

Ali je aspiracijska biopsija ovarijskih cist varna in smiselna?

Ulrika Klopčič, Marko Mlinarič, Marija Us-Krašovec

UVOD

Prva poročila o uporabi aspiracijske biopsije s tanko iglo (ABTI) pri ovarijskih tumorjih so bila objavljena v šestdesetih letih dvajsetega stoletja. Skandinavski avtorji so poročali o 93% diagnostični zanesljivosti pri benignih procesih in 95% zanesljivosti pri malignih tumorjih (1). Kasneje objavljeni rezultati drugih avtorjev so bili slabši, diagnostična zanesljivost je bila pod 80%, z nizkim deležem lažno pozitivnih in lažno negativih diagnoz (2-7). Delež neuspešnih ABTI oz. acelularnih vzorcev iz benignih lezij pa je bil pri vseh preiskovanih skupinah visok, v nekaterih več kot 50% (8). Zaradi tega in možnih zapletov je bila uporaba ABTI na tem področju omejena.

Z razvojem ultrazvočne (UZ) tehnologije je postala možnost uporabe ABTI pri diagnostiki ovarijskih lezij ponovno aktualna. Z UZ odkrijemo na ovarijih čedalje več sprememb, ki ne povzročajo nobenih kliničnih težav. Ovarijskih lezij pa samo z UZ preiskavo ne moremo povsem natančno opredeliti, zato jo moramo dopolniti z drugimi preiskovalnimi metodami. Histološka opredelitev procesa je najzanesljivejša, vendar pa je pretežno povezana s kirurškim posegom. Zato bi bila predvsem pri nosečnicah in pri mladih ženskah, ki želijo ohraniti funkcijo ovarijev, neinvazivna in tehnično nezahtevna ABTI primerna nadomestna metoda (9-12). Ob sedanji širši uporabi ABTI v diagnostiki cističnih ovarijskih lezij so ponovno oživele razprave o diagnostični zanesljivosti metode in možnih zapletih, predvsem razsoju malignih celic v trebušno votlino.

KAKŠNI ZAPLETI SO OPISANI?

Zapleti po ABTI ovarijskih lezij so redki. Opisani so le posamezni primeri pelvičnih infekcij in krvavitev po transvaginalni ali transrektalni ABTI (3, 13). Po UZ vodeni transabdominalni ABTI so se pojavljali le manjši zapleti, predvsem bolečine, omedlevica in slabost (14). Metodo so varno uporabili tudi pri nosečnicah (11). Opisan je le en ne povsem jasen primer razsoja tumorskih celic v peritonealno votlino po punkciji ovarijske ciste, ki je bila UZ in laparoskopsko benigna. Pri punkciji so iz ciste aspirirali vso tekočino, v kateri pri citološki preiskavi niso našli malignih celic. Osem tednov kasneje so pri laparotomiji ugotovili obsežno diseminacijo ovarijskega karcinoma (15). Diseminacija tumorskih celic v tem primeru ni nujno posledica ABTI, možno je tudi, da bolezen ob prvem pregledu ni bila pravilno opredeljena. Kljub temu da ni trdnih dokazov o razsoju in da stopnje tveganja ne znamo napovedati, večina avtorjev odsvetuje ABTI cističnih tumorjev, ki bi lahko bili maligni (5, 8, 12, 15). Zato je

pomembno, da že pred posegom poznamo strukturne značilnosti cistične spremembe. Unilokularne ciste, manjše od 5 cm, brez solidnih ali papilarnih predelov, so najverjetneje benigne in primerne za ABTI (16).

DIAGNOSTIČNA ZANESLJIVOST

Drug pomemben dejavnik, ki omejuje uporabo ABTI v diagnostiki cističnih ovarijskih sprememb, je zanesljivost citopatološke preiskave. Slednja je odvisna od kvalitete vzorca, ustreznih kliničnih podatkov, pravilnega vzorčenja in izkušeni citopatologa.

Kvaliteten vzorec mora vsebovati dovolj celic z ohranjenimi jedrnimi in citoplazemskimi morfološki značilnostmi. Pri cističnih lezijah, kjer aspiriramo tekočino, je treba poslati na citološki pregled ves material. V majhni količini vzorca je običajno premalo celic za diagnozo. Popolne klinične podatke mora spremljati tudi podatek o načinu ABTI, ki je lahko transabdominalna, transvaginalna ali narejena ob kirurškem posegu. Če poznamo način odvzema materiala, lahko razložimo prisotnost nekaterih celic, ki ne pripadajo preiskovanemu organu, so pa v poteku punkcijskega kanala in lahko privedejo do napačne interpretacije.

Neustrezno vzorčenje je lahko eden od vzrokov napačne citološke diagnoze. Različni predeli tumorja so lahko glede biološke narave zelo heterogeni. V isti leziji najdemo ves spekter sprememb, od benignih, preko displastičnih, do malignih. Če v takem biološko heterogenem tumorju odvezemo vzorec le iz benignega dela, bo citološka diagnoza lažno negativna.

Za pravilno opredelitev procesa je nujno potrebno dobro poznavanje morfoloških značilnosti normalnih struktur in vseh patoloških procesov v celičnih vzorcih. Citologija normalnih struktur in nekaterih benignih sprememb je bila dokaj dobro analizirana. Poleg francoskih avtorjev so k temu prispevale tudi študije J. Kovačiča in sodelavcev z Ginekološke klinike v Ljubljani (17-19). Zaradi omejene uporabe ABTI pri opredeljevanju ovarijskih tumorjev so njihove citopatološke značilnosti skopo in nepopolno obdelane.

Objavljenih študij, v katerih so primerjali rezultate citološke in histološke preiskave cističnih ovarijskih sprememb, je malo, analize pa so bile opravljene večinoma na manjšem številu vzorcev (2, 4-7). Specifičnost je bila v vseh analizah visoka, med 91% in 100%. Pomembnejša kot specifičnost metode pa je njena senzitivnost. Z dovolj senzitivno metodo odkrijemo bolnike, ki so res zboleli. Senzitivnost metode je nižja in se med laboratoriji precej razlikuje.

Njene vrednosti v objavljenih študijah so med 25-83%.

NAŠE IZKUŠNJE

Z retrospektivno analizo smo želeli ugotoviti senzibilnost in specifičnost ABTI v diagnostiki cističnih ovarijskih sprememb v našem laboratoriju ter najti vzroke za neskladnost med citološkimi in histološkimi diagnozami.

Na Oddelku za citopatologijo Onkološkega inštituta letno pregledamo okoli 100 vzorcev ABTI cističnih sprememb ovarijskega tkiva. Za analizo rezultatov citopatološke preiskave smo izbrali 10-letno obdobje, od 1989 do 1999. V tem času smo pregledali 681 vzorcev. Zanesljivost naše preiskave smo analizirali le v skupini 76 bolnic (77 vzorcev), pri katerih je bila sprememba na ovariju opredeljena tudi s preiskavo tkivnega vzorca. Vzorca za citološko preiskavo so bili v 43 primerih odvzeti ob laparoskopiji, v 23 primerih pri laparotomiji, v 9 primerih z UZ vodeno transabdominalno ABTI, pri dveh primerih pa podatkov o načinu ABTI nimamo.

Vzorec, ki smo ga dobili v preiskavo, je bila aspirirana tekočina iz cističnih lezij ali razmazi aspirata na objektnih steklih. Tekočino smo centrifugirali, sediment razmazali na objektnih steklih in ga fiksirali. Razmazi, fiksirane na zraku, smo barvali po metodi Giemsa, mokro fiksirane pa po metodi Papanicolaou.

Pri morfološki analizi celičnih vzorcev smo lahko le redko postavili specifično diagnozo. V večini primerov smo se omejili le na opredelitev narave patološkega procesa. Kadar v vzorcu ni bilo celic ali so bile degenerirane, smo ga označili za neuporabnega.

Rezultate citoloških preiskav smo primerjali s histološkimi diagnozami, izračunali senzitivnost in specifičnost citopatološke preiskave in analizirali vzroke za napačne, lažno pozitivne in lažno negativne diagnoze.

Rezultati

Citološka in histološka diagnoza sta bili glede biološke narave procesa, tj. benigni ali maligni proces, skladni v 60 primerih (78%). V enem primeru je bila citološka diagnoza lažno pozitivna, v 3 primerih napačno sumljiva (skupaj 5.2%), v 5 primerih (6.4%) pa lažno negativna. Štirje vzorci (5.2%) so bili neuporabni, v 4 primerih (5.2%) pa procesa kljub zadostni količini vzorca nismo znali oceniti. Le v 9 primerih (11%) smo iz celičnega vzorca postavili dokončno diagnozo. Rezultati so prikazani v tabeli 1.

Tabela 1. Prikaz ujemanja med citološkimi in histološkimi izsledki

Citološka diagnoza	Histološka diagnoza			
	Maligno	Mejno maligno	Benigno	Skupaj
Maligno	1	-	1	2
Sumljivo za maligno	2	-	3	5
Benigno	4	1	57	62
Ne znamo opredeliti	1	-	3	4
Neuporabno	-	-	4	4
Skupaj	8	1	68	77

Pri ocenjevanju senzitivnosti in specifičnosti smo vzorce, ki smo jih ocenili kot sumljive za maligni proces, upoštevali kot maligne. Senzitivnost citopatološke preiskave pri analizi cističnih ovarijskih lezij je 37.5% (3/8), specifičnost pa 93.4% (57/61). Pozitivna napovedna vrednost je 42.8% (3/7), negativna napovedna vrednost pa 91.9% (57/62).

Izsledki naše analize so primerljivi z rezultati že objavljenih študij (2, 4-7). Zanimivo je, da so tudi deleži napačno pozitivnih (ca 5%) in napačno negativnih (ca 6%) diagnoz v naši in v objavljenih serijah skoraj povsem enaki.

Vzroki za lažno pozitivne in lažno negativne diagnoze

Pri pregledu 77 vzorcev smo v štirih primerih postavili lažno pozitivne, v petih pa lažno negativne diagnoze. Med lažno pozitivnimi diagnozami smo v treh primerih spremembo ocenili kot sumljivo za karcinom. Pri histološkem pregledu teh sprememb smo v dveh primerih v ovariju našli folikularne ciste, v enem primeru pa cistadenom. V primeru, ki naj bi bil citološko nedvomno malignen, smo s histološkim pregledom ugotovili adenofibrom. V vseh štirih primerih smo precenili celične atipije, kar je posledica pomanjkljivih izkušenj. Posledica lažno pozitivnih diagnoz je nepotrebna operacija oz. njen povečan obseg. Lažno negativni izvidi pa lahko odložijo nujno potrebno zdravljenje bolnice. V naših primerih je bil vzrok za lažno negativne diagnoze v vseh petih primerih napačno oz. nezadostno vzorčenje cističnih ovarijskih sprememb. V cistični tekočini, ki smo jo sprejeli v pregled, so bili poleg beljakovinskega precipitata le makrofagi in v enem vzorcu skupina epiteljskih celic brez morfoloških znakov malignosti.

SKLEP

Mnenja o uporabnosti ABTI v diagnostiki solidnih in cističnih lezij ovarijskega tkiva še vedno niso enotna. Na osnovi novejših dobrih izkušenj pri obravnavi cističnih lezij v izbrani skupini mlajših žensk in pri nosečnicah večina avtorjev meni, da je ABTI primerna metoda (9-11). Njeno uporabnost pri solidnih tumorjih omejuje predvsem manjša zanesljivost pri klasifikaciji tumorjev. Najpomembnejšim zapletom, kot so razsoj malignih celic ali implantacijske metastaze, se žal tudi s klasično diagnostično laparoskopijo ne moremo izogniti (20). Ob upoštevanju pravih indikacij, navodil za odvzem in ravnanje z aspiratom in poznavanju pomena komunikacije s citopatologom, bo metoda varna in zanesljiva.

Literatura:

1. Angstrom T, Kjellgren O, Bergman F. The cytologic diagnosis of ovarian tumors by means of aspiration biopsy. *Acta Cytol* 1972; 16:336-41.
2. Andersen WA, Nichols GE, et al. Cytologic diagnosis of ovarian tumors: Factors influencing accuracy in previously undiagnosed cases. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:457-65.
3. Geir CR, Stecker JR. Aspiration cytology and E2 content in ovarian tumors. *Acta Cytol* 1981; 25:400-6.

4. Moran O, Menczer J, Ben-Baruch G, Lipitz S, Goor E. Cytologic examination of ovarian cyst fluid for the distinction between benign and malignant tumors. *Obstet Gynecol* 1993; 82:444-6.
5. Higgins RV, Matkins JF, Marroum MC. Comparison of fine-needle aspiration cytologic findings of ovarian cysts with ovarian histologic findings. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:550-3.
6. Mulvamy NJ. Aspiration cytology of ovarian cysts and cystic neoplasms. A study of 235 aspirates. *Acta Cytol* 1996; 40:911-20.
7. Ganjei P, Dickinson B, et al. Aspiration cytology of neoplastic and non-neoplastic ovarian cysts: is it accurate? *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15:94-101.
8. De Crespigny LC, Robinson HP, Davoren RA, Fortune D. The »simple« ovarian cyst: aspirate or operate? *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:1035-9.
9. Selvaggi SM. Cytology of nonneoplastic cysts of the ovary. *Diagn Cytopathol* 1990; 6:77-85.
10. Ramzy I, Delaney M. Fine needle aspiration of ovarian masses. Correlative cytologic study of celomic epithelial neoplasms. *Acta Cytol* 1979; 23:97-104.
11. Guariglia L, Conte M, Are P, Rosati P. Ultrasound-guided fine needle aspiration of ovarian cysts during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82:5-9.
12. Rodin A, Coltart TM, Chapman MG. Needle aspiration of simple ovarian cysts in pregnancy. Case reports. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:994-6.
13. Zanetta G, Lissoni A, et al. Safety of transvaginal fine needle puncture of gynecologic masses: a report after 500 consecutive procedures. *J Ultrasound Med* 1996; 15:401-4.
14. Zanetta G, Trio D, Lissoni A, et al. Early and short-termed complications after US-guided puncture of gynecologic lesions: Evaluation after 1000 consecutive cases. *Radiology* 1993; 189:161-4.
15. Trimbo JB, Hacker NF. The case against aspirating ovarian cysts. *Cancer* 1993; 72:828-31.
16. Ekerhovd E, Wienerroith H, Staudach A, Granberg S. Preoperative assessment of unilocular adnexal cysts by transvaginal ultrasonography: a comparison between ultrasonographic morphologic imaging and histopathologic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:48-54.
17. Mintz M, Dupre-Froment J, De Brux J. Ponctions de 94 kystes para-uterins sous coelioscopie et etude cytologique des liquides. *Gynaecologia* 1967; 163:61-76.
18. Mintz M, De Brux J. La ponction per-coelioscopique et la cytologie de 347 kystes intra-pelviens. *Gynecologie* 1974; 25:63-75.
19. Kovačič J, Rainer S, Levičnik A, Cizelj T. Cytology of benign ovarian lesions in connection with laparoscopy. In: Zajček J. *Aspiration biopsy cytology*. Basel: Karger, 1974: 57-79.
20. Hsiu J-G, Given FT, Kemp GM. Tumor implantation after diagnostic laparoscopic biopsy of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 1986; 68:90S-93S.