

Cito-patološka korelacija analize uzoraka sluznice jednjaka tijekom dvogodišnjeg razdoblja

Cyto-pathohistological correlation of endoscopic esophageal biopsy specimen analysis in a two year period

Božica Vrabec–Branica, Silvana Smojver–Ježek, Dinko Stančić-Rokotov, Srećko Branica*

Sažetak

Cilj rada je ustanoviti vrijednost citološke analize bioptičkog uzorka sluznice jednjaka, uzetoga prilikom endoskopske pretrage i usporediti je s patohistološkom analizom istoga u dijagnosticiranju malignih tumora sluznice jednjaka. U razdoblju od dvije godine, endoskopskom pretragom jednjaka, prilikom koje su uzeti uzorci za citologiju i patohistologiju, obradili smo 86 bolesnika u kirurškoj ambulanti. Materijal smo uzeli s 1-3 mjesta na sluznici jednjaka i od svakog uzorka učinjen je otisak za citološku analizu, te potom poslan na patohistologiju. Od ukupno 86 bolesnika, citološka i patohistološka dijagnoza podudarale su se kod njih 76 (88,3%). Negativnih na karcinom bilo je 31 (36,0%), a pozitivnih 45 (52,3%). Od 45 bolesnika pozitivnih u obje analize, samo su četiri bolesnika bila citološki pozitivna, a karcinom je patohistološki dokazan tek u drugoj, ponovljenoj pretrazi i biopsiji. U jednoga citološki pozitivnog i patohistološki negativnog bolesnika, karcinom je dokazan na operativnim patohistološkim uzorcima. Patohistološka analiza bila je pozitivna u 50 bolesnika: 45 njih bilo je citološki pozitivno, dok su tri bila citološki suspektna na karcinom, a dvoje bolesnika imalo je citološki nalaz izražene atipije na stanicama sluznice jednjaka. U ocjeni histoloških tipova karcinoma, citologija i patohistologija poklapale su se u 39 od 45 pozitivnih bolesnika (86,6%): 24 karcinoma pločastih stanica, 11 adenokarcinoma, dok su 4 bila ocijenjena samo kao karcinomi. Citološka analiza otiska bioptičkog uzorka sluznice jednjaka pokazala je visoku dijagnostičku točnost u dijagnozi karcinoma jednjaka. U ocjeni histološkog tipa karcinoma pločastih stanica, citološka i patohistološka dijagnoza podudarale su se u 96% slučajeva. Najviša osjetljivost dobiva se kombiniranjem citološke i patohistološke metode. Pozitivan citološki nalaz, uz negativan patohistološki, zahtijeva ponavljanje pretrage uzimanjem bioptičkog uzorka za obje analize.

Ključne riječi: karcinom jednjaka, citološka analiza, patohistološka analiza, otisak sluznice jednjaka

Summary

The aim of this study was to investigate the role of imprint cytology as a diagnostic tool, either alone or combined with histopathology, of oesophageal biopsy specimens.

A two - year study of endoscopic cytology and histopathology was carried out on 86 patients suspected of having a malignant oesophageal lesion. Patients were biopsied on one to three locations and imprint cytology preparation was made for each biopsy specimen and then sent to histopathology. In 76 of 86 patients (88.3%) cytology and histopathology diagnosis were the same: 31 (36.0%) were negative and 45 (52.0%) were positive. Of 45 positive patients, a false-negative histopathology diagnosis was given in only four patients. Repeated biopsy confirmed the first positive cytology diagnosis. In one cytology positive and histopathology negative patient, carcinoma was diagnosed on surgical pathology. Of 50 histopathology positive patients, 45 were cytology positive, 3 were cytology suspected and 2 had severe cytology atypia. In

* **Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički zavod za patologiju i citologiju** (dr. sc. Božica Vrabec-Branica, dr. med., prim. dr. sc. Silvana Smojver-Ježek, dr. med.); **Klinika za torakalnu kirurgiju Jordanovac** (prof. dr. sc. Dinko Stančić-Rokotov, dr. med.); **Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata** (prof. dr. sc. Srećko Branica, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address*: Dr. sc. Božica Vrabec-Branica, dr.med., KBC Zagreb, Klinički zavod za pulmologiju i citologiju, Jordanovac 104, 10 000 Zagreb, HR; e-mail adresa: bozica.vrabec.branica@zg.t-com.hr
Primljeno / *Received* 2010-03-01; Ispravljeno / *Revised* 2012-02-22; Prihvaćeno / *Accepted* 2011-05-16

tumor types evaluation, cytology and histopathology diagnosis were the same in 39 of 45 positive patients (86.6%): 24 were squamous cell carcinomas, 11 were adenocarcinomas while 4 were only carcinomas. Imprint cytology demonstrated high diagnostic accuracy in the diagnosis of malignant oesophageal tumors. Cytology and histopathology showed high correlation (96%) in the diagnosis of histologic type of squamous cell carcinoma. The cytology and histopathology techniques remain complementary and both should be utilized for maximum diagnostic efficiency. Positive cytology and negative histopathology diagnosis require repeated biopsy

Key words: Oesophageal carcinoma, cytology diagnosis, histopathology diagnosis, imprint oesophageal cytology

Med Jad 2011;41(3-4):157-160

Uvod

Karcinom jednjaka jedan je od najagresivnijih karcinoma probavnoga trakta.¹ Pokazuje simptome u kasnom razvoju bolesti i unatoč terapiji ima lošu prognozu.² Većina bolesnika umire u prvoj godini od uspostavljanja dijagnoze.³ Dva najčešća histološka tipa su karcinom pločastih stanica i adenokarcinom.⁴ Rijetki karcinomi, kao što su adenoid cistični karcinom i mukoepidermoidni, adenoskvamozni karcinom malih stanica, te sarkom, melanom i limfom, mogu se razviti u ovom anatomskom području.⁵ Osnova boljeg preživljenja leži u ranoj dijagnozi tumora. Način rasta karcinoma jednjaka uvjetuje da rani karcinom rijetko daje simptome: raste cirkumferencijski i tek prodorom u lumen uzrokuje disfagiju, a invazijom u susjedne strukture uzrokuje bol. Zato bi dijagnoza ranog karcinoma jednjaka trebala biti usmjerena na bolesnike koji još nemaju simptome.⁵ Usprkos razvoju endoskopskih tehnika i različitih molekularnih tehnika (kao što su protočna citometrija, fluorescentna in situ hibridizacija, te tehnike lančane reakcije polimeraze) i pokušaja definiranja prognostičkih molekularnih biomarkera za otkrivanje prekanceroznih promjena sluznice jednjaka i ranog karcinoma jednjaka, morfološka, citološka i patohistološka dijagnoza ostala je zlatni standard u ocjeni tih promjena.⁶⁻⁸ Dosadašnji biomarkeri nedovoljno su osjetljivi i specifični i vjerojatnije je da će se u budućnosti koristiti paneli više markera koji bi nam trebali pripomoći u morfološkoj analizi promjena na stanicama, ali i u određivanju terapijskog tretmana bolesnika.⁵ Od svih citoloških tehnika, otisak bioptičkog uzorka najbliži je patohistološkom, brz je, pouzdan i široko prihvaćen u dijagnozi solidnih tumora,¹⁰⁻¹⁴ pa tako i tumora jednjaka.¹⁵

Materijal i metode

Obradili smo 86 bolesnika suspektih na karcinom jednjaka u kirurškoj ambulanti Klinike za torakalnu kirurgiju Jordanovac u vremenskom razdoblju od dvije godine (2007. i 2008. godina). Muških

ispitanika bilo je 68, a ženskih 18. Učinjena im je endoskopska pretraga sluznice jednjaka i od strane kirurga uzet je uzorak za citološku i patohistološku analizu, koji su analizirali specijalisti patologije i specijalisti kliničke citologije. Materijal je uzet s 1-3 mjesta i za svaki uzorak prvo je učinjen otisak za citološku analizu, a zatim je uzorak pripreman za patohistološku analizu. Otisci za citologiju bojani su metodom po May-Grünwald-Giemsu i analizirani sljedeći dan. Rezultate naše citološke analize svrstali smo u četiri kategorije: normalan nalaz, atipija (blaža i izražena), suspektno na karcinom i karcinom. Patohistološku dijagnozu svrstali smo u dvije kategorije: negativnu (normalan nalaz sluznice, upala, atipija) i pozitivnu (suspektno na karcinom i karcinom).

Rezultati

Od ukupno 86 bolesnika, 31 (36,0%) je bio negativan, a 45 njih (52,3%) pozitivni u obje analize. Dakle, citološka i patohistološka analiza podudarala se u 88,3% slučajeva (Tablica 1). Šesnaest bolesnika je citološki bilo ocijenjeno atipijom, od kojih 2 bolesnika s izraženom atipijom, koji su patohistološki bili pozitivni na karcinom. Od 7 bolesnika citološki ocijenjenih kao suspekti, dva su patohistološki bili pozitivni, jedan negativan, ali je kasnije intraoperativno patohistološki dijagnosticiran karcinom, u jednog bolesnika karcinom je patohistološki dokazan u ponovljenoj biopsiji, a kod preostala tri bolesnika nije ponovljena endoskopska pretraga. Jedan bolesnik citološki je ocijenjen kao pozitivan, patohistološki suspektan na karcinom, a kod drugog bolesnika, također citološki pozitivnog, a patohistološki negativnog, pretraga nikada nije ponovljena. U tri bolesnika koji su citološki i patohistološki bili pozitivni, prilikom prve pretrage, samo je citološka analiza bila pozitivna, dok se patohistološka pokazala pozitivnom tek u ponovljenoj biopsiji, dok je jedan citološki pozitivan bolesnik patohistološki ocijenjen kao suspektan na karcinom.

Od 50 patohistološki pozitivnih bolesnika, 45 njih su citološki pozitivna, tri citološki suspektna na karcinom i dva citološki ocijenjena s izrazitom atipijom na epitelnim stanicama sluznice jednjaka. Citologija i patohistologija poklapale su se u ocjeni histološkog tipa karcinoma u 39 od 45 pozitivnih bolesnika (86,6%): 24 karcinoma pločastih stanica, 11 adenokarcinoma i 4 karcinoma (Tablica 2). U tri

citološka uzorka s dijagnozom karcinoma, jedan je patohistološki ocijenjen kao karcinom pločastih stanica, a dva kao adenokarcinom. U jednog bolesnika citološka dijagnoza je bila karcinom pločastih stanica, a patohistološka adenokarcinom, dok je u jednog, citološki ocijenjenog kao adenokarcinom, patohistološka dijagnoza bila samo karcinom.

Tablica 1. Usporedba nalaza dobivenih citološkom analizom i patohistološkom obradom sluznice jednjaka.
Table 1 Comparison of cytologic and pathohistologic diagnosis in oesophageal mucosa specimens.

Citološka analiza / Cytology	PHD / Pathohistology	
	Negativno / Negative	Pozitivno / Positive
Negativna / Negative	17	0
Atipija / Atypia	14	0
Izrazita atipija / Marked atypia	0	2
Suspektno na karcinom / Suspected	4	3
Karcinom / Carcinoma	1	45 (44 Ca, 1 susp. na Ca 44 Ca, 1 Suspected Ca)

Tablica 2. Usporedba histološkog tipa karcinoma u citološkim i patohistološkim uzorcima sluznice jednjaka.
Table 2 Comparison of histologic type of carcinoma diagnosed in cytologic and pathohistologic specimens.

Citološka analiza Cytology	PHD / Pathohistology		
	Ca / Carcinoma	Ca pločastih st. / Squamous cell ca	Adenoca / Adenocarcinoma
Ca / carcinoma	4	1	2
Ca pločastih st. / Squamous cell ca	0	24	1
Adenoca / Adenocarcinoma	1	0	11

Rasprava

Karcinom jednjaka jedan je od najmalignijih tumora. Najčešće se radi o karcinomu pločastih stanica ili rjeđe adenokarcinomu. Karcinom pločastih stanica razvija se kao spori proces, od hiperplazije bazalnih stanica, preko blaže, srednje i jake displazije, karcinoma in situ do karcinoma, najprije rano invazivnog do invazivnog.¹ Što se tiče adenokarcinoma, drži se da bi Barretov ezofagus mogao predstavljati stanje povećanog rizika za njegov razvoj.

Relativno mali broj radova objavljen je o korelaciji citološke i patohistološke dijagnoze biopsičkog uzorka sluznice jednjaka. Uglavnom se svi slažu u procjeni veće citološke osjetljivosti u odnosu na patohistološku.^{3,15,16,17} Razlog za to vide u tome što je za citodijagnostiku potrebno manje uzorka za postavljanje dijagnoze karcinoma. Citološki uzorak

omogućuje jednostavnije i brže prikupljanje stanica s veće površine epitela sluznice, dok je uzimanje patohistološkog uzorka invazivnije, skuplje i s manjem područja epitela sluznice.⁵ Materijal koji je neadekvatan za patohistološku dijagnozu još uvijek može biti pozitivan na „staničnoj razini“ – na nekoliko dobro očuvanih malignih stanica u citološkom uzorku. Čak i u adekvatnom patohistološkom uzorku, mali broj malignih stanica se lakše previdi ili podcijeni, ako su lošije prezentirane u tkivnom uzorku, ali se takve stanice mogu lakše pozitivno ocijeniti ako se kriteriji maligniteta primijene na individualnoj morfološkoj staničnoj razini. S druge strane, citologija ne daje informacije o dubini invazije i manje je uspješna u ocjeni histološkog tipa karcinoma.¹⁶ Uzimanje 4-6 biopsičkih uzoraka sluznice jednjaka drži se optimalnim brojem u dijagnozi karcinoma jednjaka.¹⁸ Naša citološka

dijagnoza histološkog tipa karcinoma poklapala se se s patohistološkom u 39 od 45 ispitanika (86,6%) s dijagnosticiranim karcinomom u obje analize. Ako uspoređujemo citološki i patohistološki nalaz u dijagnosticiranju samo karcinoma pločastih stanica, korelacija iznosi čak 96%.

Od naših 86 ispitanika podvrgnutih endoskopskom pregledu i uzimanju bioptičkog uzorka sluznice jednjaka, negativnih citoloških i patohistoloških bilo je njih 31. U to su uključeni citološki nalazi normalnih epitelnih stanica, upalne promjene, te blaža atipija. Dva bolesnika s izraženom citološkom atipijom patohistološki su ocijenjeni kao maligni. Sedam bolesnika bili su citološki suspekti na karcinom, dvoje od njih je i patohistološki ocijenjeno kao karcinom, a jednom je karcinom dokazan patohistološki, nakon operativnog zahvata, jednom je karcinom dokazan u ponovljenoj biopsiji, a trojici nikada nije ponovljena endoskopska pretraga. Od 46 citološki pozitivnih bolesnika, njih 44 bili su i patohistološki pozitivni na karcinom, jedan je bio patohistološki suspektan na karcinom, a jedan je bio patohistološki negativan. Važno je napomenuti da kod njega endoskopska pretraga nije ponovljena! Citološka i patohistološka dijagnoza podudarala se u 76 (31 negativni i 45 pozitivnih) bolesnika (88,3%). Dva patohistološki pozitivna bolesnika, ocijenjena su citološki kao izražena atipija na stanicama, kod tri citološki supektna bolesnika nije ponovljena endoskopija, kao ni u citološki pozitivnog, a patohistološki negativnog bolesnika. Ti se bolesnici i dalje klinički prate. Važno je reći da se u četiri patohistološki negativna bolesnika, od kojih su trojica bili citološki pozitivna, a jedan citološki suspektan, dijagnoza karcinoma patohistološki postavila tek prilikom druge ponovljene biopsije. Rezultati našeg istraživanja slažu se s rezultatima drugih autora da se najviša razina dijagnostičke točnosti postiže kombiniranjem citološke i patohistološke dijagnoze.^{15,16}

Zaključak

Citološka analiza otiska bioptičkog uzorka sluznice jednjaka je pretraga visoke specifičnosti i osjetljivosti u dijagnostici karcinoma jednjaka. Pozitivan citološki nalaz, uz negativan patohistološki, zahtijeva ponavljanje biopsije. Najbolji rezultati u ranoj dijagnostici karcinoma jednjaka postižu se kombiniranjem citološke i patohistološke analize.

Literatura

- Chen ZF, Hou J, Ding ZW, et al. Age scope of high-risk population for esophageal cancer in Ci county. *World J Gastroenterology* 2005;11:1818-21.
- Adams L, Roth MJ, Abnet CC, et al. Promoter methylation in cytology specimens as an early detection marker for esophageal squamous dysplasia and early esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Prev Res* 2008;1:357-61.
- Bird-Lieberman E, Fitzgerald RC. Early diagnosis of esophageal cancer. *Cancer* 2009;101:1-6.
- Frantz MA, Prolla JC. Correlation of endoscopic cytology and histology in oesophageal cancer: results in Porto Alegre, RS-Brazil. *Cytopathology* 1996;7:38-53.
- Peng HQ, Halsey K, Sun CC, et al. Clinical utility of postchemoradiation endoscopic brush cytology and biopsy in predicting residual esophageal adenocarcinoma. *Cancer* 2009;117:463-72.
- Bibbo M. *Comprehensive Cytopathology*. W.B. Saunders Company 1991.
- Chambers LA, Clark WE 2nd. The endoscopic diagnosis of gastroesophageal malignancy. A cytology review. *Acta Cytol* 1986;30:110-4.
- Geisinger KR. Endoscopic biopsies and cytologic brushings of the esophagus are diagnostically complementary. *Am J Clin Pathol*. 1995;103:295-9.
- Shroff CP, Nanivadekar SA. Endoscopic brushing cytology and biopsy in the diagnosis of upper gastrointestinal tract lesions. A study of 350 cases. *Acta Cytol* 1988;32:455-60.
- Veneti S, Ioannidou-Mouzaka L, Toufexi H, Xenitides J, Anastasiadis P. Imprint cytology. A rapid, reliable method of diagnosing breast malignancy. *Acta Cytol* 1996;40:649-52.
- Cubukcu A, Gonullu NN, Kacar SO, Alponat A, Paksoy N. Imprint cytology in the endoscope diagnosis of gastrointestinal malignancies. *Hepatogastroenterology* 2002;49:198-200.
- Düsmerz D, Aydın O, Akbay E, Cayan S, Kanik EA. Touch imprint cytology in biopsy of the infertile testis. *Acta Cytol* 2001;45:990-4.
- Cserni G. Effect of increasing the surface sampled by imprint cytology on the intraoperative assessment of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Am Surg* 2003;69:419-23.
- Paulose RR, Shee CD, Abdelhadi IA, Khan MK. Accuracy of touch imprint cytology in diagnosis lung cancer. *Cytopathology* 2004;15:109-12.
- Batra M, Handa U, Mohan H, Sachdev A. Comparison of cytohistologic techniques in diagnosis of gastroesophageal malignancy. *Acta Cytol* 2008;52:77-82.
- Young JA, Hughes HE, Lee FD. Evaluation of endoscopic brush and biopsy touch smear cytology and biopsy histology in the diagnosis of carcinoma of the lower oesophagus and cardia. *J Clin Pathol* 1980; 33:811.
- Yazgan Y, Demirtürk L, Özel AM, Yildirim S, Ercan M. Impact of imprint cytology in detecting short segment barrett's esophagus. *J Clini Gastroenterol* 2003;36:126-9.
- Lal N, Bhasin DK, Malik AK, Gupta NM, Singh K, Mehta SK. Optimal number of biopsy specimens in the diagnosis of carcinoma of the oesophagus. *Gut* 1992; 33:724-6.