

Vrednost citološke dijagnostike u brzom intraoperativnoj dijagnozi medijastinalne limfadenopatije i tumora pluća i medijastinuma

Željka Tatomirović*, Radojka Bokun*, Bratislav Stoilković‡, Vlado Stepić†

Vojnomedicinska akademija, *ZPSM – Institut za patologiju, †Klinika za kardijalnu i grudnu hirurgiju, Beograd, ‡Institut za onkologiju, Sremska Kamenica

Ex tempore (EXT) analiza je nezaobilazna u određivanju vrste tumora, operabilnosti i planiranju proširenja operacije. Alternativni pristup intraoperativnoj dijagnostici je citologija, koja zbog jednostavne obrade materijala još brže daje rezultate u odnosu na ex tempore analizu. U ovom radu upoređeni su rezultati citološke metode otisaka (CO) i EXT metode s konačnom patohistološkom dijagnozom (PHD) da bi smo odredili tačnost brzih metoda dijagnostike. Analizovano je ukupno 109 uzoraka dobijenih u toku 55 torakotomija. Osamdeset i osam uzoraka pregledano je istovremeno brzom CO i EXT metodom, a kod 21 uzorka nije tražena EXT dijagnoza tako da je standardna CO upoređivana sa definitivnom PHD. Intraoperativni uzorci, nakon što su obrađeni za EXT dijagnostiku, otiskivani su na predmetno staklo, sušeni na vazduhu i bojeni metodom May-Grünwald Giemsa. U citološkoj analizi nije bilo lažno negativnih nalaza, ali je bilo 7 lažno pozitivnih, tako da je ukupna dijagnostička tačnost iznosila 93,6%, senzitivnost i negativna prediktivna vrednost 100%, specifičnost 91,1% a pozitivna prediktivna vrednost 82,1%. Tačnost EXT dijagnostike je iznosila 98,8%, takođe bez lažno negativnih i sa jednim lažno pozitivnim nalazom, tako da su i ovde senzitivnost i negativna prediktivna vrednost iznosili 100%, specifičnost 98,4% a pozitivna prediktivna vrednost 95%. Ovi rezultati se uklapaju u podatke iz drugih studija u kojima je procenjivana dijagnostička tačnost CO i potvrđuju korisnost ove metode koja se može upotrebiti ili zajedno sa EXT dijagnostikom nadopunjavajući je, ili kao alternativa, ukoliko se ne radi EXT dijagnostika. Međutim, ova metoda zahteva iskustvo citologa i može se primeniti samo u ustanovi koja ima dobro organizovanu citološku laboratoriju.

K l j u č n e r e č i : pluća, neoplazme; medijastinum, neoplazme; medijastinum, bolesti; limfni sistem, bolesti; citodijagnostika; histocitološki preparati, tehnike; osetljivost i specifičnost metoda.

Uvod

U određivanju prirode tumora, ukoliko to nije moglo biti utvrđeno preoperativno, zatim u planiranju proširenja operacije, kao i u određivanju proširenosti tumora da bi se odredila operabilnost, neophodna je brza intraoperativna dijagnostika jer neinvazivne dijagnostičke metode, kao što su rendgenografija, kompjuterizovana tomografija ili magnetska rezonanca, nisu dovoljne. Intraoperativna *ex tempore*

(EXT) dijagnostika daje ove važne podatke hirurgu u roku od oko 10 minuta, omogućavajući da se operacija obavi u jednom aktu, štedeći time bolesnika, vreme i novac. Međutim, u bolnicama gde se istovremeno radi veći broj operacija, osobito ako se određuje stadijum bolesti, vreme postaje ograničavajući faktor ove metode, jer većina patohistoloških laboratorija ima samo jedan ili dva kriotoma.

Alternativni pristup bi bio citološki, gde izuzetno jednostavna obrada materijala omogućava još bržu intraopera-

tivnu dijagnostiku. Tako je aspiraciona citodijagnostika sa uspehom primenjena u proceni promena na plućima u toku torakotomije, a bila je od posebne koristi u slučaju lezija smeštenih duboko u parenhimu pluća i medijastinalnih promena smeštenih uz velike krvne sudove, gde je teško uzeti materijal za biopsiju (1–5).

Citološka metoda otisaka (CO) pokazala se kao brza i pouzdana u evaluaciji različitih intraoperativnih hirurških uzoraka (2, 6–9) i osobito u brznoj intraoperativnoj dijagnostici metastatske bolesti limfnih čvorova u proceduri određivanja stadijuma karcinoma dojke (10–14) i prostate (15).

Cilj ovoga rada je da se uporede rezultati dobijeni citološkom metodom otisaka i *ex tempore* metodom sa konačnom patohistološkom dijagnozom, materijala uzetog intraoperativno u toku evaluacije medijastinalne limfadenopatije, kao i kod tumora medijastinuma i pluća.

Metode

U periodu od godinu dana analizovano je ukupno 109 uzoraka uzetih kod 55 torakotomija. Osamdeset i osam intraoperativnih uzoraka pregledano je istovremeno brzom citološkom metodom otisaka i EXT metodom (63 limfna čvora, 19 uzoraka tumora pluća i 6 uzoraka tumora medijastinuma) i rezultati ove dve metode su upoređivani međusobno, kao i sa definitivnom patohistološkom dijagnozom (PHD). Kod 21 intraoperativnog uzorka nije tražena EXT dijagnostika, već samo patohistološka, tako da je tu standardna CO upoređivana sa definitivnom PHD (7 uzoraka bronha, 4 uzorka zida toraksa i 10 uzoraka pleure).

Za brzu CO intraoperativno uzeti uzorci limfnih čvorova i drugih tkiva, nakon što su obrađeni za EXT dijagnostiku, otiskivani su na predmetno staklo, sušeni 2 minuta na vazduhu i bojeni po metodi May-Grünwald Giemsa (3 minuta po May-Grünwald, zatim ispiranje destilovanom vodom, pa 5 minuta bojenje po Giemsu (odnos Giemsa bojeni reagens – destilovana voda bio je 1:1).

Brza CO trajala je prosečno oko 12 minuta, a EXT dijagnostika oko 15 minuta.

Kod citološke i patohistološke EXT analize uzoraka limfnih čvorova rezultati su klasifikovani u dve vrste – benigno i maligno, a za uzorke tumora pluća mogući odgovori su bili: inflamacija, maligni tumor ili benigni tumor. Kod 6 uzoraka tumora medijastinuma citolog je pokušao ne samo da se odluči za odgovor benigno-maligno nego i da preciznije definiše tip tumora, kao što je to rađeno i na uzorcima kod kojih nije rađena brza intraoperativna dijagnostika (uzorci bronha, torakalnog zida, pleure).

Rezultati

Od ukupno 109 uzoraka pregledanih metodom CO neslaganje sa konačnom PHD bilo je u 7 slučajeva, tako da je tačnost ove metode iznosila 93,6%. Kako nije bilo lažno negativnih nalaza, senzitivnost i negativna prediktivna vrednost su iznosili 100%, dok je specifičnost iznosila 91,1%,

a pozitivna prediktivna vrednost 81,8%. Kada se gleda prema vrsti uzoraka, (tabela 1), najveća dijagnostička podudarnost je bila kod tumora pluća (100%), a najmanja kod tumora medijastinuma.

Tabela 1

Podudarnost rezultata citološke analize otisaka kod intraoperativne dijagnostike sa definitivnom patohistološkom dijagnozom

Uzorak	Dijagnostička tačnost	
Limfni čvor	4 (63)	93,7%
Pluća	19 (19)	100,0%
Tumori medijastinuma	1 (6)	83,3%
Bronh, zid traheje, pleura	2 (24)	90,5%
Ukupno	7 (109)	93,6%

Osamdeset i dva uzorka su istovremeno pregledana metodama EXT i CO (tabela 2). Slaganje citološke dijagnoze i definitivne PHD iznosilo je 95,1%. Ukupno su 4 uzorka bila lažno pozitivna (limfni čvorovi) tako da su senzitivnost i negativna prediktivna vrednost iznosili 100%, specifičnost 93,7%, a pozitivna prediktivna vrednost 82,1%.

Tabela 2

Podudarnost dijagnoze citologijom otisaka i *ex tempore* dijagnoze s definitivnom patohistološkom dijagnozom kod limfnih čvorova izvedenih u toku medijastinoskopije i uzoraka tumora pluća dobijenih u toku torakotomije

Uzorak	PHD	CO	<i>ex temp</i>	
Limfni čvor	benigno	54	50	53
	maligno	9	13*	10†
Pluća	inflamacija	7	7	7
	benigno	2	2	2
	maligno	10	10	10
Ukupno		82	82	82

* 4 lažno pozitivna

† 1 lažno pozitivan

Veće slaganje sa definitivnom PHD imala je EXT dijagnostika, 98,8%. Samo je jedan uzorak bio lažno pozitivan (takođe limfni čvor), tako da su i ovde senzitivnost i negativna prediktivna vrednost iznosili 100%, specifičnost 98,4%, a pozitivna prediktivna vrednost 95%.

Od 21 uzorka bronha, torakalnog zida i pleure citološka i PHD nisu se složile samo u dva slučaja. U jednom uzorku bronha citolog je našao retke maligne ćelije i postavio dijagnozu skvamocelularnog karcinoma, a u jednom uzorku pleure dijagnozu adenokarcinoma. Konačni patohistološki nalaz u oba slučaja je bio inflamacija (hronični bronhitis, odnosno pleuritis) (tabela 3).

Kod analize 6 tumora medijastinuma, CO i EXT dijagnostika složile su se sa definitivnom PHD u 4 slučaja (tabela 4). U jednom od 6 slučajeva patolog se prilikom EXT dijagnostike nije mogao izjasniti o prirodi tumora, a citolog je postavio dijagnozu embrionalnog karcinoma, dok je definitivna PHD bila teratokarcinom. A u drugom slučaju cito-

Табела 3

Podudarnost dijagnoze citologijom otisaka i definitivne patohistološke dijagnoze na uzorcima bronha, torakalnog zida i pleure dobijenih u toku torakotomije

Uzorak	PHD		CO
Bronh	inflamacija	4	3
	skvamocelularni karcinom	2	3*
	adenokarcinom	1	1
Zid toraksa	metastaza adenokarcinoma	1	1(adenokarcinom)
	mišić, vezivo	1	1(vezivo, masno tkivo)
	plazmocitom	1	1
Pleura	adenokarcinom	1	1(maligno)
	pleuritis	9	8(inflamacija)
	adenokarcinom	1	2*
Ukupno		21	21

* 1 lažno pozitivan

Табела 4

Podudarnost dijagnoze citologijom otisaka i ex tempore dijagnoze s definitivnom patohistološkom dijagnozom kod tumora medijastinuma

PHD	CO	ex temp
Neuroblastom	neuroblastom	maligno
Teratokarcinom	embrionalni karcinom	sačekati
Involucija timusa	maligno (timom ili metastaza)	benigno
Kortikomedularni timom	timom	benigno
Timom	timom	benigno
Mikrocelularni karcinom	maligno (mikrocelularni karc. ili NHL)	maligno

NHL = nehočkinov limfom

log je odgovorio da se radi o metastazi nemikrocelularnog karcinoma ili malignom timomu, patolog se *ex tempore* odlučio za benignu promenu, a definitivna dijagnoza je bila timus u involuciji.

Diskusija

Potreba što jednostavnije i brže, ali isto tako i pouzdana intraoperativne dijagnostike dovela je do razmatranja alternativnih metoda u EXT dijagnostici. Visok procenat slaganja rezultata citoloških metoda (otisak, aspiracija tankom iglom) sa definitivnom PHD (od 94% do 99%), kao i zadovoljavajuća senzitivnost (od 62% do 97%) doveli su do zaključka da se citološka metoda može upotrebiti za brzu intraoperativnu dijagnostiku ili zajedno sa EXT dijagnostikom, ili kao alternativa, ukoliko se EXT dijagnostika ne radi u laboratoriji.

U literaturi se citiraju različiti rezultati dobijeni uporedivanjem dijagnostičke tačnosti CO i EXT dijagnostike u odnosu na definitivnu PHD. U broju intraoperativnoj dijagnostici metastatske bolesti u limfnim čvorovima u proceduri određivanja stadijuma karcinoma dojke Van Diest i sar. (12) u seriji od 74 limfna čvora nalaze značajno manju osetljivost metode otisaka u odnosu na EXT metodu, dok Ghandur-Mnaymneh i Paz (10) u seriji od 300, a Anastasiadis i sar. (14) u seriji od 635 limfnih čvorova nalaze nešto veću tačnost CO. Mair i sar. (9), upoređujući dijagnostičku tačnost i kvalitet EXT i citoloških preparata kod 206 hiruš-

kih uzoraka, takođe ne nalaze značajnu razliku u tačnosti između ove dve metode, ali nalaze značajno superiorniji kvalitet citoloških preparata.

U našem radu ukupna dijagnostička tačnost (95,1%) i senzitivnost (100%) brze citološke metode otisaka uklapa se u podatke iz literature, s tim da je EXT dijagnostika pokazala veću tačnost (98,8%) u odnosu na CO.

Najčešći uzrok neslaganja CO i definitivne PHD su lažno negativni nalazi (6, 7, 11–13, 16), dok su lažno pozitivni uglavnom retki (2). Svi uzroci neslaganja u našem radu bili su lažno pozitivni nalazi, najčešće dijagnostikovani na uzorcima tkiva sa izraženom inflamacijom. Poznato je da inflamacija može izazvati morfološke promene na ćelijama, tako da se ovde verovatno radilo o nedovoljnom oprezu citologa u interpretaciji morfologije ćelija u inflamatornom miljeu, što je u uskoj vezi sa činjenicom da se brza intraoperativna citološka dijagnostika ne primenjuje rutinski u našoj laboratoriji, pa je i iskustva manje.

Najveća dijagnostička tačnost kod otisaka tumora pluća, a najmanja kod otisaka medijastinuma posledica je našeg mnogo većeg iskustva sa morfologijom tumora pluća, mada je u slučaju dijagnoze tumora medijastinuma citološka bila preciznija od EXT dijagnostike, jer je citolog nastojao da odredi i tip tumora. Tako je u jednom slučaju tumora medijastinuma citolog postavio dijagnozu embrionalnog karcinoma, što je bilo u skladu sa definitivnom dijagnozom, dok se patolog EXT dijagnostikom nije mogao izjasniti o prirodi tumora, uputivši hirurga da se sačeka stalni preparat.

Drugi slučaj neslaganja CO (maligni timom ili metastaza) sa EXT dijagnozom i definitivnom PHD (benigno, odnosno involucija timusa), ostao je nažalost nerazjašnjen, jer nije urađena obdukcija bolesnika koji je ubrzo nakon medijastinoskopije preminuo pod kliničkom slikom proširene maligne bolesti.

Jednostavnost, brzina i pouzdanost citološke dijagnostike čine je veoma pogodnom kao alternativu za intraoperativnu dijagnostiku, ukoliko se u laboratoriji ne radi EXT dijagnostika, ili kao metodu koja će se istovremeno raditi sa EXT dijagnostikom, kada se prima veliki broj materijala u kratkom vremenu. Ova metoda je osobito pogodna kada se zbog veoma malih uzoraka ne može uraditi EXT dijagnostika. Pokazalo se da može biti od velike koristi u davanju dijagnostičkih informacija hirurгу kada se EXT dijagnoza ne može postaviti na intraoperativno uzetom uzorku ili u onim slučajevima gde je EXT dijagnostika otežana zbog artefa-

kata na preparatu usled pripreme materijala (smrzavanje i rezanje). Međutim, ova metoda iziskuje iskustvo citologa i može se primeniti samo u ustanovi koja ima organizovanu citološku službu.

Zaključak

Visok procenat slaganja citoloških sa *ex tempore* postavljenim dijagnozama na intraoperativno uzetom istom tkivu od koga je načinjen i otisak za citološku dijagnostiku, kao i visok procenat slaganja i jedne i druge metode sa definitivnim patohistološkim nalazom opravdavaju da se citološka metoda može upotrebiti za brzu intraoperativnu dijagnostiku, posebno u laboratorijama gde se *ex tempore* metoda na isečcima tkiva ne radi. Pored toga, citološka metoda je brža, jednostavnija i jeftinija.

L I T E R A T U R A

1. *Christ ML, Fry MA.* Intraoperative fine-needle aspiration and rapid diagnosis of thoracic lesions. *Appl Pathol* 1986; 4(3): 125–31.
2. *Terada Y, Matsunobe S, Nemoto T, Tsuda T, Shimizu Y.* Feasibility of intraoperative cytodiagnosis of lung cancer. *Chest* 1990; 98(5): 1156–8.
3. *Cappellari JO, Thompson EN, Wallenhaupt SL.* Utility of intraoperative fine needle aspiration biopsy in the surgical management of patients with pulmonary masses. *Acta Cytol* 1994; 38(5): 707–10.
4. *Sklair-Levy M, Shahan D, Sherman I, Bar-Ziv I, Libson I.* Fine needle aspiration biopsy of mediastinal masses guided by computed tomography - summary of 63 patients. *Harefuah* 1998; 134(8): 599–602.
5. *Tercej-Zorman M, Kern I.* Percutaneous needle aspiration biopsy of mediastinum for staging of lung cancer. *J Bronchol* 2001; 8: 170–2.
6. *Kim K, Phillips ER, Paolino M.* Intraoperative imprint cytology: its significance as a diagnostic adjunct. *Diagn Cytopathol* 1990; 6(5): 304–7.
7. *Scopa CD, Melachrinou M, Apessou D, Bonikos D.* Tissue imprints in surgical pathology: a rapid intraoperative diagnostic aid. *Diagn Cytopathol* 1990; 6(1): 5–8.
8. *Guarda LA.* Intraoperative cytologic diagnosis: evaluation of 370 consecutive intraoperative cytologies. *Diagn Cytopathol* 1990; 6(4): 235–42.
9. *Mair S, Lash RH, Suskin D, Mendelsohn G.* Intraoperative surgical specimen evaluation: frozen section analysis, cytologic examination, or both? A comparative study of 206 cases. *Am J Clin Pathol* 1991; 96(1): 8–14.
10. *Ghandur-Mnaymneh L, Paz J.* The use of touch preparations (tissue imprints) in the rapid intraoperative diagnosis of metastatic lymph node disease in cancer staging procedures. *Cancer* 1985; 56(2): 339–44.
11. *Rubio IT, Korourian S, Cowan C, Krag DN, Colvert M, Klimberg VS.* Use of touch preps for intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(8): 689–94.
12. *Van Diest PJ, Torrenga H, Borgstein PJ, Pijpers R, Bleichrodt RP, Rahusen FD.* Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 1999; 35(1): 14–8.
13. *Ratanawichitrasin A, Biscotti CV, Levy L, Crowe JP.* Touch imprint cytological analysis of sentinel lymph nodes for detecting axillary metastases in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1999; 86(10): 1346–8.
14. *Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Liberis VA, Skaphida PG, Tsikouras PN, Galazios GC.* Cytologic diagnosis of axillary lymph node metastasis in breast cancer. *Acta Cytol* 2000; 44(1): 18–22.
15. *Gentry JF.* Pelvic lymph node metastases in prostatic carcinoma: the value of touch imprint cytology. *Am J Surg Pathol* 1986; 10(10): 718–27.
16. *Clarke M, Landreneau R, Borochovitz D.* Intraoperative imprint cytology for evaluation of mediastinal lymphadenopathy. *Ann Thorac Surg* 1994; 57(5): 1206–10.

Rad je primljen 1. XI 2001. god.

A b s t r a c t s

Tatomirović Ž, Bokun R, Stoiljković B, Stepić V. Vojnosanit Pregl 2002; 59(5):
: 493–497.

THE VALUE OF CYTOLOGIC DIAGNOSTICS IN FAST INTRAOPERATIVE
DIAGNOSIS OF MEDIASTINAL LYMPHADENOPATHY AND PULMONARY
AND MEDIASTINAL TUMORS

Extemporaneous (EXT) analysis is unavoidable in establishing the tumor diagnosis, operability and the extent of the operation. Alternative approach is cytologic analysis which, because of its simple methodology, provides results even faster. In this paper, the results of cytologic imprints (CI) and EXT finding were compared with definite histopathologic diagnosis (HDP) to determine the value of both methods. A total of 109 samples obtained during 55 thoracotomies were analyzed. Eighty eight specimens were analyzed simultaneously by CI Method and in frozen sections. Twenty one sample was analyzed only by cytologic methods and the results of standard CI were compared with definite HDP. After being processed for EXT diagnosis, intraoperative specimens were imprinted on glass slides, air-dried and stained by May-Grünwald – Giemsa Method. In cytologic analysis there were no false negative results, but there were 7 false positives. The overall diagnostic accuracy was 93.6%, sensitivity and negative predictive value was 100%, specificity was 91.1% and positive predictive value was 81.8%. Diagnostic accuracy of frozen sections was 98.8% also without false negatives and with one false positive finding with sensitivity and negative predictive value of 100%, specificity of 98.4% and positive predictive value of 95%. These results corresponded to the results of other studies and confirmed the efficacy of CI method, which could be used either simultaneously with EXT diagnosis as a complementary or as an alternative method in the hospitals where EXT analysis is not used. However, imprint cytology demands an experienced cytologist and could be used only in hospitals with well organized cytologic service.

Key words : lung neoplasms; mediastinal neoplasms;
mediastinal diseases; lymphatic diseases;
cytodiagnosis; histocytological preparation
techniques; sensitivity and specificity.