

Aspiracijska biopsija v onkologiji

Marija Us-Krašovec

Aspiracijska biopsija (AB) je v moderni patologiji standardna diagnostična metoda. Pomaga nam opredeliti patološke spremembe, ki jih otipamo, prikažemo z rentgenom ali s katero drugo slikovno metodo.

ZNAČILNOSTI METODE

Z AB odvzamemo celični vzorec s tanko iglo (0,6 - 0,8 mm), večinoma brez predhodne priprave bolnika in brez anestezije. Odvzem vzorca in izdelava preparata sta hitra, saj lahko opravimo mikroskopsko preiskavo še isti dan. Če so za diferenciacijo malignega tumorja potrebne specialne tehnike, bo diagnostični postopek dva do tri dni daljši.

Poseg je varen, minimalno invaziven, skoraj neboleč in ga lahko večkrat ponovimo brez škode za bolnika. Na ta način lahko pri večini bolnikov opredelimo patološki proces še pred pričetkom bolnišničnega zdravljenja. Ker je metoda enostavna, hitra, ekonomična in v dovolj veliki meri zanesljiva, je postala v onkologiji nepogrešljiva.

AB je prva diagnostična metoda, s katero skušamo opredeliti morfološko diagnozo:

- patološkega procesa, ki je povzročil tumor. Citopatološka preiskava odbere bolnike za specifično onkološko zdravljenje, bolnike, pri katerih so potrebne nadaljnje diagnostične preiskave, in bolnike, pri katerih je indicirana konzervativna terapija.
- malignih tumorjev, ki jih zdravimo primarno z radio- ali kemoterapijo, inoperabilnih tumorjev in tumorjev, ki vitalno ogrožajo bolnika. Z AB se izognemo diagnostičnemu kirurškemu posegu in pričnemo bolnika zdraviti takoj; pri bolnikih z inoperabilnim tumorjem in pri vitalno ogroženih bolnikih nam morfološka diagnoza omogoči oblikovati najustreznejšo shemo zdravljenja. Izognemo se tudi pooperativni obolevnosti in možnim komplikacijam.
- povečanih bezgavk in novih tumorjev, ki se pojavijo med zdravljenjem bolnikov z maligno boleznijo.
- tumorjev in povečanih bezgavk, ki jih ugotovimo med sledenjem bolnikov po zaključenem zdravljenju.

Z AB ugotavljamo tudi:

- učinek radioterapije in kemoterapije
- eventualne ostanke tumorja.

Zdravljenje onkološkega bolnika, ki ga pričnemo z diagnostiko patološkega procesa, je timsko. V diagnostičnem postopku sodelujejo zdravnik, ki indicira AB, citopatolog, občasno radiolog in drugi specialisti. Vsi člani

tima morajo poleg ustreznega znanja klinične medicine in patologije poznati indikacije in kontraindikacije metode, njene omejitve, diagnostične kategorije v citopatologiji, možne komplikacije in pomen medsebojne komunikacije.

INDIKACIJE IN KONTRAINDIKACIJE

AB lahko uporabimo pri vseh jasno tipljivih ali s slikovnimi metodami prikazanimi tumorji. Potrebno je presoditi, ali lahko dobimo iz patološke spremembe reprezentativen vzorec in ali bi bila pri nekonkluzivni diagnozi kakršna koli informacija uporabna pri nadaljnjem diagnostičnem postopku. Asimetrije, nejasne zatrdline, navadno fiziološka drobna vozličavost dojk, drobne klinično nepomembne bezgavke niso primerne za AB, ker je malo verjetno, da bomo iz njih dobili ustrezen vzorec za preiskavo.

Za AB ni absolutnih kontraindikacij. Pred AB notranjih organov se pri bolnikih z motnjami v koagulaciji ali pri bolnikih na antikoagulantni terapiji posvetujemo s hematologom. Med redke kontraindikacije za AB sodijo napredovali emfizem, huda pulmonalna hipertenzija in nekatere refraktarne respiratorne motnje.

Nekateri opozarjajo na previdnost pri AB karotidnega telesa, pri zelo vaskulariziranih tumorjih notranjih organov, pri malignih tumorjih ovarijskih in pri ehinokoknih cistah. Večkratno ponavljanje AB v kratkih intervalih po predhodno neuporabnem vzorcu ni kontraindicirano, vendar je smiselno le, če ponovitev indicira citopatolog ali če je kirurška biopsija zaradi medicinskih razlogov kontraindicirana.

OMEJITVE

Omejitve metode izhajajo iz načina odvzema vzorca in njegove sestave:

- pri AB se ne moremo vedno izogniti nekrotičnim ali cistično degeneriranim predelom, obsežnim področjem hemoragije in vnetnim infiltratom. Vzorec AB iz teh predelov ne bo prazen, vendar ne bo vseboval celic, primernih za diagnozo.
- iz fibroziranih, skleroziranih tumorjev in iz čvrstih benignih kostnih tumorjev dobimo s tanko iglo navadno premalo celic za zanesljivo preiskavo. Pri tumorjih z mnogo keratina, sluzi ali drugih produktov lahko dobimo malo ali nič diagnostično pomembnih celic.
- s tanko iglo lahko zgrešimo majhno tarčno lezijo in namesto vsebine tumorja aspiriramo celice okolnega

normalnega tkiva ali benignega patološkega procesa. Možnost napačno negativne diagnoze zaradi napačnega vzorčenja moramo vedno upoštevati, zlasti pri kliničnem sumu na maligni tumor. Pri tumorjih dojke je napačno negativnih izvidov približno 3%.

- uspešnost AB ni odvisna samo od velikosti tumorja, od vrste patološkega procesa in anatomskih posebnosti področja, temveč v veliki meri tudi od izkušenosti izvajalca AB.
- vzorec AB, pa čeprav je ustrezen, ne dovoljuje vedno specifične diagnoze. Včasih je mogoče opredeliti samo, ali je tumor benigni ali maligni, ali pa posumiti na malignom. Pri benignih spremembah je izvid včasih samo opisen in so naštetni le v vzorcu prisotni celični elementi. Kljub temu lahko citolog posreduje kliniku uporabno informacijo.

DIAGNOSTIČNE KATEGORIJE

V citopatologiji uporabljamo pet kategorij:

- neustrezen vzorec
- negativen izvid
- atipične spremembe
- suspektno za malignom in
- malignom.

Neuporaben - neustrezen vzorec je kategorija, ki jo pogosto napačno interpretirajo kot negativen izvid, tj. odsotnost maligne bolezni. V to kategorijo sodijo vzorci, iz katerih ni mogoče opredeliti patološkega procesa - prazni vzorci brez celic ali vzorci z malo celic, vzorci z mehanično ali drugače poškodovanimi, nerazpoznavnimi celicami, vzorci z obilo krvi, vnetnega infiltrata ali druge necelične vsebine, ki prekriva celične detajle.

V kategorijo atipičnih sprememb sodijo vzorci, v katerih so poleg normalnih še morfološko spremenjene celice, vendar brez jasnih znakov za maligno bolezen. Citopatolog skuša ob kliničnih in drugih podatkih te spremembe interpretirati. Svoje mnenje mora sporočiti kliniku skupaj z navodili za nadaljnji postopek.

Pri sumu na maligno bolezen, ki je zaradi neizrazitih sprememb na celicah ali premajhnega števila celic ni bilo mogoče diagnosticirati, imamo dve možnosti. Če citopatolog indicira AB, jo ponovimo, sicer pa napotimo bolnika na kirurško biopsijo.

Napovedna vrednost pozitivnega izvida, tj. citopatološke diagnoze malignega tumorja, je praktično 100% zanesljiva. Če diagnoza ni v skladu s kliničnimi ali drugimi preiskavami, se morata klinika in citopatolog posvetovati.

KOMPLIKACIJE

Komplikacije so redke, saj je igla, s katero spremembo punktiramo, tanjša od kirurške igle. Po AB tumorjev na

površini lahko nastopi manjša krvavitev, ki jo zaustavimo z lokalnim pritiskom. Včasih nastane manjši hematoma. Infekcije so redka izjema. Izjemen je tudi pnevmotoraks po AB majhnih dojk ali bezgavk v supraklavikularni in aksilarni loži. Pnevmtoraks je pogostejši pri transtorakalni AB, v 20 do 30% primerov, a se večinoma spontano resorbira. Instrumentalni poseg je potreben pri približno 5% bolnikov.

Po AB procesov v abdominalni votlini je več vrst komplikacij, so pa prav tako redke. Opisani so primeri peritonitisa (biliarni, bakterijski), pankreatitisa, krvavitev, implantacijskih metastaz in smrti: po podatkih iz literature je težjih komplikacij 0,05% do 0,18%, smrtnih primerov 0,008% do 0,031% in implantacijskih metastaz 0,003% do 0,009%.

KOMUNIKACIJA

Napotnica je osnovna komunikacijska vez med člani tima. Poleg splošnih podatkov o bolniku mora vsebovati točno anatomsko opredeljeno mesto lezije, ki jo želimo preiskati, anamnestične in klinične podatke, podatke o že opravljenih preiskavah in tentativno klinično diagnozo. Napotnica z napisom "lymphadenopathia colli, punkcija bezgavke" je nezadostna. Točen zapis mesta bezgavke je potreben zato, da citopatolog opravi AB prave lezije, da je ob pojavu novih povečanih bezgavk jasno razvidno, katero smo že preiskali, in zato, da lahko informacijo o preiskavi pravilno uporabi vsak specialist, ki se kasneje vključi v diagnostični postopek ali zdravljenje. Anamnestične, klinične in druge podatke potrebuje citopatolog ob analizi in interpretaciji mikroskopske slike.

Prav je, da napotnico s takim zapisom dobi citopatolog, pa tudi radiolog, ki bo pod kontrolo aparata opravil AB. Komunikacija, pisna ali ustna, med klinikom in citopatologom je pomembna, enako pomembna pa je komunikacija med radiologom, kadar ta opravlja AB, in citopatologom. Citopatolog, ki sodeluje ob AB pod kontrolo aparata, lahko takoj presodi, ali je vzorec reprezentativen in ali so za diferenciacijo malignega tumorja potrebne dodatne specialne tehnike, za katere je potreben poseben fiksativ.

Namen aspiracijske biopsije in citopatološke preiskave je diagnoza patološkega procesa. Kadar ga ni mogoče opredeliti, posreduje citopatolog podatke, ki bodo usmerili nadaljne diagnostične postopke. Zato mora biti citopatološka preiskava opravljena hitro, citopatologovo sporočilo pa mora biti jasno in natančno oblikovano, uporabljati mora ustaljene diagnostične kriterije in termine. Če preiskava ni uspela ali če patološkega procesa ni mogoče opredeliti, mora citopatolog v sporočilu navesti razloge in navodila za nadaljnje postopke.

Dobre, klinično pomembne rezultate aspiracijske biopsije bomo dosegli, če bomo dosledno upoštevali vrednosti in omejitve metode.

Sodobni pogledi na odstranjevanje pigmentnih nevousov

Igor Bartenjev, Zvonimir Rudolf, Rastko Golouh

O NEVUSIH

Pravi pigmentni nevousi so zelo pogoste kožne melanocitne spremembe. Njihovo število se med življenjem spreminja. V obsežni raziskavi, opravljeni v osemdesetih letih v Veliki Britaniji, so ob pregledu kože našli povprečno 4 nevousi pri otrocih, mlajših od 10 let, 29 nevousov pri ljudeh med 20. in 30. letom starosti in samo 2 nevousa pri ljudeh, starejših od 80 let.

Veliko nevousov imajo ljudje svetle polti, svetlih ali rdečih las. S problematiko nevousov se danes ukvarjajo na dermatoloških klinikah po vsem svetu, predvsem zaradi njihove domnevne povezanosti z malignim melanomom. Incidenca tega malignega tumorja, z njo pa tudi umrljivost, namreč po vsem svetu močno naraščata.

Čeprav se maligni melanom pojavi v večini primerov na predhodno zdravi koži, je vendarle upoštevanja vredno dejstvo, da se 20 do 30% melanomov razvije iz nevousa. Tudi v primeru, ko se maligni melanom razvije "de novo", zbolijo navadno ljudje, ki imajo veliko število pigmentnih znamenj.

S kliničnim pregledom označimo kot **navadno pigmentno znamenje** spremembo s premerom 2 - 5 mm, homogene rjave barve. Barva lahko variira od svetle rdečkastorjave do skoraj črne. Temneje pigmentirani ljudje imajo navadno temnejše nevousi.

Omejitev navadnega nevousa je vedno ostra, oblika pa okrogla ali ovalna. Znamenje lahko leži v nivoju kože ali pa je nekoliko dvignjeno (sl.1). Ne boli, ne srbi, njegova barva in oblika se ne spreminjata. Takšnih znamenj ne odstranjujemo. Če je njihovo število veliko (več kot 50), bolnika redno letno kontroliramo, ker je tveganje za nastanek malignega melanoma pri njem večje.

Atipični nevousi so posebna melanocitna pigmentna znamenja, ki jih spoznamo klinično po velikosti. Merijo 6 -13 mm in so neostro ali policiklično omejeni. Pigmentacija je nehomogena, oblika pa navadno nepravilna. Navadno ležijo v nivoju okolne kože ali pa se le na enem delu dvigajo nad njeno površino. Včasih so obdani z blago vnetno rdečino (sl. 2). Pojavijo se po puberteti, najdemo jih pri 7-18% belcev. Takšna znamenja so opisali pri 69% bolnikov s hereditarno obliko malignega melanoma in pri 39% bolnikov z malignim melanomom brez družinske obremenitve. Veljajo za pomemben dejavnik tveganja za razvoj malignega melanoma, zato svetujemo njihovo odstranitev. Bolnike kontroliramo v ambulanti za pigmentna znamenja na pol leta.

Prirojena pigmentna znamenja se pojavijo na koži v prvih tednih po rojstvu ali pa jih najdemo že ob rojstvu. Majhna znamenja je težko ločiti od običajnih nevousov, večja pa so navadno verukoidne površine, neredko porasla z dlakami (sl. 3). V prirojnih nevousih, večjih od 20 cm, se kasneje zelo pogosto razvije maligni melanom. Operativno zdravljenje velikih prirojnih nevousov je težavno. Bolnike naročamo na kontrole vsake pol leta.

KDAJ SE ODLOČIMO ZA ODSTRANITEV PIGMENTNEGA NEVUSA?

Za odstranitev pigmentnega znamenja se odločimo po pogovoru z bolnikom in na osnovi pregleda bolnikove kože. Pri odločitvi za odstranitev pigmentnega znamenja so bistveni t. i. ABCDE kriteriji, ki so jih izdelali na konferenci National Institute of Health leta 1984 in dopolnili leta 1986.

- A (asymmetry): znamenje je nepravilno, nesimetrično oblike
- B (border): znamenje je policiklično ali neostro omejeno
- C (colour): znamenje je nehomogeno pigmentirano, navadno je vsaj na enem delu črno
- D (diameter): premer pigmentnega nevousa je večji od 6 mm
- E (elevation): znamenje je na nekaterih delih dvignjeno nad nivo okolne kože

Na univezitetni kliniki v Tübingenu v Nemčiji so izrezali 331 pigmentnih znamenj, ki so klinično kazala vsaj enega od navedenih kriterijev; naknadna histološka preiskava je v 80% potrdila ekscizijo kot umestno.

Za odstranitev pigmentnega nevousa se odločimo tudi v primeru, ko bolnik navaja:

- da se je znamenje pojavilo v zadnjem času in se spreminja,
- da se znamenje večja,
- da znamenje boli, srbi ali drugače opozarja nase,
- da znamenje spreminja obliko,
- da znamenje spreminja barvo,
- da je bilo znamenje večkrat travmatizirano.

Upoštevanja vreden kriterij za odstranitev pigmentnega znamenja je tudi kancerofobija, ki v ambulantah za pigmentna znamenja ni redek pojav. Po naših izkušnjah pa pri teh bolnikih žal včasih z ekscizijo pigmentnega znamenja dosežemo ravno nasprotni učinek. Bolnik razume odločitev za odstranitev nevousa kot potrditev svojega strahu, o nasprotnem ga ne prepriča niti "ugodna" histologija.



Slika 1. Številni pigmentni nevusi na koži trebuha.



Slika 2. Klinično atipično pigmentno znamenje, večje od 6 mm, značilno nehomogene barve (večja lezija).



Slika 3. Prirojeni pilozni pigmentni nevus, ki ni nevaren.



Slika 4. Navadni pigmentni nevus, kot ga vidimo s prostim očesom (slika v kotu) in ob 10-kratni povečavi. Enakomerna pigmentiranost, ki postopno prehaja v okolno kožo.



Slika 5. S prostim očesom izgleda sprememba kot temnejše pigmentiran navadni pigmentni nevus (slika v kotu), dermatoskopija pa pokaže zgostitve pigmenta in za melanom značilne spremembe v pigmentni mreži.



Slika 6. Klinično atipični pigmentni nevus, ki je nepravilne oblike, policiklično omejen in nehomogeno pigmentiran (slika v kotu). Dermatopskopsko je videti na periferiji značilno radiarno širjenje pigmenta, značilno za povrhnje raztezajoči se melanom.



Slika 7. Grudasta, nepravilna razporeditev pigmenta in razširjene krvne žilice v novo nastali pigmentaciji (100-kratna povečava) pri začetnem lentiginoznem melanomu.

UKREPI ZA ZGODNJE ODKRIVANJE MALIGNEGA MELANOMA

Prosvetljevanje prebivalstva

Zadnja leta na tem področju veliko delamo. O pigmentnih znamenjih govorimo v medijih, v ambulantah pa dobijo bolniki navodila, kako opazovati svojo kožo in pigmentna znamenja. V sodelovanju z društvom za boj proti raku smo izdali zloženko, kjer je v poljudnem jeziku napisano, na kakšne spremembe pigmentnih znamenj velja biti pozoren.

Velike uspehe na tem področju so dosegli v ZDA, kjer si dve tretjini bolnikov z malignim melanomom sami postavita diagnozo.

Izobraževanje zdravnikov splošne medicine

Prva pot vsakega bolnika s pigmentnimi nevusi je navadno v ambulantno izbranega zdravnika. Zdravniki žal pogosto ne vedo dovolj o tej problematiki in ne želijo "tvegati". V naših ambulantah za pigmentna znamenja se zato zbirajo prestrašeni bolniki s seboroičnimi keratozami, fibromi, navadnimi pigmentnimi znamenji, histiocitomi in drugimi nenevarnimi spremembami.

Edukacija zdravnikov splošne medicine se zdi nujno potrebna, tem bolj, ker se je v pogovorih z njimi že večkrat pokazalo, da si takšnega dodatnega izobraževanja želijo.

Redne kontrole ogroženih skupin prebivalstva

Periodični pregledi ljudi, ki sodijo v t. i. ogrožene skupine, so zelo pomembni za zgodnje odkrivanje malignega melanoma. Ozdravitev namreč obljublja samo diagnoza v zgodnji fazi bolezni. Danes prištevamo med ogrožene ljudi vse tiste,

- ki imajo več kot 50 običajnih pigmentnih nevusov,
- ki imajo vsaj eno klinično atipično pigmentno znamenje,
- katerih eden ali več krvnih sorodnikov je imel maligni melanom.

Poleg običajnega klinične pregleda se pogosto odločamo za fotografiranje predelov s klinično suspektnimi nevusi. Nevuse lahko pregledamo z napravo, imenovano dermatoskop, ki omogoča ob 10-kratni povečavi natančnejšo klinično diagnozo (sl. 4, 5, 6).

Zadnje leta imamo na oddelku za dermatoonkologijo Dermatovenerološke klinike tudi epiluminiscenčni mikroskop, ki nam s posebno optiko omogoča natančen pregled pigmentnih znamenj. Inštrument omogoča povečave do 400-krat (sl. 7). Z vpadno lučjo delno presvetlimo opazovane spremembe, tako da lahko vidimo sumljivo strukturo tudi v globljih plasteh kože.

Ker lahko slike shranimo, je mogoče isto znamenje pregledati po nekaj mesecih in stanji primerjati. Kriteriji za morebitno ekscizijo so tako objektivnejši.

SKLEP

Pigmentni nevusi so kožne melanocitne spremembe, ki jih imajo domala vsi ljudje. Praviloma gre za benigne spremembe, ki ne zahtevajo odstranjevanj. Tudi pri ljudeh, ki imajo veliko nevusov, le-teh ne odstranjujemo, saj se razvije maligni melanom večinoma na novo na zdravi koži. Le vsako 200.000. pigmentno znamenje se maligno spremeni.

Če se iz navedenih razlogov vendarle odločimo za odstranitev pigmentnega znamenja, mora biti ekscizija opravljena strokovno neoporečno. To pomeni, da izrežemo nevus v celoti, odvzeto tkivo pa vedno pošljemo na histološko preiskavo. Samo patolog lahko zanesljivo oceni naravo znamenja in upravičenost operativnega posega. Vsak drugačen način odstranitve pigmentnega nevusa pomeni strokovno napako in je nesprejemljiv.

Literatura

1. Fitzsimons CP. A study of the total number and distribution of melanocytic nevi in a British population. *Br J Dermatol* 1984; 111(Suppl 26): 9-16.
2. Pompe Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji - Cancer patients survival in Slovenia, 1969-1990. Ljubljana: Onkološki inštitut 1995.
3. Betetto M, Fettich J. Mala dermatovenerologija. Ljubljana: Mihelač 1993: 269-76.
4. Worret W, Watzig V. Pigmentnaevi und Melanome. Gesichertes und Hypothetisches. Erlangen: Permed Fachbuch-Verlagsgesellschaft GmbH, 1991: 9-26.
5. Weis J, Garbe C, Bertz J, et al. Risikofaktoren für die Entwicklung maligner Melanome in der Bundesrepublik Deutschland. *Hautarzt* 1990; 41: 309-13.
6. Rhodes AR. Neoplasms: benign neoplasias, hyperplasias, and dysplasias of melanocytes. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF eds. *Dermatology in general medicine*. 3th ed. New York - Hamburg - Sydney - Tokio: McGraw Hill, 1997: 922.
7. Greene MH, Clark WH et al. High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Ann Int Med* 1985; 102:458-65.
8. Stroebe IW, Hoedt B, Undeutsch W, Rassner G, Breuninger H. Charakterisierung klinisch atypischer Pigmentveränderungen anhand klinischer und histologischer Kriterien. *Akt Dermatol* 1986; 12:1-4.
9. Sagebiel RW. When - and why - should moles be removed? *Primary Care & Cancer* 1997; 17:6-8.
10. Braun-Falco O, Stolz W, Bilek P, Merkle T, Landthaler M. Das Dermatoskop. *Hautarzt* 1990; 41:131-6.
11. Kreusch J, Rassner G. *Auflichtmikroskopie pigmentierter Hauttumoren: ein Bildatlas*. New York: Georg Thieme Verlag, 1991.

■