

A citopatológus és a radiológus együttműködése a citodiagnosztikában

Járay Balázs, Székely Eszter, Istók Roland, Winternitz Tamás, Tarján Zsolt, Tóth Anna, Győri Gabriella, Péntek Zoltán, Egyed Zsófia, Nádor Katalin

A vékonytű-aspirációs citológia (fine needle aspiration biopsy – FNAB) minimálisan invazív eljárás, amelyet elsősorban a daganatdiagnosztika területén alkalmaznak, és egyes szervek – például pajzsmirigy, emlő – térfoglaló elváltozásainál elengedhetetlen preoperatív vizsgálómódszer. Az 1970-es években patológusok kezdték alkalmazni, elsősorban tapintható elváltozások esetében, használatát később, a képkötő technikák fejlődésével a mélyebben fekvő, főleg testüregi szervek vizsgálatára is kiterjesztették. Ezekben az esetekben a mintavételt már ultrahang- vagy röntgenvezérléssel végezték.

Optimális esetben a vékonytű-aspirációs citológia igen hatékony diagnosztikai eszköz, ám eredményessége nagyban függ a vizsgáló személyétől, ezért területenként és munkacsoportonként eltérő. A mintavételi folyamat során alapvető a citopatológusok és a radiológusok szoros együttműködése, mert ennek hiányában túlságosan magas lesz az úgynevezett értékelhetetlen, azaz sejtmentes vagy igen rossz minőségű, diagnosztikus célra alkalmatlan kenetek aránya, így a vizsgálat megbízhatósága messze elmarad a kívánttól.

Napjainkban mind a radiológusok, mind a citológusok részéről világszerte számos helyen tapasztalható az a törekvés, hogy önállóan, a társszakma képviselőjének bevonása nélkül végezzék a mintavételt. Ennek nyomán a vizsgálómódszer hatékonysága, megbízhatósága és elfogadottsága csökken, teret engedvén olyan, drágább és bonyolultabb mintavételi módszereknek, mint például a henger- (core) biopszia, a próbakimetszés stb.

Az együttműködés fontosságát az alábbiakban hazai citológiai munkacsoportok adataival támasztjuk alá, in-

dikátorszámnak az értékelhetetlen, azaz sejtmentes vagy igen rossz minőségű, diagnosztikus célra alkalmatlan kenetek arányát használva.

Hazai citológiai munkacsoportok eredményei és munkamódszereik

Emlőcentrumok

Az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat által szervezett emlőrákszűrés 2004-es citológiai adatait országos szinten vizsgálva extrém eltérések mutatkoznak (Az adatokat az ÁNTSZ országos szűrési koordinátorának hozzájárulásával dolgoztuk fel és tesszük közzé.)

A szűréskor észlelt elváltozásokból vett citológiai mintákat a számítógépes feldolgozás érdekében C1–C5 kategóriákba soroljuk (1. táblázat). Az európai vezérfonal 15%-ban adja meg a C1, azaz értékelhetetlen minták gyakoriságának felső határát. Magyarországon 2004-ben 17% volt a C1 minták országos átlaga, ami látszólag minimális eltérés, azonban a hazai szélső értékek megdöbbentőek: a legeredményesebb munkacsoportnál csak 2% volt az értékelhetetlen kenetek aránya, míg a leggyengébben teljesítő munkacsoportnál 48%. Az utóbbinál tehát minden második biopszia sikertelen volt, ami súlyos problémákat sejtet.

Az ÁNTSZ adataiból kiemelendő, hogy az országosan legsikeresebb, csupán 2%-os értékelhetlenségi rátával jellemezhető munkacsoport esetében a citopatológus és a radiológus csaknem minden esetben közösen végzi a mintavételt (egyes esetekben a citopatológus a

dr. Járay Balázs (levelező szerző/correspondent), dr. Székely Eszter, dr. Istók Roland:
Semmelweis Egyetem, II. Patológiai Intézet;

1091 Budapest, Üllői út 93. E-mail: jaray@t-online.hu

dr. Winternitz Tamás: Semmelweis Egyetem, I. Sebészeti Klinika; Budapest

dr. Tarján Zsolt: Semmelweis Egyetem, Radiológiai Klinika; Budapest

dr. Tóth Anna, dr. Győri Gabriella: Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika; Budapest

dr. Péntek Zoltán, dr. Egyed Zsófia: Mamma Egészségügyi Rt.; Budapest

dr. Nádor Katalin: Péterfy Sándor Utcai Kórház, Patológiai Osztály; Budapest

tapintható elváltozásokból vezérlés nélkül), míg a legyengébb munkacsoportban a radiológusok patológus nélkül dolgoznak, és konzultációra sem kerül sor köztük.

A vékonytű-aspirációs citológia igen hatékony diagnosztikai eszköz, ám eredményessége nagyban függ a vizsgáló személyétől.

E két szélsőséges eredményt elérő centrum mellett sok jól működő szűrő-állomás van, amelyek munkamódszere különböző lehet. Egy budapesti szűrő-állomáson például minden esetben radiológus veszi a mintát, de igen részletes és pontos radiológiai leletet és véleményt mellékelnek a citológusnak, akivel naponta telefonon és hetente személyesen is konzultálnak. Ebben a centrumban 2005-ben 9% volt a C1-arány. (Az eredmények még kedvezőbbek, ha kizárjuk a bizonytalan mikromeszesedések miatt végzett, röntgenrácsvezérelt biopsziákat, amelyek az elváltozások természeténél fogva gyakran sejtmentes kenetet adnak, és így C1 minősítést kapnak.) Ugyanez a radiológus egy másik szűrő-állomáson, egy kevésbé sikeres radiológus-citológus együttműködés keretében nem tudott ilyen jó eredményt elérni.

Egy budapesti kórház

Még jobban szemlélteti az együttműködés fontosságát egy nagy budapesti kórház statisztikája. A 2. táblázat vizsgálókra lebontva mutatja a biopsziák sikerességét:

1. TÁBLÁZAT

A citológiai minták osztályozásának kódjai

C1	értékelhetetlen minta
C2	benignus elváltozás
C3	malignitásra gyanús preparátum
C4	malignitás igen alapos gyanúja
C5	egyértelműen rosszindulatú daganat

2. TÁBLÁZAT

Egy budapesti kórház aspirációs citológiai tevékenységének eredményei

Vizsgáló	Minta	Esetszám	Értékelhető	Nem értékelhető
Radiológus 1	emlő	57	63,2%	36,8%
Radiológus 2	emlő	23	56,5%	43,5%
Radiológus 3	emlő	6	50%	50%
Radiológus 4	vegyes	78	65,4%	34,6%
Négy radiológus és egy citológus	emlő	152	78,3%	21,7%
Egy radiológus és egy citológus	emlő	138	92,8%	7,2%

négy különböző radiológus által végzett mintavétel eredményei láthatók, valamint annak a rendelésnek az adatai, ahol egy citológus dolgozik négy különböző radiológussal felváltva. Végezetül annak a rendelésnek az adatai is szerepelnek, ahol a fent említett citológus mindig ugyanazzal a radiológussal közösen veszi a mintát. A táblázatból kitűnik, hogy a csak radiológusok által végzett mintavétel igen magas C1-arányt eredményez, de ez a kedvezőtlen arány közös munkával felére csökkenthető. Amikor egy állandó radiológus-citológus pár végzi a beavatkozást, az eredmény kiváló (1).

Semmelweis Egyetem

A Semmelweis Egyetem II. Számú Patológiai Intézetének citológiai munkacsoportja három patológusból és a környező klinikák hat radiológusából áll. Vizsgálataink közül a máj-, a nyirokcsomó- és az emlőbiopsziák eredményeit mutatjuk be.

Májelváltozásokból az elmúlt hat évben 1100 vékonytű-biopsziás mintát vizsgáltunk, és ezeknek a 17%-a bizonyult értékelhetetlennek. A beküldött, azaz radiológus által vett anyag jóval nagyobb számú volt (80%), mint a közös mintavételből származó (20%); az előbbinél 22%-os volt a nem értékelhető kenetek aránya, míg amelyek során citológus is közreműködött, a C1 minták aránya csupán 5%-ot tett ki (1. ábra) (2).

Nyirokcsomók esetében a 2760 biopszia eredményeit elemezve még szembetűnőbb a különbség. A citológus közreműködése nélkül vett, „beküldött” anyagok esetében minden évben 25%-nál magasabb volt az értékelhetetlen kenetek aránya, míg a közösen vett minták esetében csak 3,5%-ot tett ki, azaz nyolcszor hatékonyabbnak bizonyult a mintavétel, amikor mind a radiológus, mind a citológus jelen volt a biopsziánál. [A citológiai gyakorlatban közismerten a nyirokcsomók mintavételezése a legnehezebb. Meg kell jegyezni, hogy nyirokcsomók esetében, főképp ha primer nyirokcsomó-folyamatról van szó, csak tökéletes minta fogadható el diagnosztikus célra, sejt-szegény, véres kenetekről nem szabad véleményt adni (3–5).]

Emlőelváltozások esetében a gondos radiológiai kivizsgálásnak köszönhetően nem mutatkozott számottevő különbség a két mintavételezési mód között: egyaránt 4,5% volt a C1-arány. Mindegyik beavatkozásra ultrahangvezérléssel került sor, röntgenvezérlést nem alkalmaztunk.

Az eredmények javításának lehetőségei

Az ismertetett adatok egyértelműen mutatják, hogy az értékelhetetlen minták arányának szórása országosan, de még egy-egy munkacsoporton belül is igen nagy. Tapasztalataink és elemzett adataink alapján a vékonytű-

aspirációs vizsgálat akkor a leghatékonyabb, ha radiológus és citológus közösen végzi a mintavételt. Az eredmények azt is igazolják, hogy például emlőelváltozások esetében citológus közvetlen közreműködése nélkül a radiológus is kiválóan végezheti a mintavételt. Ugyanakkor felmerül a kérdés, hogy szabad-e, érdemes-e olyan intézményben vizsgálatot végezni, ahol következetesen 20-30% felett van az értékelhetetlenségi mutató.

Munkacsoportunk felfogása szerint a klinikai citológia nem csupán a kenetek mikroszkópos vizsgálatát jelenti, hanem szoros csapatmunka keretében végzett konzíliumi tevékenység. A citológusnak össze kell vetnie a kenetben látott citológiai jeleket a klinikummal, a radiológiai eltérésekkel, illetve akár az utólag végzett kiegészítő vizsgálatok eredményeivel. A citológiai leletnek tartalmaznia kell a beteg személyes adatait, azonosítószámait, az anamnesztikus adatokat, az elváltozás makroszkópos morfológiáját, az elvégzett radiológiai vizsgálatok főbb eltéréseit, a biopszia körülményeit, az aspirált anyag minőségét és mennyiségét. Tartalmaznia kell mikroszkópos leírást, valamint véleményt, amely szerencsés esetben egzakt, szövettani szintű diagnózis. Nem egyértelmű esetekben többféle elváltozás lehetőségét is fel lehet vetni, és a helyes diagnózis megállapításához további vizsgálatokat javasolhat a citopatológus.

A továbbiakban az egyes lépések technikai szempontjait elemezzük, igyekszünk feltárni a helytelen gyakorlatból fakadó hátrányokat, és javaslatot teszünk a kiküszöbölésükre.

Vezérlés képkalkotóval

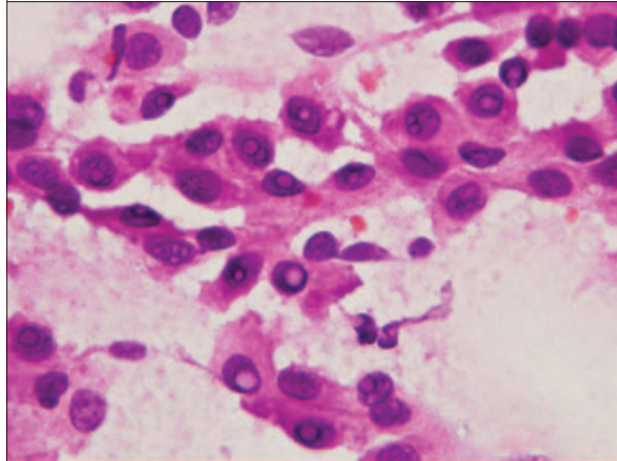
A mintavételek világszerte kétféle módon zajlanak: egyre gyakrabban végzik radiológusok mind a tapintható, mind a nem tapintható elváltozásokból, de legalább ilyen gyakori, hogy citopatológusok végzik a biopsziát vezérlés nélkül, tapintás alapján. A Semmelweis Egyetem II. Számú Patológiai Intézetében a két eljárás ötvözése a gyakorlat: mindig képkalkotó-vezérléssel történik a mintavétel, mind a tapintható, mind a nem tapintható elváltozásokból (2. ábra). A jó eredmények tükrözik ennek az eljárásnak a hatékonyságát (6-8).

Vezérlés nélküli mintavétel során a leggyakoribb hibaforrás, hogy a citológus nem találja el a rosszul tapintható laesiót, illetve a tapintható laesiókon belül nem tudja kikerülni a necroticus vagy cysticus részeket, ahonnan nem kap megfelelő minőségű anyagot. Még nagyobb hiba, ha a malignus elváltozást nem találja el, ehelyett a laesio mellől benignus sejt elemeket aspirál, és jóindulatúnak véleményezi a valójában rosszindulatú daganatot.

A célelváltozás eltalálását nagyban segíti a képkalkotó-vezérlés, ám ez korántsem jelenti azt, hogy értékelhető lesz a minta, ugyanis a továbbiakban a kenetkészítés folyamatában számos hibát lehet ejteni (3. ábra).

1. ÁBRA

Primer májrákból származó sejtek. Hematoxilin-eozin festés, 400×-os nagyítás



2. ÁBRA

Ultrahangszakember és citopatológus közösen végzi a mintavételt



Aspiráció

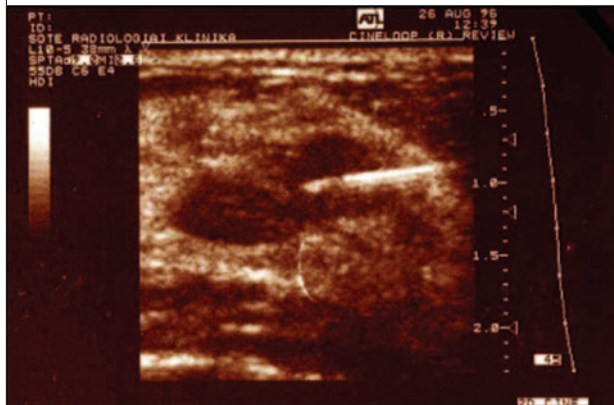
Gyakori, hogy a mintavételhez túl vastag tűt használnak, azt gondolván, hogy minél vastagabb a tű, annál több anyag ürül majd. Ez hibás elképzelés, ugyanis vastagabb tű esetében nagyobb a veszélye a kiserek sérülésének, így a vérzés valószínűsége növekszik. Ha szövetközi vérzés lép fel, a legkisebb szöveti ellenállású anyagot, azaz a vért fogjuk aspirálni.

Tapasztalataink szerint előnyös, ha a citológus vezérléssel, de saját kezűleg veszi a mintát. Érti az elváltozást a tű végével, látja az aspirátum makroszkópos jellegzetességeit – amely gyakran diagnosztikus értékű –, és meg tudja ítélni a kenet várható minőségét. Az a szakember, aki a kész festett keneteket értékeli, előbb-utóbb biztonság-

Amikor egy állandó radiológus-citológus pár végzi a beavatkozást, az eredmény kiváló.

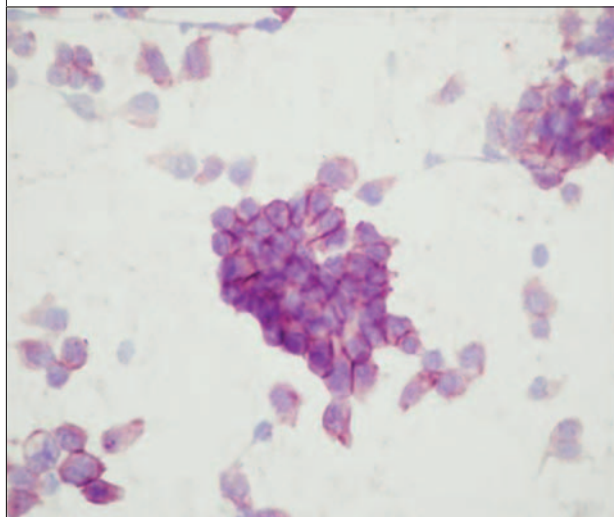
3. ÁBRA

Fibroadenoma ultrahangképe. A jobb oldalon látható a biopsziás tű



4. ÁBRA

Emlőrák kenetén végzett HER-2 immuncitokémiai vizsgálat. A pozitív membránhoz kötött reakció jelzi a génfehérje jelenlétét. HER-2 immuncitokémiai reakció, PAP módszer, DAB kromogén, 200×-os nagyítás



gal fel tudja mérni a natív kenet jellegzetességei alapján a biopszia sikerességét, és ennek függvényében addig tudja ismételni a beavatkozást, amíg megfelelőnek nem találja a kenet minőségét (9).

A klinikai citológia szoros csapatmunka keretében végzett konzíliumi tevékenység.

Kenetkészítés

Jelentős a hiba lehetősége, ha az ultrahangszakember egyedül végzi a mintavételt, mert nem tudja azonnal elkészíteni és fixálni a kenetet. Az ultrahang vizsgálójét először biztonságba kell helyezni, esetenként megkerülni a vizsgálóasztalt, ami időbe kerül. Csak néhány másodpercről van szó, de ez

idő alatt a tübe bealvadhat az aspirátum, ami nagyban rontja az értékelhetőséget.

A radiológusok által készített kenetek szélesztése gyakran kívánnivalót hagy maga után. A hematológiai gyakorlatban alkalmazott kenetkészítés mindenképpen kerülendő a szolid elváltozások aspirátumából, mivel nagymértékben roncsolja a sejt elemeket és a szöveti fragmentumokat. Sajnos az ultrahangszakemberek ritkán nézik meg mikroszkóppal a keneteket, így a natív keneten nem tudják biztonsággal megítélni, hogy sikerült-e elég mintát nyerniük az elváltozásból.

A citológus a várható speciális vizsgálatok ismeretében tudja kezelni az aspirátumot. A kenetet saját kezűleg készíti, megfelelően széleszti, azonnal nedvesen fixálja vagy levegőn szárítja, a festési módtól függően. Gyulladásos folyamat lehetősége esetén transzporttáptalajba oltva mikrobiológiai laboratóriumba küldheti a levett anyagot. Ha várhatóan több kiegészítő – főleg immuncitokémiai – vizsgálatra van szükség (például ismeretlen eredetű metasztatikus tumor esetében), akkor annyi kenetet készít, amennyi előreláthatólag elegendő lesz (4. ábra). Másképp kezeli az immuncitokémia szánt keneteket (speciálisan előkezelt tárgylemezt használ), megint másképp, ha molekuláris patológiai vizsgálatokra is szükség van (vékonytű-biopszia során vett aspirátum alkalmas flow-citometriás vizsgálatra, PCR-, FISH-vizsgálatra, citogenetikai elemzésre), Eppendorf-csőbe, pufferoldatba teszi, vagy különlegesen kezelt tárgylemezre keni (5. ábra). Ez utóbbi vizsgálatokat speciálisan felszerelt patológiai osztályokon végzik (4, 5).

Klinikai információk

Előnyös, ha a citopatológus személyesen is találkozik a beteggel: látja, ki tudja kérdezni, tanulmányozhatja korábbi leleteit, felvételeit, célzott kérdéseket tehet fel neki. Akár jelen van a vizsgálatnál a citológus, akár nincs, igen fontos a részletes klinikai adatokat tartalmazó kérőlap, amelyen a citológiai vizsgálathoz minden szükséges adat szerepel. Ez sajnos igen ritka, aminek a korrekt értékelés látja kárát.

Vegyünk egy példát! A máj gócos elváltozásából történik mintavétel. A kérőlapon ennyi szerepel: „Echószegény képlet. Tumor?” A keneten reaktív májsejtlemezek látszanak. A patológus véleménye: „Malignitás gyanúja nem merül fel.” Ha a kérőlapon feltünteték volna, hogy az anamnézisben korábbi colontumor miatt végzett műtét szerepel, a citológus utóiratot fűzött volna a lelethez, például így: „Amennyiben metasztázis gyanúja komolyan felmerül, vélhetően az elváltozás reaktív széléből történt a mintavétel. Mindenképpen ismételt biopszia javasolt!”

Egyedül nem megy

Az eddigiekből remélhetőleg világosan kitűnik, hogy számos hátránnyal jár, ha külön-külön végzik a vizsgálatot. Együttműködéssel, közösen végzett mintavétel

tellel jelentősen mérsékelhetők a hibalehetőségek (10).

Citopatológus kollégáinknak ajánljuk, szorgalmazták, hogy a mintavételeket lehetőleg mindig – de a rosszul vagy nem tapintható laesiókból kivétel nélkül minden esetben – radiológussal közösen, képalkotó-vezérléssel végezzék. Radiológus kollégáinkat arra buzdítjuk, hogy sajátítsák el tökéletesen a mintavétel technikáját és a nyert anyag megfelelő kezelését. Ehhez elengedhetetlen a rendszeres konzultáció a kenet értékelését végző citológussal. Ha a patológus nincs jelen a vizsgálatnál, kifogástalanul megírt kéréslap szükséges a kenet megbízható értékeléséhez (11).

Mind a radiológus, mind a patológus csak akkor válalkozzon biopszia végzésére, ha kellően nagyszámú vizsgálatra van lehetősége! Ez évi több száz biopsziát jelent, csak így lehet megfelelő gyakorlatra szert tenni.

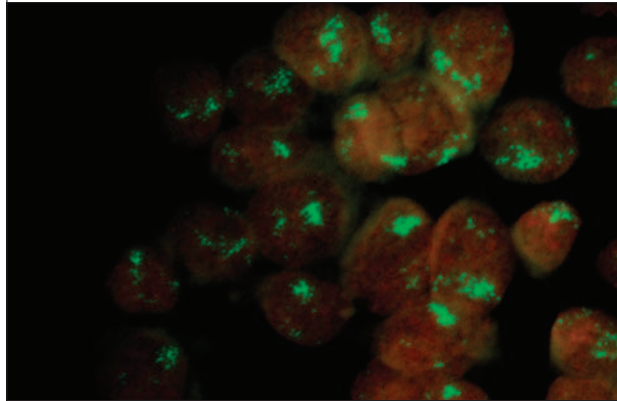
Célszerű egy elváltozást kétszer szűrni, ezzel várhatóan jóval kisebb lesz az értékelhetetlen beavatkozások aránya.

Érdemes olyan rendeléseket kialakítani, amelyen a radiológus a citopatológussal közösen veszi a mintákat. Jól végzett biopsziával számos képalkotó és egyéb vizsgálat kiváltható, illetve elkerülhető, ami gazdasági szempontból is előnyös. Eredményes citológiai mintavétellel és vizsgálattal a daganatok és daganatszerű elváltozások nagy része tökéletesen behatárolható. Ha metasztázisról van szó, kiegészítő immuncitokémiai vizsgálatok segítségével általában a primer tumor helye is meghatározható. Így célzott vizsgálattal meg lehet találni az elsődleges daganatot, és ennek ismeretében kezelhető a beteg. Számos esetben látjuk, hogy fölösleges vizsgálatok sorozata zajlik, míg *végül* – és nem korábban – sor kerül a citológiai mintavételre. Ezzel a beteg megfelelő kezelése heteket, hónapokat is csúszhat, ami a prognózist nyilvánvalóan negatívan befolyásolja, ennek minden vonzatával együtt, beleértve az egészségbiztosítóra rótt költségeket is.

A biopsziáért járó pontszámot a radiológiai osztály vagy intézmény számolja el, míg a minta vizsgálatáért a

5. ÁBRA

HER-2 gén kimutatása fluoreszcens in situ hibridizációs módszerrel. A zöld pontok a magon belül sokszoros amplifikációt igazolnak. HER-2-gén-kimutatás, FISH-reakció, 200×-os nagyítás



patológiai intézményt illeti a pontszám. Az elszámolható pontértékek alapján egy ultrahanggal vezérelt aspirációs citológiai vizsgálat a lokalizációtól függően 8–15 ezer forintba kerül, és ez az összeg nem változik, akár egy, akár két szakember vesz részt a mintavételben.

Legjobb tudásunk és szándékunk szerint ajánljuk a fentieket patológusoknak és radiológusoknak, ugyanis eredményeink alapján meg vagyunk győződve arról, hogy gyakorlati javaslataink megalapozottak. Ezt szeretnénk országosan is terjeszteni, és partnerként megnyerni mindkét szakma képviselőit. Ha a módszer elterjed, várhatóan csökken a vastagtű-biopsziák és a diagnosztikus célú műtétek száma, továbbá számos képalkotó vizsgálat elkerülhető lesz, a betegek terhelése mérséklődik, és jóval olcsóbban juthatunk pontos diagnózishoz.

Ha a patológus nincs jelen a vizsgálatnál, kifogástalanul megírt kéréslap szükséges a kenet megbízható értékeléséhez.

IRODALOM

1. Kanbour-Shakir A, Harris KM, Johnson RR, Kanbour AI. Breast care consultation center: Role of the pathologist in a multidisciplinary center. *Diagnostic Cytopathology* 1997;17(3):191-6.
2. Crowe DR, Eloubeidi MA, Chhieng DC, Jhala NC, Jhala D, Eltoun IA. Fine-needle aspiration biopsy of hepatic lesions: computerized tomographic-guided versus endoscopic ultrasound-guided FNA. *Cancer* 2006;108(3):180-5.
3. Mourad WA, al Nazer M, Tulbah A. Cytomorphologic differentiation of Hodgkin's lymphoma and Ki-1+ anaplastic large cell lymphoma in fine needle aspirates. *Acta Cytol* 2003;47(5):744-8.
4. Mourad WA, Tulbah A, Shoukri M, Al Dayel F, Akhtar M, Ali MA, et al. Primary diagnosis and REAL/WHO classification of non-Hodgkin's lymphoma by fine-needle aspiration: cytomorphologic and immunophenotypic approach. *Diagn Cytopathol* 2003;28(4):191-5.
5. Zeppa P, Marino G, Troncone G, Fulciniti F, De Renzo A, Picardi M, 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* 2004;102(1):55-65.
6. Ghofrani M, Beckman D, Rimm DL. The value of onsite adequacy assessment of thyroid fine-needle aspirations is a function of operator experience. *Cancer Cytopathology* 2006;108(2):110-113.
7. Layfield LJ, Bentz JS, Gopez EV. *Related Articles*. Immediate on-site interpretation of fine-needle aspiration smears: a cost and compensation analysis. *Cancer* 2001;93(5):319-22.
8. Mehrotra P, Viswanathan H, Johnson SJ, Wadehra V, Richardson DL, Lennard TW. Ultrasound guidance improves the adequacy of our preoperative thyroid cytology but not its accuracy. *Cytopathology* 2006;17(3):137-44.
9. DeMay RM. The art and science of cytopathology. Chicago: ASCP Press; 1995.
10. Dilip K. Das. Fine needle aspiration cytology: Its origin, development, and present status with special reference to a developing country, India. *Diagnostic Cytopathology* 2003;28(6):345-51.
11. Witcher TP, Williams MD, Howlett DC. One-stop clinics in the investigation and diagnosis of head and neck lumps. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2006.