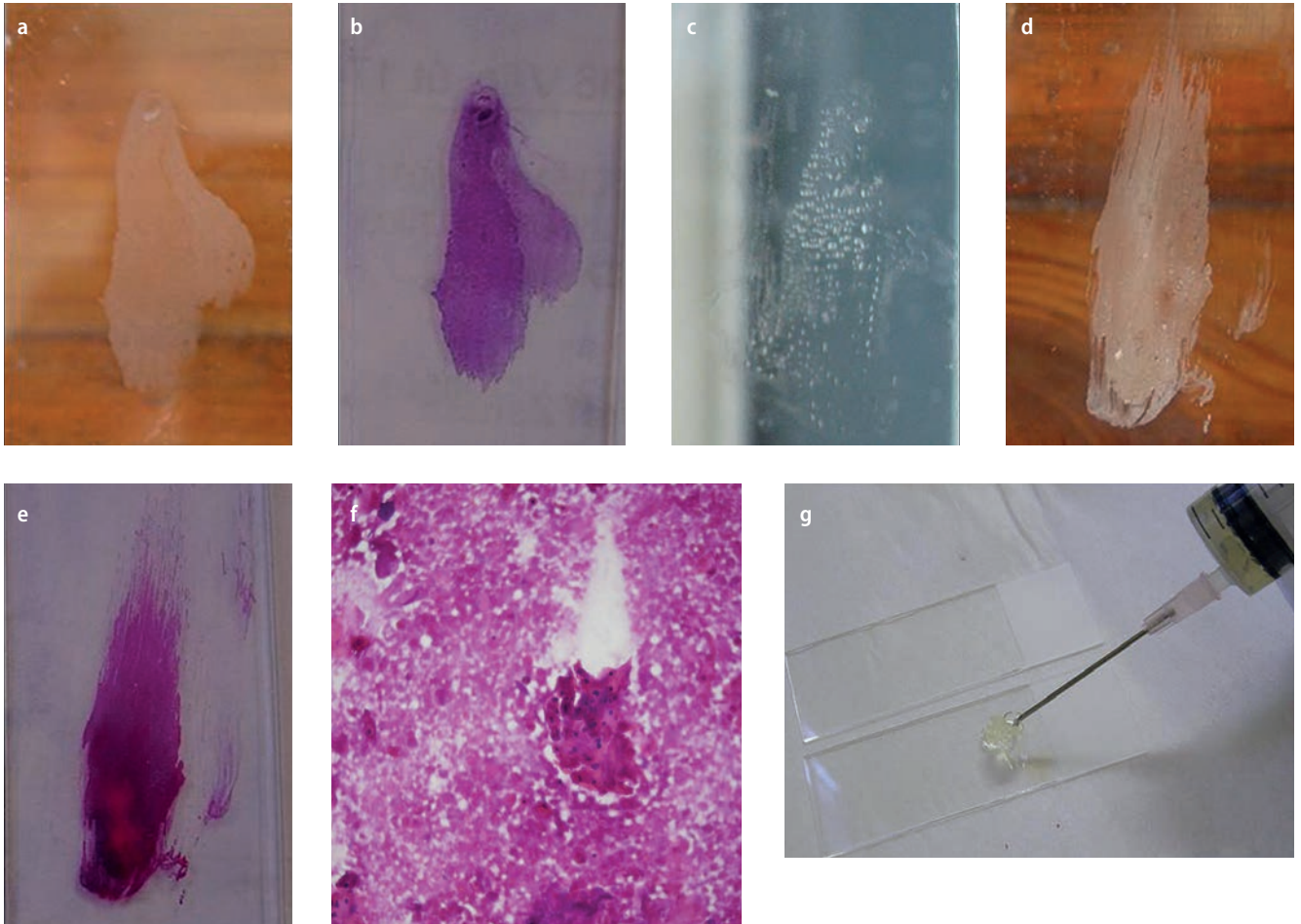
mindkét szervből legyen-e. A mintavétel a pancreasból történt. Kissejtes carcinoma igazolódott, nem „hagyományos” pancreastumor, így a lelet utóiratában mellkasi CT-vizsgálat végzését javasoltuk, mely a citológia alapján feltételezett primer tüdőtumort igazolta. A páciens ennek megfelelő kezelést kapott (5. ábra).

Adott onkológiai esetekben csontlézióból is vehető minta, amennyiben a csont corticalisa eléggé meggyengült ahhoz, hogy a 23 vagy 22 G vastagságú (0,7 vagy 0,6 mm átmérőjű) tű könnyedén áthatoljon. Ez csontmetasztázisok esetén szokott előfordulni. A radiológus kolléga megállapítja, hogy érdemes-e próbálkozni aspirációval (6. ábra).

AZ ASPIRÁCIÓ TECHNIKÁJÁNAK JELENTŐSÉGE

Citológiai minta lényegében minden szervből vehető. Amint már említettük, ideális esetben a biopsziás tű útja a vizsgálat során végig látszik a képernyőn. Ez legkönnyebben úgy érhető el, ha a transducer merőleges a test felszínére, és a biopsziás tű síkja megegyezik az UH-nyalábbal. Amennyiben a beteg önkéntelen mozdulatot tesz a vizsgálat során, előfordul, hogy a biopsziás tű „eltűnik” a képről. Ilyen esetben a radiológusnak haladéktalanul meg kell keresnie a tűt a lézióban. Ilyen helyzetben akár a radiológus, akár az aspirációt végző orvos is keresheti a tűt, de ezt sohasem tehetik egyszerre. A radiológus a transducert billegeti, az aspirációt végző orvos az UH sugarába próbálja terelni a tűt. Ez akkor lehetséges, ha csak egyikük mozog. Amennyiben mindketten egyszerre mozgatják az eszközüket, alig van esély arra, hogy az UH-nyaláb és a tű síkja találkozzon. Előfordul, hogy bizonyos helyzetekben apró fortélyokkal kell

7. ábra. a) Nedvesen fixált nyirokcsomóból származó festetlen kenet natív képe. A fixálás után egy sejtűs kenet azonnal kifehéredik. b) A 7.a ábrán mutatott kenet H&E-festés után. c) Azonnali ismétlést igénylő, potenciálisan sejtmentes kenet. d) Nekrotikus aspirátum fixálás utáni képe. e) A 7.d ábrán mutatott kenet festés után. f) A 7.d és 7.e ábrán mutatott kenet mikroszkópos képe. Nekrotikus laphámcarcinoma. g) Ízületi ganglionból származó igen sűrű, mucoid aspirátum



a biopsziázandó szervet vagy léziót könnyen aspirálható pozícióba ügyeskedni. A nyakon, leggyakrabban a pajzsmirigyben egyes göbök épp a carotis közvetlen szomszédságában úgy helyezkedhetnek el, hogy hagyományos pozícióban érsérülés komoly kockázatával járna a biopsziázás. Ilyenkor a beteg háta alá párnát helyezve a nyak erőteljesebb kifestésével, jobbra vagy balra forgatásával e veszély elkerülhető. Vesék biopsziájánál gyakran adódik, hogy a páciens dereka alá helyezett párnával a biopsziázandó lézió előemelkedik, így a tű útja lerövidíthető, és az aspiráció is könnyebben végezhető.

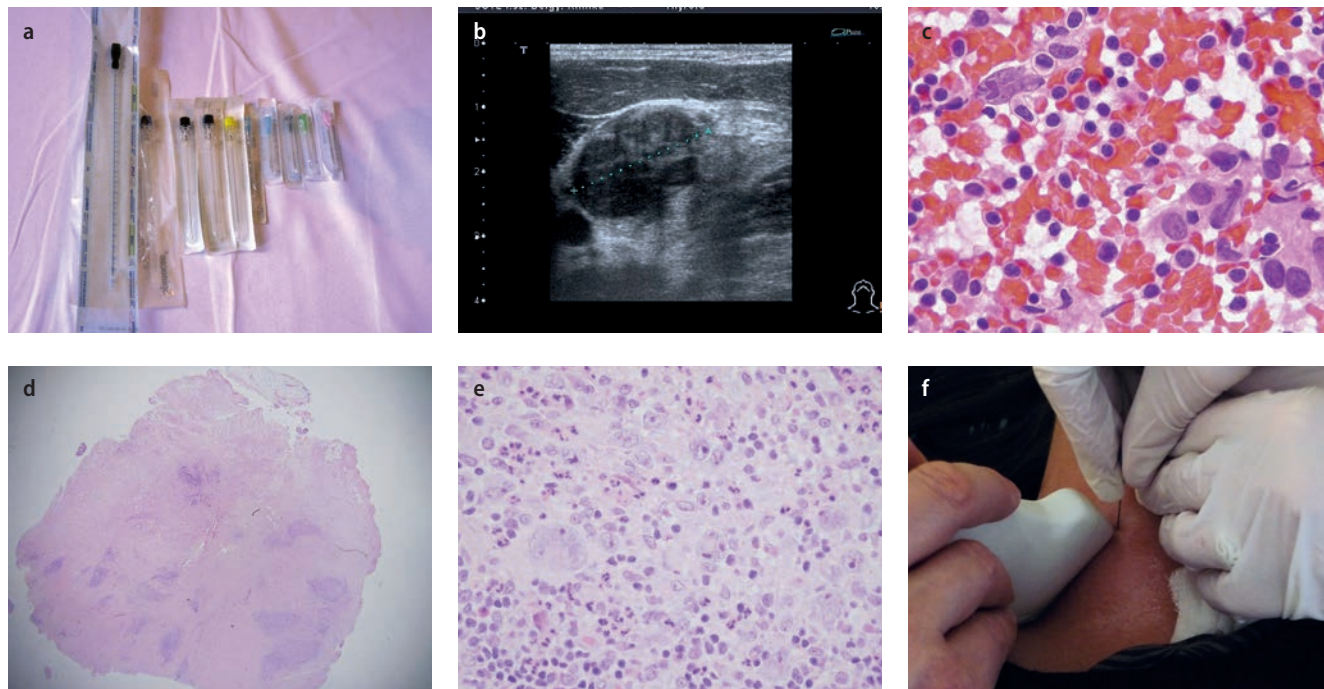
A betegek megfelelő közreműködése nélkül a vizsgálatok nagy része nem végezhető el. Ha minimálisan is, de invazív vizsgálatról van szó, melynek elszívásától a betegek túlnyomó többsége nagyon tart. Igen fontos, hogy a vizsgálatban jelen lévő egészségügyi személyzet, orvostanhallgatók,

tanulók teljes stábja törekedjen megfelelő empatikus miliő biztosítására. Így nyerhetjük el a páciens bizalmát és a lehető legfegyelmettebb közreműködését (mozdulatlanság, légzés visszatartása), és azt is, hogy a vizsgálat lehetőleg minimális traumát jelentsen számára. Ilyen körülmények között kecsegtet a legnagyobb reménnyel a biopszia sikere.

A kenetek kiértékelése már az aspirátum kikenésekor megkezdődik. A minta szélesztésekor azonnal feltűnik, ha a kenet nyákos – mucinosus daganatok esetén –, nekrotikus – bármely szerv daganatakor, de leggyakrabban laphámcarcinoma esetén –, vagy kifejezetten száraz, sejtmentesnek tűnik (7. ábra). Vegyük végig, mi a teendő ilyenkor, mely szituációról szituációra változik.

Amennyiben ismert nyáktermelő daganat feltételezett áttétéből veszünk mintát, és az aspirátum jól észlelhetően mucinosus jellegű, nem kell feltétlenül törekedni kétszeri

8. ábra. a) Aspirációs tűtípusok. b) Hodgkin-kór nyirokcsomó-UH-képe. c) A száraz, kissé véres keneten kevés a diagnosztikus sejt. d) Az eset szövettani mintája. Jól látható, hogy a nyirokcsomó állományát kötőszövet foglalja el, igen kevés daganatsejtet tartalmazó szigeteket övezve. e) Nagyobb nagyítással a citológiai mintán is látott Sternberg–Reed-sejtek. f) Kapillárisnyomással történő aspiráció. A tű direkt módon, vákuumfecskendő nélkül pásztázza a léziót



aspirációra – ami az általános szabály –, egyszeri biopszia is elégséges lehet. Hasonlóképpen nem kell feltétlenül többször aspirálni, ha konkrét szerv primernek tűnő daganatát szűrjük és nyákos az aspirátum – pl. pancreas – amellet, hogy a biopsziás tű jól láthatóan a kérdéses lézióban volt detektálható. Különösen akkor mérlegelendő a második mintavétel elvégzésének szükségessége, ha az első biopszia sikeresnek tűnik, a beteg rossz általános állapotú és a biopsziázandó lézió nehezen megközelíthető helyen van. Amennyiben azonban ismeretlen eredetű daganat mucinosus metasztázisát biopsziázzuk, érdemes akár három mintát is venni. Ilyenkor törekednünk kell arra, hogy minél nagyobb számú tárgylemezre kenjük a mintát, mert várhatóan szükség lesz kiegészítő immuncitokémiai (IC) vizsgálatokra is (ld. később).

A minta jól detektálhatóan nekrotikus jellegű lehet. Amennyiben a betegnek ismert vagy feltételezett elszarusodó laphámcarcinómája van, egyetlen minta is elégséges a diagnózishoz. Amennyiben azonban ismeretlen eredetű primer tumor áttétét szűrjük, szükség lehet a primer tumor lehetséges helyének meghatározásához IC reakciókra, ilyenkor is a többszöri mintavétel ajánlott.

Amennyiben aspirációkor a tű igen nehezen mozgatható egy tömött elváltozáson belül, és száraz kenetet nyerünk,

érdemes azonnal a szokásos 23 G vastagságú tű helyett 22 vagy 21 G vastagságút választani. A vizsgálatoknál alkalmazott „túarzenálból” a mintavételt végző orvos válogat (a tű vastagsága, ill. hossza alapján, 8. ábra). Ha így sem sikerül megfelelő mintát venni, core-biopsziától várható eredmény. Amennyiben azonnali core-biopsziás mintavételre van lehetőségünk, ennek elvégzése felgyorsíthatja a diagnosztikus folyamatot.

Olykor a biopsziázandó elváltozás igen vaszkularizált. Ha az aspirátum nagyon véres, meg lehet kísérelni kapillárisnyomással, vákuum alkalmazása nélkül venni a mintát, ugyanis zavaró lehet nagyobb mennyiségű vér a minta mikroszkópos megítélésekor, viszont a kapillárisnyomással nyert minta biztosan kevesebb vért tartalmaz, várhatóan megfelelő mennyiségű diagnosztikus sejt jelenléte mellett (8.f ábra).

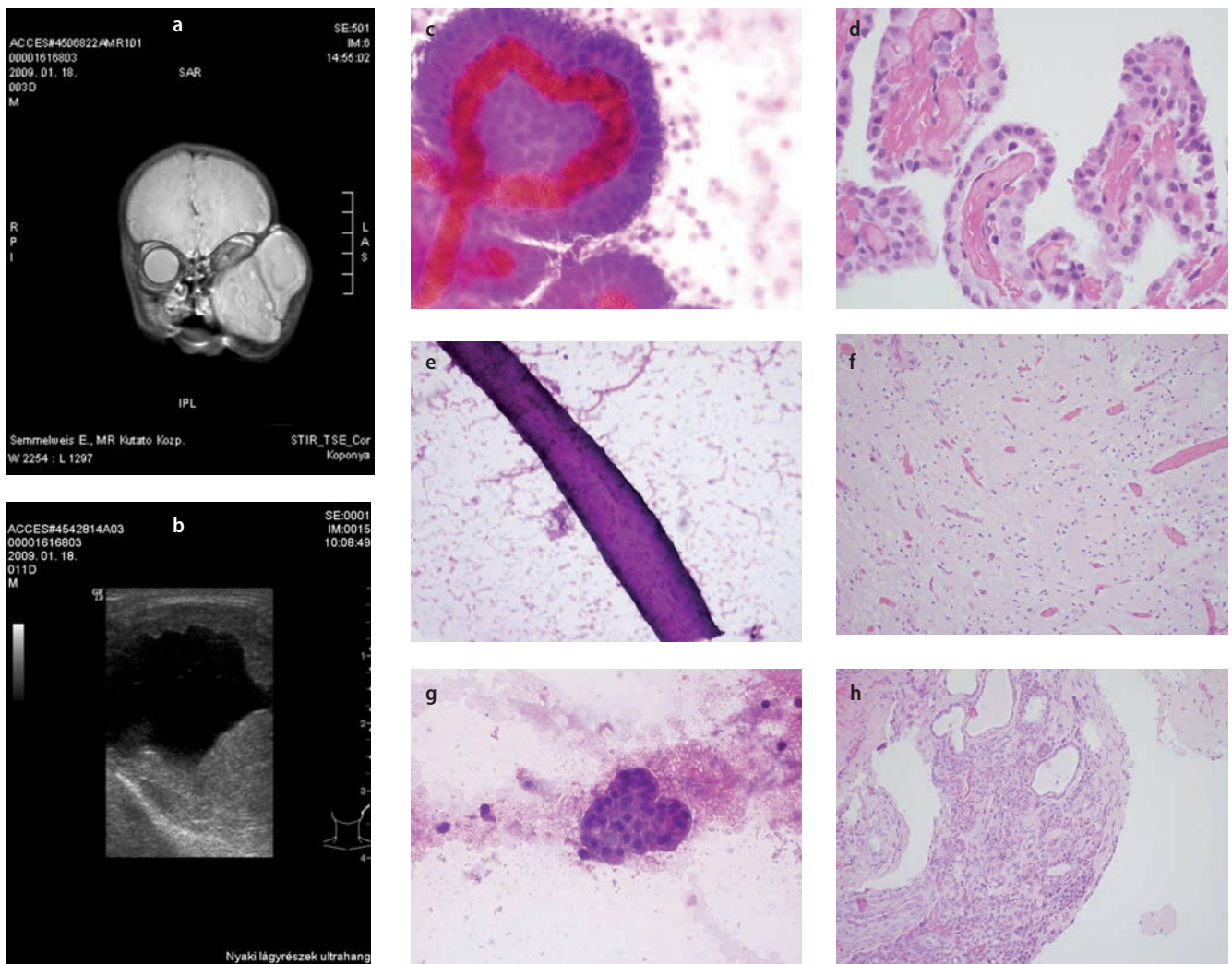
A kenet minőségének makroszkópos megítélésére az az orvos a legalkalmasabb, aki a mikroszkópos vizsgálatot végzi, hiszen a legmegfelelőbb visszajelzés az aspiráció után a minta mikroszkóppal történő vizsgálata. Amennyiben valakit a felsorolt érvek nem győznének meg, annak alátámasztására, hogy ideális esetben a citológusnak ott a helye az aspirációk végzésénél, ez utóbbi megállapítás remélhetőleg döntő érvek bizonyul (9–11).

A KENETEK MEGFELELŐ FIXÁLÁSA ÉS FESTÉSE

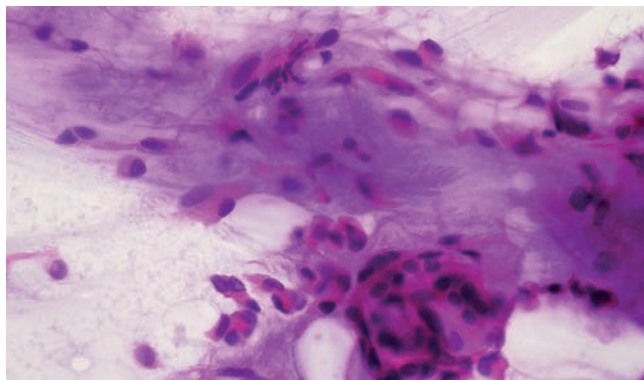
A citológiai minták festése különböző laborokban eltérő. Egyes festések nedves – azonnali – fixálást igényelnek (Papanicolau, H&E), míg mások száraz fixáláson alapulnak (Giemsa, Diff-Quick). Úgy tűnik, minden laborban „megváltoztathatatlan” szokások uralkodnak, és minden citológus ragaszkodik a megszokott festéshez, hiszen az ismert típusú képet könnyebb diagnosztizálni. Laborunkban szinte a kezdetek óta nedvesen fixált, H&E-festett keneteken végzünk analízist. E festéshez a kenet kikenésekor azonnali fixálást kell alkalmazni. A nedves fixálás, H&E-festés melletti érveink a következők: a mag morfológiájának vizsgálata e festéssel a legalkalmasabb, hiszen a kromatinszerkezet nedves fi-

xálás után a legjobban megőrzött. A szövettani minták rutin festése is H&E-vel történik, így lehetőség nyílik a citológiai és a szövettani morfológia összevetésére (9. ábra). Ez a helyzet nemcsak önképzésre ideális, de a citológiával kapcsolatban szkeptikus kollégákat, ill. a fiatal rezidenseket is könnyebb meggyőzni a citológiai vizsgálat fontosságáról, ill. arról, hogy a citológiai kép értékelése nem nehezebb a szövettani vizsgálatokénál. Jóval egyszerűbb az azonos színvilágú minták összevetése annál, ahogy a Giemzával festett kenetek beszáradt sejtjeinek kétségéből próbálunk a H&E-festett metszeteken látottakkal párhuzamot vonni. Az utóbbi években a citológiai mintákat nem csupán a morfológiai alapú diagnosztikára alkalmazzák. A személyre szabott onkológiai kezelés molekuláris biológiai vizsgálatok sorát teszi szükségessé, melyhez a citológiai minta alkalmasabb a szövettaninál (a formalin-

9. ábra. a) Teratoma a maxillában. MR-kép. b) Ugyanezen lézió UH-képe. c) Ependyma citológiai képe. d) Ependyma szövettani képe. e) Agyszövet citológiai képe. f) Agyszövet szövettani képe. g) Nyálmirigy citológiai képe. h) Nyálmirigy szövettani képe



10. ábra. Pleomorph adenoma. Az élénk eosinophil citoplazmájú daganatsejtek háttérében a myxoid alapállomány enyhén basophil jellegű – többé-kevésbé metachromasiásan festődik



fixálás súlyos DNS-károsodást okoz). Emiatt olyan centrumokban is folyamodnak citológiai vizsgálatokhoz, melyek korábban elvetették ezt a diagnosztikus módszert. A frissen fixált mintákon e vizsgálatok is meggyőzőbb eredményt mutatnak, mint a szárazon fixált anyagokon. IC-vizsgálatokat gyakran végzünk mintáinkon. Ezek eredménye is jóval megbízhatóbb, ha nedves fixálás után alkalmazzuk (ld. a következő bekezdésben). A H&E kenet egyetlen hátránya lehet – különösen nyálmirigydaganatok esetén – a metachromasia hiánya. Bár a hagyományos tanak alapján metachromasia elérésére a legalkalmasabb a száraz fixálás után végzett Giemsa-festés, véleményünk szerint a H&E-festett keneteken is látható metachromasia-jellegű eltérés (10. ábra).

KIEGÉSZÍTŐ TECHNIKÁK

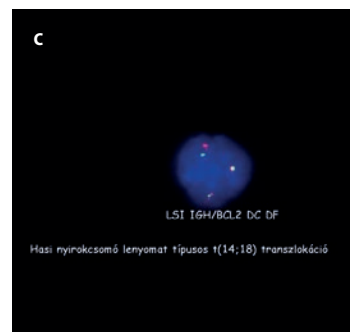
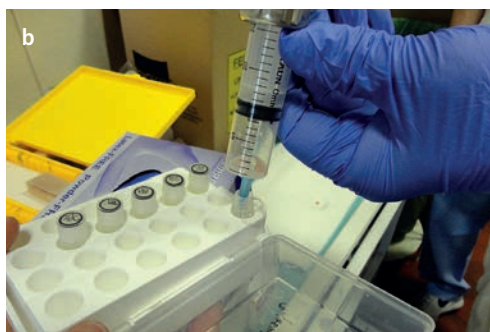
Sok esetben az aspirátum nem csupán kenetkészítésre használható. Amennyiben az aspirátum gennynek tűnik, a minta egy részét azonnal transzport táptalajra lehet oltani,

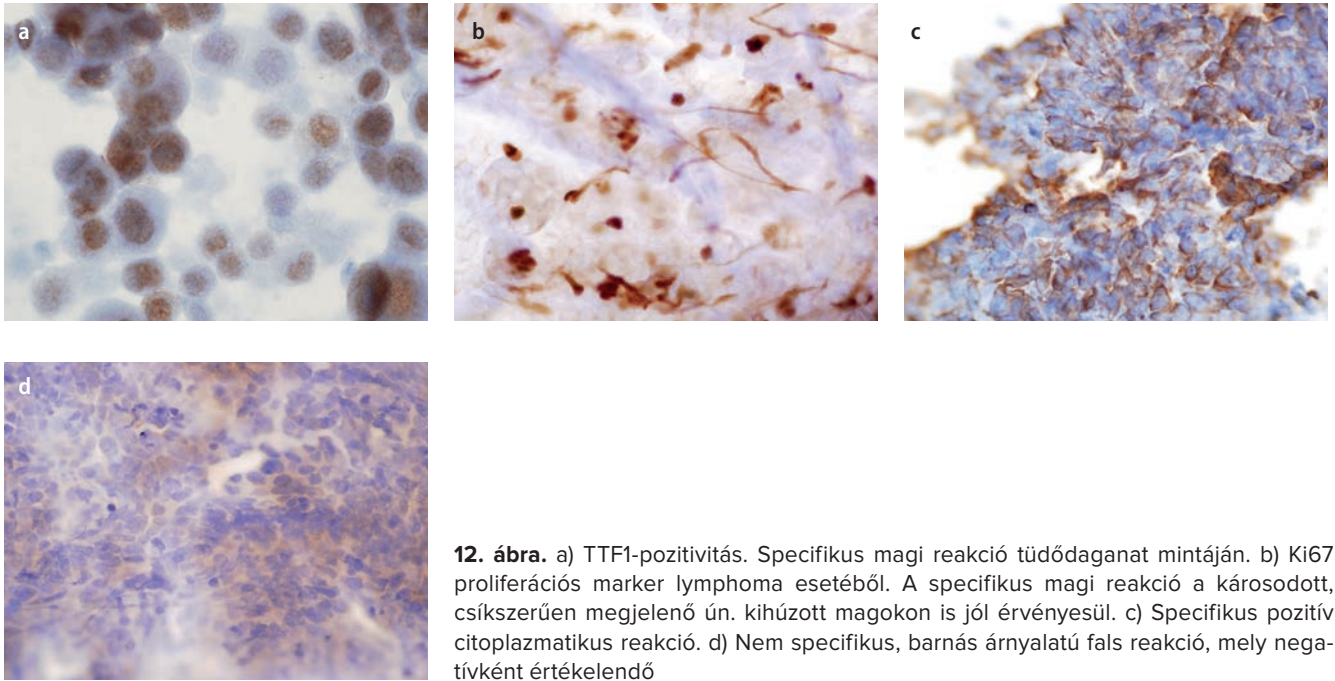
mely mikrobiológiai laboratóriumba küldhető tenyésztésre (11.a ábra).

Malignitás esetén gyakran van igény molekuláris biológiai vizsgálatok végzésére. E vizsgálatok végezhetőek olyan citológiai mintán, melyet direkt e célból vettek, de végezhető az aspirációkor használt biopsziás tűt átmosva a túmosó folyadékból, kefebopszia esetén a kenet kikenése után a biopsziás kefén maradt anyagból, vagy a már vizsgált kenetről (tárgylemezről) leoldott sejteken. A molekuláris biológiai vizsgálatok prognosztikus markerek meghatározása, részben a terápia megválasztása céljából (k-ras, b-raf, EGFR stb.) történnek leggyakrabban (12–16). Az első három esetben a mintát Eppendorf-csőbe gyűjtjük (11.b ábra). Fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH) vizsgálatot HER2-státusz meghatározására, ill. hematológiai megbetegedések bizonyítására alkalmazunk bizonyos esetekben. Hematológiai kezelés leggyakrabban szövettani vizsgálatra alapozva történik, de bizonyos esetekben citológiai minta is elégséges lehet. Amennyiben egy betegnek a korábban kezelt, szövettanilag meghatározott lymphoma recidívájának lehetősége merül fel, a citológiai kép is erre utal, ill. a daganatnak jellegzetes kromoszómaeltérései ismertek, a citológiai vizsgálat FISH-sel kiegészítve szövettani vizsgálat nélkül is elégséges lehet a kezelés újraindításához (11.c ábra). Ennek különös jelentősége lehet olyan esetekben, amikor a beteg általános állapota még egy kevésbé megterhelő sebészeti beavatkozást sem tesz lehetővé. Hasonló vizsgálatkombináció primer lymphoma esetén is szóba jöhet elesett állapotú betegeknél, vagy olyanoknál, akiknél a nem megfelelő véralvadási paraméterek nem teszik lehetővé akár egy corebiopszia elvégzését sem (11.c ábra) (17, 18).

A kenetek értékelése nem ér véget feltétlenül a H&E-kép vizsgálatával. Kiegészítőként eseteink 10%-ában alkalmazunk IC-reakciókat. E vizsgálatokat gyakran olyan betegeknél alkalmazzuk, akiknél ismeretlen eredetű primer tumor metasztázisa hívja fel a figyelmet daganat jelenlétére

11. ábra. a) Transzport táptalaj. b) Eppendorf-csőbe kerül a minta, melyből molekuláris biológiai vizsgálat készül. c) Keneten végzett FISH t(14;18) follicularis lymphoma esetből





12. ábra. a) TTF1-pozitivitás. Specifikus magi reakció tüdődaganat mintáján. b) Ki67 proliferációs marker lymphoma esetéből. A specifikus magi reakció a károsodott, csíkszerűen megjelenő ún. kihúzott magokon is jól érvényesül. c) Specifikus pozitív citoplazmatikus reakció. d) Nem specifikus, barnás árnyalatú fals reakció, mely negatívként értékelendő

(„CUP” – cancer of unknown primary). Mivel különböző eredetű daganatok igen hasonló citológiai-szöveti képet mutathatnak, IC-reakciók végzése szükséges a primer daganat lehetséges helyének meghatározására.

Sok centrumban sejtblokkon végeznek kiegészítő immunhisztokémiai (IH) vizsgálatokat. Ez megbízható módszer, azonban komoly hátránya, hogy a sejtblokk létrehozásának, illetve metszet ebből történő elkészítésének ideje azonos egy szövettani mintából származó metszet elkészítésével. Mivel a kenetek vizsgálatának egyik fő előnye, hogy a minta az aspiráció után azonnal értékelhető, amennyiben sejtblokkon végzünk IH-vizsgálatokat, ez a megfellebbezhetetlen előny elvesz.

Nedvesen fixált mintán a kenetek festése és kiértékelése után az újra elszíntelenített keneteken megbízhatóan végezhetőek direkt IC-reakciók (12. ábra). A kenetek első kiértékelésére az IC-reakciók végzése előtt az alábbi okok miatt van szükség: a mikroszkópos kép alapján a citológusnak kialakul a véleménye az elváltozásról, melyről tájékoztathatja a klinikus kollégákat, a lehetséges, szóba jövő differenciáldiagnosztikai paletta megemlítésével. Ez utóbbi körülmények meghatározzák a következőkben végzendő IC-reakciók kombinációját, ill. a reakciók szükséges sorrendjét. Amennyiben az első széria IC-reakció-negatív, a negatív keneteken újabb vizsgálatok végezhetőek. (Technikailag érdemes magi reakciót ismétléskor olyan keneten végezni, amin korábban citoplazmatikus reakciót próbáltunk, ill. fordítva, hogy esetleges technikai elégtelenség esetén fals reakciók ne okozhassanak félreértelmezett eredményt.) Bár direkt keneteken végzett IC-vizsgálatoknál is előfordulhat, hogy

az IC-reakciók végső kiértékelése több napot vesz igénybe, a folyamat gyorsabb, mint sejtblokk alkalmazása esetén.

Az IC-reakcióra küldött kenetek minősége alapján azt is meghatározhatjuk, hogy mely keneten melyik IC-reakciót végezzük; döntően denudált sejtmagokat tartalmazó keneten inkább magi reakciókat végzünk, míg citoplazmareakciókat a jobban megőrzött sejteket tartalmazó keneteken.

Az IC-vizsgálatra szánt kenetek néhány másodperc alatt sósavas alkohol 1%-os oldatában elszínteleníthetők, és az IC-reakciók a szövettani IH-reakciókra használt automatában elvégezhetőek. Egyetlen lényeges különbség, hogy a citoplazmatikus reakciókhoz nincs szükség antigénfeltárással (ez a lépés az automatában kiiktatható). Magi reakció esetén azonban történik antigénfeltárással. Az IC-reakciók hátránya az, hogy kontroll szövetminta nem húzható a kenetekre, így a negatív eredményben akkor lehetünk teljesen biztosak, ha a kenet tartalmaz olyan sejtpopulációt is a daganatsejtek mellett, melyek belső kontrollként értékelhetőek. (Tapasztalatunk alapján fals pozitív reakció nem szokott előfordulni, így ilyesmivel nem kell számolnunk.) Másik hátrány lehet, ha nagyon limitált a vizsgálható tárgylemezek száma, hiszen nem készíthető korlátlan számú metszet/kenet, mint sejtblokk esetében. Ez utóbbi – a sejtblokktechnika – alkalmazásánál is előfordulhat azonban, hogy a minta kevés daganatsejtet tartalmaz, és nem minden lemezében van olyan daganatsejt, melynek IH-jellegzetességeit vizsgáljuk.

Amennyiben direkt keneten végzett reakció során már az első széria IC-reakció a várt eredményt hozza, a biopszia

másnapján végleges eredmény adható, mely mindenképpen előnyt jelent a sejtblokktechnikával vizsgált anyagokhoz képest. Az alábbiakban két példát ismertettünk a reakciók sorrendjének megválasztására.

Első példa

Colondaganatos beteg tüdőelváltozásából származik a minta. Klinikailag lehet áttéti daganat, de primer tüdőtumor is. Három kenet áll rendelkezésre. A H&E-kép alacsonyan differenciált daganatot mutat, mely nem teljesen típusos colontumor áttétére. Az első választandó immunkombináció: CK7 (tüdő primer esetén pozitív), CK20, ill. CDX2 az anamnesztikus adatok miatt (mindkettő colontumorra jellegzetes, a CDX2 magi reakció). Eredmény: CK7 pozitív, CK20, CDX2 negatív. Ez az eredmény tüdő-adenocarcinómát kezd körvonalazni. A tüődaganat feltételezésének további megerősítésére TTF-1-reakciót kérünk, ill. p63-at, ez utóbbi laphámban lehet pozitív, ha a daganat vegyes adeno-squamosus carcinoma. A magi reakciókat a két citoplazmatikus reakcióval vizsgált keneten érdemes elvégezni. Bár a CK7-reakció pozitív, a magi reakció kiértékelését nem zavarja a citoplazmareakció pozitívítása.

Második példa

Májlézió, valószínűleg tüdőrák áttéte. A H&E-festett keneteken magasan differenciált neuroendokrin (NE) tumor képe látható. Három kenet áll rendelkezésre. Az első három antitest: CK7, synaptophysin, TTF1. Eredmény: CK7 pozitív – perinukleáris sapkaszerű reakció (NE daganatra jellegzetes). Synaptophysin, TTF1 negatív. Ismételt IC-reakciók: chromogranin a synaptophysinre használt keneten, Ki67 a CK7-re használt mintán, nem a TTF1-re használt mintán, hiszen mindkét reakció magi. Ez esetben megbízhatóbb a Ki67-reakció eredménye a CK7-re használt mintán, még akkor is, ha perinukleáris (de nem nukleáris) pozitívítás látszik az első IC-kör után. Mivel a synaptophysin és a chromogranin lényegében hasonló neuroendokrin markerek, nem jelent veszélyt, ha ugyanazon a keneten próbálkozunk a második reakcióval.

Végezetül szívből ajánljuk az aspirációs citológia, mint diagnosztikus módszer használatát fokális elváltozások mi-benlétének meghatározására, mivel a megfelelő, a cikkben részletezett módon végzett vizsgálatok a beteg gyógyításához vezető utat jelölik ki. Hiszünk abban, hogy megfelelő körülmények között a Cameco-pisztoly varázspálcává válik a citológus kezében.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnénk megköszönni radiológus kollégáink segítségét, akik nélkül ez a cikk nem jöhetett volna létre. Köszönjük tapasztalataink gyarapítását az együtt töltött munka során, a közösen megoldott sok érdekes esetet. A lista a teljesség igénye nélkül: Botos Erzsébet, Dudás Ibolyka, Győri Gabri-

ella, Járay Barbara, Kékesi Dóra, Márton Erika, Szalai Klára, Tóth Anna, Bata Pál, Frank Ernő, Futácsi Balázs, Kovács Balázs, Magyar Péter, Tarján Zsolt, Tóth Géza.

IRODALOM

1. Ljung BM, Drejet A, Chiampi N, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy is determined by physician training in sampling technique. *Cancer* 93:263–268, 2001
2. Ghofrani M, Beckman D, Rimm DL. The value of onsite adequacy assessment of thyroid fine-needle aspirations is a function of operator experience. *Cancer Cytopathol* 108:110–113, 2006
3. DeMay RM. *The art and science of cytopathology*. ASCP Press, Chicago 2011
4. Can AS. Cost-effectiveness comparison between palpation- and ultrasound-guided thyroid fine-needle aspiration biopsies. *BMC Endocr Disord* 9:14, 2009
5. Izquierdo R, Arekat MR, Knudson PE, et al. Comparison of palpation-guided versus ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules in an outpatient endocrinology practice. *Endocr Pract* 12:609–614, 2006
6. Houssami N, Ciatto S, Ambrogetti D, et al. Florence-Sydney Breast Biopsy Study: sensitivity of ultrasound-guided versus freehand fine needle biopsy of palpable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 89:55–59, 2005
7. Cesur M, Corapcioglu D, Bulut S, et al. Comparison of palpation-guided fine-needle aspiration biopsy to ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of thyroid nodules. *Thyroid* 16:555–561, 2006
8. Wu M. A comparative study of 200 head and neck FNAs performed by a cytopathologist with versus without ultrasound guidance: evidence for improved diagnostic value with ultrasound guidance. *Diagn Cytopathol* 39:743–751, 2011
9. Lieu D. Value of cytopathologist-performed ultrasound-guided fine-needle aspiration as a screening test for ultrasound-guided core-needle biopsy in nonpalpable breast masses. *Diagn Cytopathol* 37:262–269, 2009
10. Singh N, Ryan D, Berney D, et al. Inadequate rates are lower when FNAC samples are taken by cytopathologists. *Cytopathology* 14:327–331, 2003
11. Lieu D. Cytopathologist-performed ultrasound-guided fine-needle aspiration of parathyroid lesions. *Diagn Cytopathol* 39:327–332, 2010
12. Schmitt FC, Vielh P. *Molecular biology and cytopathology. Principles and applications*. *Ann Pathol* 32:e57–63, 444–450, 2012
13. Li H, Robinson KA, Anton B, et al. Cost-effectiveness of a novel molecular test for cytologically indeterminate thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 96:E1719–E1726, 2011
14. Moreira AL, Hasanovic A. Molecular characterization by immunocytochemistry of lung adenocarcinoma on cytology specimens. *Acta Cytol* 56:603–610, 2012
15. Sekhon HS, Souza CA, Gomes MM. Advances in cytopathology for lung cancer: the impact and challenges of new technologies. *Thorac Surg Clin* 23:163–178, 2013
16. Tóbiás B, Balla B, Kósa P J, et al. Szomatikus onkogén mutációk összehasonlító vizsgálata egészséges és tumoros pajzsmirigy-szövetmintákban. *Orv Hetil* 152:672–677, 2011
17. Wakely PE Jr. Fine-needle aspiration cytopathology in diagnosis and classification of malignant lymphoma: accurate and reliable? *Diagn Cytopathol* 22:120–125, 2000
18. Zeppa P, Marino G, Troncone G, et al. Fine-needle cytology and flow cytometry immunophenotyping and subclassification of non-Hodgkin lymphoma: a critical review of 307 cases with technical suggestions. *Cancer* 102:55–65, 2004