

## V kolikšni meri lahko aspiracijska biopsija s tanko iglo pripomore k diagnozi kostnih sprememb?

Živa Pohar-Marinšek

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani imamo v diagnostiki kostnih sprememb z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo (ABTI) dolgoletne izkušnje, saj jo uporabljamo že od leta 1960. Prve rezultate štirinpetdesetih ABTI kostnih sprememb, opravljenih na Onkološkem inštitutu med 1961. in 1965. letom, smo med prvimi objavili že leta 1968 (1). Pri nekostnih tumorjih je metoda ABTI danes v večini slovenskih bolnišnic in nekaterih drugih zdravstvenih ustanovah že dobro uveljavljena. Nekoliko manj znano je, da je metoda lahko uspešna tudi za diagnozo kostnih sprememb, čeprav se na prvi pogled zdi, da so kostne spremembe tanki igli nedostopne.

Spomnim se bolnika, starega približno sedemdeset let, ki so ga, ležečega na vozičku, pripeljali za odvzem vzorca z ABTI iz spremembe v sramni kosti. Bolnik je bil zaradi hudih bolečin v predelu sramnice in kolka nepokreten. Njegov zdravnik ga je napotil k ortopedu, vendar je moral na pregled čakati tri mesece. Ortoped je po pregledu rentgenske slike ocenil, da je sprememba dostopna ABTI, in bolnika napotil v našo ambulanto, kjer smo vzorec odvzeli še isti dan. Že z orientacijskim mikroskopskim pregledom dobljenega vzorca v ambulanti je bilo mogoče oceniti, da gre za zasevek. Z obsevanjem prizadetega predela je bolečina kmalu popustila, saj je znano, da lahko analgetični učinek dosežemo že po enem odmerku obsevanja (2).

Seveda mnoge kostne spremembe za citopatologa nikakor niso tako lahek diagnostični problem, kot bi morda sklepali iz navedenega primera. Vendar lahko z ABTI diagnostično dilemo pogosto hitro rešimo. V kolikšni meri nam to uspeva, je razvidno iz rezultatov obdelave uspešnosti ABTI na Onkološkem inštitutu v zadnjih dvanajstih letih.

### USPEŠNOST CITOPATOLOŠKE PREISKAVE

Uspešnost ABTI kostnih sprememb smo analizirali za 12-letno obdobje med 1988. in 1999. letom. V tem času smo opravili 898 ABTI. Rezultati so prikazani v tabeli 1. Izide ABTI smo primerjali s histopatološkimi diagnozami, ki so bile na voljo v 233 primerih. Pri preostalih primerih smo pravilnost naših izvidov preverili s kombinacijo slikovnih izvidov in kliničnega poteka bolezni. Podatke smo črpali iz popisov bolezni in iz podatkov, ki nam jih je posredoval Register raka za Slovenijo (3).

### Uspešnost ABTI pri malignih kostnih spremembah

Za citopatološko preiskavo smo dobili ustrezne vzorce pri 369 malignih spremembah, od tega 153 pri primarnih

Tabela 1. Diagnoze ABTI kostnih sprememb

Citopatološka diagnoza	število	rezultati
Maligni kostni tumor	111	0 napačno pozitivnih
Zasevki/ponovitve	209	1 napačno pozitivna
Maligne spremembe brez drugih oznak	7	5 kostnih tumorjev 2 zasevka 0 napačno pozitivnih
Sumljivo za malignom	34	26 kostnih tumorjev 8 zasevkov 4 benigne lezije
Benigne spremembe	271	13 napačno negativnih
Neuporabna biopsija	266	
Skupaj	898	

malignih kostnih tumorjih in 218 pri zasevkih. Neprimerne vzorce za preiskavo, predvsem vzorce brez celic in vzorce z mehanično poškodovanimi celicami, smo dobili pri 266 posegih.

### Primarni kostni tumorji

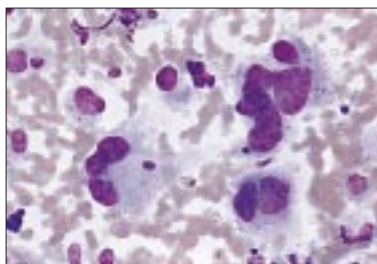
Med 151 bolniki z malignimi kostnimi tumorji smo pri 111 bolnikih pravilno ocenili, da imajo malignom kosti, pri 22 smo vzorce ocenili kot sumljive za malignom kosti, pri 5 ni bilo mogoče ločiti med primarnim tumorjem kosti in zasevkom, pri 13 pa smo spremembo napačno opredelili kot benigni kostni tumor. Točno diagnozo malignoma kosti smo postavili torej v 73 odstotkih.

Pri ocenjevanju vzorcev ABTI se ne omejimo le na ločevanje med benignimi in malignimi spremembami, temveč skušamo ločiti tudi med posameznimi histološkimi tipi kostnih tumorjev. Za ocenitev uspešnosti je najzanesljivejša primerjava s histologijo istega tumorja. Med 111 tumorji, ki smo jih pravilno ocenili kot malignome kosti, je bila primerjava mogoča v 78 primerih in se ni skladala le v 11 primerih, kar pomeni, da je bilo 86 odstotkov opredelitev pravilnih. V 33 od 111 primerov, kjer je bila diagnoza iz vzorcev ABTI podprta še imunocitokemično in včasih elektronsko mikroskopsko, histološke potrditve nimamo, ker so bili bolniki zdravljeni le s kemo- in/ali radioterapijo. Največkrat je to bilo pri bolnikih s plazmocitomi, limfomi, hordomi in tumorji iz skupine Ewing/PNET.

### Zasevki in ponovitve

V 12 letih smo z ABTI odvzeli vzorce iz 218 kostnih zasevkov, kar je četrtnina vseh opravljenih ABTI kosti. Ko ocenjujemo uspešnost ABTI v prepoznavanju zasevkov,

moramo vselej ločiti med bolniki z znanim malignomom in tistimi, pri katerih maligna bolezen še ni bila potrjena. Pri slednjih je namreč težje ločiti med zasevkom in primarnim kostnim tumorjem. Pri 135 bolnikih s kostnimi zasevki v času, ko smo odvzeli vzorec z ABTI, maligna bolezen še ni bila potrjena in je bila kostna sprememba prvi simptom. Polovica teh bolnikov je prišla na odvzem vzorca iz ambulant Onkološkega inštituta, polovica iz drugih bolnišnic, največ z Ortopedske klinike Kliničnega centra v Ljubljani. En sam bolnik je bil poslan iz splošne ambulante. Rezultati ocene ABTI pri 135 bolnikih prikazuje tabela 2. En



Primarni osteosarkom.

potrjenih malignih kostnih tumorjih pravilno ocenili histološki tip v 86 odstotkih, opredelitev histološke vrste benignih kostnih sprememb še zdaleč ni tako zanesljiva. Natančna opredelitev je bila mogoča le v redkih primerih.

#### KJE SO VZROKI NAPAK IN NEPOPOLNIH DIAGNOZ KOSTNIH SPREMOMB IZ VZORCEV ABTI?

Vzroke za diagnostične težave lahko razdelimo v štiri skupine, ki včasih nastopajo samostojno, velikokrat pa se kombinirajo. To so:

1. pičli vzorci,
2. nereprezentativni vzorci
3. morfološke lastnosti tumorskih celic
4. odsotnost arhitekturne ureditve.

Vzorci ABTI iz malignih sprememb kosti imajo običajno veliko celic, pri benignih kostnih spremembah pa je gostoceličnost prej redkost kot pravilo. Količina vzorca, ki jo dobimo s tanko iglo, je delno odvisna od narave spremembe in delno od sposobnosti igle, da prodre v notranjost kostne spremembe. Opredeljevanje narave in vrste kostne spremembe iz pičlega vzorca bi lahko primerjali s procesom spoznavanja slike pri sestavljenki, če imamo na voljo le nekaj ploščic. Kadar je v vzorcu malo celic, se moramo zato velikokrat zadovoljiti z delno opredelitvijo vzorca. Takrat lahko postavimo le sum, da gre za malignom, ali pa ugotovimo, da gre za benigni ali maligni tumor, vendar tumorja ne moremo natančneje opredeliti. Možno je tudi, da nas majhno število celic v oceni narave spremembe povsem zavede. Primeren vzorec je dostikrat odvisen predvsem od izkušenosti zdravnika, ki opravi ABTI.

Nereprezentativni vzorci so običajno vzrok napačno negativnih izidov. Celice v vzorcu lahko izvirajo iz reaktivne plasti na obrobju malignega tumorja, kar napačno ocenimo kot benigno spremembo.

Morfološke lastnosti tumorskih celic so lahko vzrok za napačno oceno narave tumorja ali za napačno opredelitev histološkega tipa. Pri tumorjih, ki so grajeni iz različnih komponent, je možno, da v vzorec ABTI zajamamo le eno, kar vodi v napačno opredelitev tipa tumorja. Tako, na primer, hondroblastne komponente osteosarkoma ni mogoče ločiti od hondrosarkoma. Na drugi strani so na primer celice dobro diferenciranega hondrosarkoma

podobne celicam benignih hrustančnih tumorjev, zato je zamenjava narave tumorja v takih primerih razumljiva. Napačna opredelitev histološkega tipa je možna tudi pri ločevanju hondroma od hondrosarkoma. V nekaterih primerih ju lahko ločimo le z imunocitokemičnim barvanjem.

Vzorci ABTI nimajo arhitekturne ureditve, ki jo lahko vidimo v vzorcu histološke rezine. Ta pomankljivost je glavni vzrok, da

**Tabela 2.** Uspešnost ABTI v diagnozi zasevkov pri bolnikih s še nedokazanimi malignomi

Citopatološka diagnoza	število
Zasevek	25
Sumljivo za zasevek	8
Malignom NOS	2
Skupaj	135

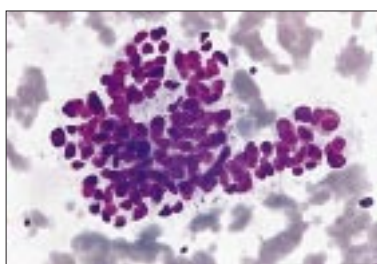
primer benigne kostne spremembe smo napačno ocenili kot zasevek, kar je bilo potrjeno s kirurško biopsijo in kliničnim potekom.

Naši rezultati potrjujejo, da lahko v večini primerov razlikujemo med zasevkom in malignim kostnim tumorjem. Opredelitev izvora maligne bolezni iz citopatološkega vzorca zasevka v kosti pa je mogoča le v omejenem obsegu. Največkrat smo prepoznali karcinom ledvice, ker ima v razmazu navadno značilen celični vzorec. Z imunocitokemičnimi barvanji tumorskih celic je z veliko verjetnostjo mogoče napovedati izvor malignoma iz ščitnice, prostate, iz melanoma in nekaterih drugih. V večini zasevkov smo žal omejeni le na razlikovanje med tumorji žleznega in ploščatoceličnega porekla, in še to le takrat, ko je diferenciacija celic zadosti jasno izražena.

Kolikšna je korist ABTI pri opredeljevanju zasevkov, nam lahko pokaže podatek, da so klinični zdravniki ugotovili izvor malignoma le pri 65 od 125 bolnikov, pri katerih smo z ABTI spremembo v kosti pravilno ocenili kot zasevek. Čeprav skoraj pri polovici primarnega tumorja niso odkrili, so lahko bolnike začeli simptomatsko zdraviti brez predhodne uporabe agresivnih diagnostičnih postopkov.

#### Uspešnost ABTI pri benignih kostnih spremembah

V naši seriji je bilo 263 vzorcev ABTI iz benignih kostnih sprememb. To so bili benigni kostni tumorji, vnetja in reaktivne spremembe. 258 primerov smo pravilno opredelili kot benigne, pet primerov pa smo ocenili napačno, enkrat kot zasevek in štirikrat kot sumljivo za maligni kostni tumor. Medtem ko smo pri histološko



Metastaza karcinoma dojke.

iz vzorcev ABTI zelo težko opredelimo vrsto benignih kostnih tumorjev.

Našteti vzroki za težave, ki jih imamo citopatologi v opredeljevanju kostnih sprememb, se običajno kombinirajo. Tako lahko pičli in nereprezentativni vzorci, ki vsebujejo morfološko atipične reaktivne celice, vodijo v napačno pozitivne diagnoze. Pičli vzorci iz dobro diferenciranih tumorjev, ki nimajo jasno izraženih lastnosti malignosti, pa so lahko vzrok za napačno negativne izvide.

### ZAKAJ JE ŠTEVILO NEUPORABNIH ABTI KOSTNIH SPREMOMB TAKO VISOKO?

Vzrok velikega števila neuporabnih vzorcev je v tem, da ne izbiramo le tistih kostnih sprememb, pri katerih je verjetnost uspešnosti ABTI največja, in da večino vzorcev odvezamo »slepo«.

Na Onkološkem inštitutu uporabljamo za odvzem vzorcev z ABTI igle z zunanjim premerom 0.7 ali 0.8 mm. Igle so upogljive in prodrejo v notranjost kostne spremembe le, kadar sega kostna sprememba do površine kosti, ali v primerih, ko je kostna struktura nad spremembo dovolj tanka. Kadar poseg opravljajo rentgenologi pod vodstvom ultrazvoka ali rentgena, lahko nadzorujejo pot igle in jo usmerijo v tisti del kosti, kjer je prizadetost kostnine največja. Pri tako opravljenem odvzemu je verjetnost, da bo vzorec reprezentativen, največja. Večino ABTI kostnih sprememb smo opravili citopatologi »slepo«. O najprimernejšem mestu za odvzem vzorca smo se orientirali s pomočjo rentgenske slike, pri tipljivih tumorjih pa tudi z določitvijo najbolj občutljive točke. Vendar pa rentgenskih slik velikokrat, predvsem v zgodnjih letih, nismo imeli. Zato pogosto ni bilo mogoče oceniti, ali je kostna sprememba primerna za ABTI.

### KAKŠNI SO NAŠI REZULTATI V PRIMERJAVI Z REZULTATI, NAVEDENIMI V LITERATURI?

Glede števila neuporabnih vzorcev se naši rezultati ujemajo z rezultati nekaterih avtorjev. Tako navaja Layfield 29% neuporabnih ABTI (4), Stormby pa poroča o 33% neuspešnih ABTI pri kostnih tumorjih in 20% neuspešnih pri zasevkih (5). V literaturi je tudi nekaj poročil s precej boljšimi rezultati. Tako Akerman, Agarwal in Kreicbergs navajajo 14% do 16% neuspelih ABTI (6,7,8). Vzroki za tak uspeh so v natančnejšem izboru bolnikov, primernih za ABTI, v pogostejši uporabi rentgensko vodene biopsije in pri nekaterih v uporabi igel z zunanjim premerom 0.9 do 1.2 mm, ki naj bi bile na zgornji meji skupine igel, ki jih še imenujemo tanke. Na našem inštitutu uporabljamo take igle za odvzem vzorca za citopatološko preiskavo le izjemoma. Pri spremembah izven kosti jih namreč uporabljamo predvsem za izrez stebrička za histološko preiskavo. V tkivu napravijo večjo poškodbo kot tanjše igle, potrebna je lokalna anestezija, možnost zapletov, kot so krvavitev, vnetje in razsoj tumorskih celic, pa je večja.

Zanimiv nov način odvzema vzorca za citopatološko preiskavo je kombinacija koaksialnega sistema z

ekscentričnim svedrom za biopsijo kosti in tanke igle, o kateri poročajo iz bolnice Karolinska na Švedskem (8,9). S koaksialnim sistemom, ki deluje kot sveder znotraj vodila, napravijo luknjo v kost do tumorja. Skozi vodilo in nastalo odprtino v kosti odvzamejo vzorec s tanko iglo. Poseg sicer zahteva lokalno anestezijo in uporabo računalniške tomografije, vendar pa je število neuporabnih vzorcev majhno, število zapletov pa na nivoju ABTI, saj z debelo iglo ne posegajo v notranjost tumorja.

Odstotek pravilno opredeljene narave sprememb kosti je v objavljenih raziskavah podoben kot v naši seriji in se giblje okoli 90% pri malignih ter okoli 80% pri benignih spremembah. O zanesljivosti natančne opredelitve histološke vrste tumorjev pa avtorji ne poročajo.

### SKLEP

Prva pogoja za uspešno ABTI in pravilno citopatološko diagnozo sta predvsem pravilna indikacija za poseg in sodelovanje med ortopedom, radiologom in citopatologom.

ABTI je vredno uporabiti med prvimi diagnostičnimi postopki pri opredeljevanju sprememb v kosteh, saj je to metoda, s katero lahko hitro, neboleče in brez neželenih posledic rešimo diagnostični problem.

V skoraj 70% primerov je z ABTI kostno spremembo mogoče pravilno opredeliti kot benigno oziroma maligno in terapevta pravilno usmeriti (tabela 3). V nekoliko manj kot tretjini

**Tabela 3.** Uspešnost ABTI pri ocenjevanju kostnih sprememb

Izid ABTI	število	%
Pravilna opredelitev	584	65.0
Sumljivo - pravilno	30	3.3
Neuspešno	266	29.6
Zavajajoče	18	2.0

primerov (29%) sicer lahko pričakujemo, da bo odvzem vzorca neuspešen. Ker pa je metoda hitra in ekonomična, pri neuspešnem poskusu ne bomo ne časovno ne finančno veliko izgubili.

### Literatura:

1. Us-Krašovec M, Kolar M. Aspiraciona biopsija koštanih tumorja. Acta Chirurg Jugosl 1968; 15:3-15.
2. Lešničar H. Zdravljenje kostnih metastaz z obsevanjem. Onkologija 2000; 4:19-21.
3. Register raka za Slovenijo.
4. Layfield LJ, Armstrong K, Zaleski S, Eckardt J. Diagnostic accuracy and clinical utility of fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of clinically primary bone lesions. Diagn Cytopathol 1993; 9:168-173.
5. Stormby N, Akerman M. Cytodiagnosis of bone lesions by means of fine-needle aspiration biopsy. Acta Cytol 1973; 17:166-172.
6. Akerman M, Berg NO, Persson BM. Fine needle aspiration biopsy in the evaluation of tumor-like lesions of bone. Acta Orthop Scand 1976; 47:129-136.

7. Agarwal PK, Wahal KM. Cytopathologic study of primary tumors of bones and Joints. *Acta Cytol* 1983; 27:23-27.
8. Kreicbergs A, Bauer HCF, Brosjo O, Lindholm J, Skoog L, Soderlund V. Cytologic diagnosis of bone tumors. *J Bone Joint Surg* 1996; 78-B:258-263.
9. Ahlstrom K, Astrom KGO. CT-guided bone biopsy performed by means of a coaxial biopsy system with an eccentric drill. *Radiology* 1993; 188: 549-552.

