

# CITODIAGNOSTIKA HODGKINOVE BOLEZNI

*Marija Bizjak-Schwarzbartl*

## Uvod

Aspiracijska biopsija (AB) je edina predoperativna mikroskopska diagnostična metoda. Mikroskopski pregled tkiva omogoča najbolj zanesljivo diagnozo v tumorski diagnostiki. Zato skušamo v onkologiji vse tumorske procese mikroskopsko verificirati. Aspiracijska biopsija ali punkcija je nenevarna, praktično neboleča, opravimo jo brez anestezije in je možna pri vsakem bolniku. S tanko iglo, premera 0,6 do 0,8 mm, vzamemo majhen vzorec tkiva iz tumorja in iz njega naredimo preparate za citološko preiskavo. Punkcije opravimo ob kontroli z ultrazvokom, CT ali rentgenom ali brez njih. Na tako odvzetem vzorcu lahko opravimo citomorfološke, citokemične, imunološke, elektronsko mikroskopske in druge preiskave, ki pomagajo pri diferenciaciji tumorjev. Citologija služi v diagnostiki za razlikovanje med benignimi in malignimi tumorji ter za diferenciacijo in klasifikacijo tumorjev. Njena uspešnost je odvisna od vrste tumorjev, primernosti vzorca ter znanja citologov.

Hodgkinova bolezen (HB) se običajno začne s povečanimi bezgavkami, ki jih lahko zasledimo tudi pri številnih drugih obolenjih (nespecifičnem limfadenitisu, virusnih obolenjih, sarkoidozi, toksoplazmozi, tuberkulozi, luesu, metastazah, ne-Hodgkinovih limfomih itd.), zato je potrebna mikroskopska diagnoza obolenja.

Pri Hodgkinovi bolezni se poslužujemo citodiagnostike za:

- mikroskopsko potrditev primarne bolezni,
- ugotavljanje razširitve in
- potrditev ostanka ali ponovitve bolezni.

Morfološko Hodgkinovo bolezen klasificiramo po Ryeju v štiri podskupine:

- limfocitna predominanca
- mešano celični tip,
- nodularna skleroza,
- limfocitna deplecija.

## Citomorfološke značilnosti Hodgkinove bolezni

Za diagnozo Hodgkinove bolezni morajo biti v vzorcih prisotne Reed-Sternbergove in Hodgkinove celice. V preparatih, barvanih po May-Grunwald-Giemsijevi metodi, merijo Reed-Sternbergove celice od 40 do 100  $\mu\text{m}$  (1), so lobulirane, dvo- in večjedrne, jedra medsebojno niso povsem ločena in se dotikajo s tankimi filamenti. Kromatinska struktura je drobno grudasta. Običajno so vidni izraziti nukleoli, velikosti 2 do 4  $\mu\text{m}$ . Citoplazma je blede bazofilna, v njej lahko vidimo vakuole. Hodgkinove celice so enojedrne in merijo od 25 do 50  $\mu\text{m}$ , sicer po strukturi podobne

Reed-Sternbergovim celicam. Subtipizacija Hodgkinove bolezni v citoloških vzorcih temelji na razmerju med številom neoplastičnih celic (Reed-Sternbergovih in Hodgkinovih) ter limfocitov in drugih reaktivnih celic (eozinofilni in nevtrofilni granulociti, plazmatke, histiociti) (1, 2, 3, 4).

## **Limfocitna predominanca**

Prevladujoče celice so limfociti. Prisotne so posamezne Reed-Sternbergove in Hodgkinove celice (manj kakor 1,5%) ter eozinofilni granulociti in plazmatke, lahko pa najdemo nekaj več histiocitov.

## **Mešanocelični tip**

Prisotne so številnejše Hodgkinove in Reed-Sternbergove celice (1,5% do 7,5%) ter poleg limfocitov še številnejši eozinofilni granulociti, plazmatke in histiociti.

## **Nodularna skleroza**

Najdemo podobno celično sestavo kakor pri mešanoceličnem tipu. Prisotne so tudi lakunarne celice, ki so manjše od Reed-Sternbergovih celic (20 do 50  $\mu\text{m}$ ), jedra so lobulirana ali zažeta. Celice so lahko večjedrne. Citoplazma je svetla.

## **Limfocitna deplecija**

Prisotne so številne Reed-Sternbergove celice in Hodgkinove celice (nad 7,5%) in zmanjšano število limfocitov. Reed-Sternbergove celice so pleomorfne. Prisotne so tudi razpadle celice.

Subtipizacija Hodgkinove bolezni iz citoloških vzorcev je bolj ali manj zanesljiva, kar je odvisno predvsem od izkušenj posameznih citologov. Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani jo subklasificiramo le na histoloških rezinah.

## **Rezultati aspiracijske biopsije Hodgkinove bolezni**

V obdobju od leta 1988—92 smo pri 232 bolnikih postavili citološko diagnozo Hodgkinove bolezni. Pri njih smo opravili 478 punkcij bezgavk različnih lokalizacij. Citološka diagnoza je bila pozitivna pri 297 (62%) in suspektna pri 181 (38%). V istem obdobju smo histološko ugotovili bolezen pri 167 bolnikih, pri katerih smo prej opravili aspiracijsko biopsijo (tabela 1). Histološka diagnoza je potrdila citološko diagnozo Hodgkinove bolezni pri 156 bolnikih (92%), od teh je bila citološka diagnoza pozitivna pri 120 in suspektna pri 36. Pri petih bolnikih so histološko ugotovili ne-Hodgkinov limfom (trije bolniki Ki1+) in pri enem metastatični proces. Citološka diagnoza petih bolnikov s histološko verifrirano Hodgkinovo boleznijo je bila najverjetneje iz iste bezgavke: trije so imeli malignom brez opredelitve, pri enem je bila negativna in pri enem neuporabna.

Tabela 1. Primerjava citologije in histologije pri 169 bolnikih s Hodgkinovo boleznijo

Citološka diagnoza	Histološka diagnoza			Skupno
	Hodgkinova bolezen	ne-Hodgkinovi limfomi	metastaza	
Hodgkinova bolezen	120	1	1	122
suspektna Hodgkinova bolezen	36	4		40
malignom	3			3
negativna	1			1
neuporabna	1			1
Skupno	161	5	1	167

## Razprava

Citologija ima pomembno vlogo v diagnostiki limfadenopatij, ker omogoča hiter, enostaven in za bolnika varen način razlikovanja med benignimi in malignimi obolenji oz. med metastatičnim obolenjem in limfomi. Z imunologijo in citokemijo se je ta diferenciacija še izboljšala, pri nekaterih metastatičnih procesih pa lahko celo ugotavljamo izvor primarnega malignoma. Citodiagnostika je zato ena izmed osnovnih diagnostičnih metod pri limfadenopatijah. Pri več kot 70 % bolnikov smo postavili definitivno diagnozo Hodgkinove bolezni, pri okrog 20 % pa sum nanjo. V slednjih citološki vzorec ni bil dovolj značilen, ker niso bile prisotne vse celice, potrebne za definitivno diagnozo, ali pa je bilo ustreznega vzorca premalo. Za zanesljivo diagnozo Hodgkinove bolezni je potrebna prisotnost Hodgkinovih in Reed-Sternbergovih celic (5). Pri nekaterih obolenjih bezgavk, predvsem pri ne-Hodgkinovih limfomih (NHL) (Ki1+, Lennertov limfom, neklasificirani visoko maligni NHL) pa so prisotne celice, ki so podobne Hodgkinovim in Reed-Sternbergovim, zato lahko pride do zamenjave med tema boleznima. Tudi pri naših bolnikih smo pri petih ugotovili citološko diagnozo Hodgkinove bolezni (štiri suspektne, ena pozitivna), histološko pa NHL z visoko stopnjo malignosti. Neoplastične celice Hodgkinove bolezni redkeje posnemajo metastatične celice (en primer). Za subtipizacijo Hodgkinove bolezni so potrebne velike izkušnje. V literaturi so mnenja o zanesljivosti te diferenciacije različna (2, 6).

Iz naših rezultatov lahko sklepamo, da je zanesljivost pozitivne citološke diagnoze Hodgkinove bolezni zelo visoka, odstotek napačno negativnih diagnoz majhen. Čeprav v vseh primerih ne moremo postaviti definitivne diagnoze, uporabljamo aspiracijsko biopsijo pri Hodgkinovi bolezni kot eno izmed osnovnih diagnostičnih metod.

## Literatura

1. Das DK, Gupta SK, Datta BN, Sharma SC. Fine needle aspiration cytodiagnosis of Hodgkin's disease and its subtypes: I. scope and limitations. *Acta Cytol* 1990; 34: 329—336.
2. Das DK, Gupta SK. Fine needle aspiration cytodiagnosis of Hodgkin's disease and its subtypes. *Acta Cytol* 1990; 34: 337—341.
3. Friedman M, Kim U, Shimaoka K, Panahon A, Han T, Stutzman L. Appraisal of aspiration cytology in management of Hodgkin's disease. *Cancer* 1980; 45: 1653—1663.
4. Us-Krašovec M, Pogačnik A. Citologija malignih limfomov. *Zdrav Vestn* 1977; 46: 429—431.
5. Štajnic S, Budakov P, Bogdanović G. Kritička analiza značaja RS ćelija u dijagnozi Hodgkin-ove bolesti. V: Zbornik III kongresa patologa Jugoslavije, Bled 1979. Ljubljana, Združenje patologov Jugoslavije, 1979: 258—259.
6. Gupta SK, Dutta TK, Aikat BK. Lymphnode aspiration biopsy in diagnosis of lymphoma. *Indian J Pathol Microbiol* 1977; 20: 231—237.