

Sytologisille effuusionäytteille uusi tarkempi luokitus

Nestekertymien sytologisten irtosolututkimusten uuden luokituksen jokaiseen kuuteen ryhmään sisältyvät sytologinen kuvaus, maligniteettiriski ja toimenpidesuositus. Järjestelmä mahdollistaa paremman tiedonkulun patologin ja klinikon välillä.

KEUHKOPUSSIT, vatsaontelo, sydänpussi ja kivespussi muodostavat elimistön seroosit ontelot. Liiallisen nesteen kertyminen niihin on aina patologista. Näiden nestekertymien sytologisten tutkimusten yleinen aihe on kasvaindiagnoosi. Seroosien onteloiden reaktiiviset solumuutokset liittyvät tulehdukseen tai systeemitautteihin (1).

Nestekertymien sytologisiin irtosolututkimuksiin on tullut uusi luokitusjärjestelmä The International System for Serous Fluid Cytopathology (TIS) (2) (taulukko 1). Siinä on kuusi diagnostista kategoriaa ja kaikkiin liittyvät toimenpidesuositukset.

Kaikki elinkohtaiset luokitusjärjestelmät huomioivat näytteen riittävyyden ja poikkeavien solujen alkuperän paremmin kuin vanha Papanicolaoun sytologisten näytteiden luokitus. Lisäksi ne sisältävät tarkat sytologiset kriteerit patologeille ja antavat hoidon tai seurannan kannalta olennaista tietoa hoitavalle lääkärille. Elinkohtaisia luokituksia päivitetään säännöllisesti.

Ei-diagnostinen näyte

Effuusionäytteiden solumäärän riittävyydelle ei ole asetettu minimiä, mutta näytteen vähimmäistilavuudeksi on määritetty 50–75 ml väärien negatiivisten tulosten välttämiseksi. Lisäksi vahvasti degeneroituneet ja veriset näytteet ovat riittämättömiä. Näytteet arvioidaan aina klinisradiologisten tietojen valossa.

TAULUKKO 1.

Effuusiosytologian kansainvälinen luokitus

TIS-kategoria	Kuvaus	Maligniteettiriski (2,3)
Ei-diagnostinen näyte	Riittämätön solumäärä Riittävä nestemäärä pitää olla käsiteltynä	17 ± 8,9 %
Negatiivinen näyte maligniteetin suhteen	Ei solumuutoksia tai muutokset sopivat reaktiivisiksi tai tulehduksellisiksi	21 ± 0,3 %
Merkitykseltään määrittelemätön atypia	Lievää tuma- ja/tai arkkitehtuuriatypia, joka ei sovi hyvänlaatuisiksi eikä suoraan pahanlaatuisiksi	66 ± 10,6 %
Epäily maligniteetista	Soluatypia viittaa pahanlaatuisuuteen, mutta vaatii lisätutkimuksia	82 ± 4,8 %
Maligni solulöydös, primaarinen Maligni solulöydös, sekundaarinen	Pahanlaatuinen solu- ja/tai arkkitehtuuriatypia	99 ± 0,1 %

Negatiivinen näyte maligniteetin suhteen

Tähän kategoriaan kuuluvat solulöydökset, joissa ei ole mitään mesotelialaisen tai ei-mesotelialaisen maligniteetin piirteitä. Kategoriaan sisältyvät tulehdukselliset, reaktiiviset ja metaplastiset solut sekä infekioon liittyvät muutokset. Kategoriaan kuuluvat myös reaktiiviset lymfaattiset kertymät.

Näytteissä on enimmäkseen mesoteelisoluja yksittäin, pieninä soluryhminä tai tasaisina laattoina. Solut ovat pyöreitä tai soikeita. Tuma voi olla sentraalinen tai sijaita solun reunalla. Tumakalvo on sileä. Nukleo-li yleensä nähdään ja se voi olla korostuva. Atypiaa ei ole tai se on vähäistä; niukkaa kaksi- tai monitumaisuutta voi esiintyä.

Näytteessä on vaihtelevasti histiosyyttejä, jättisoluja, lymfosyyttejä ja neutrofiilejä. Se voi sisältää muita hyvänlaatuisia komponentteja, kuten psammooma-, kollageeni- tai asbestikappaleita. Tarvittaessa diagnoosi voidaan varmistaa lisävärjäyksillä tai muilla täydentävillä menetelmillä.

Merkitykseltään määrittelemätön atypia

Merkitykseltään määrittelemätön atypia (atypia of undetermined significance, AUS) on kategoria, johon liittyy harvemmin (noin 20 %) malignia käytäytymistä kuin kategoriaan ”epäily maligniteetista” (noin 80 %). Näytteistä puuttuvat sellaiset kvantitatiiviset ja kvalitatiiviset piirteet, että ne voitaisiin luotettavasti määrittellä hyvän- tai pahanlaatuisiksi.

Sytologiassa todetaan lievä tai koh-
talainen tumien suureneminen ja
suurempi tuma–sytoplasma-suhde.
Tumajyvänen on korostunut tai vaih-
televa, tumakalvo on jonkin verran
epäsäännöllinen, kromatiini voi olla
poikkeava ja sytoplasma muuntunut.

Sytologiset piirteet eivät riitä epä-
ilyyn maligniteetista, vaan muutokset
ovat lähinnä reaktiivisia tai degenera-
tiivisia. Tähän kategoriaan luokitel-
laan myös epäselvä lymfosytoosi, joka
todennäköisimmin on reaktiivista,
samoin degeneratiiviset muutokset
mesoteelisoluissa ja makrofageissa.

Epäily maligniteetista

Epäily maligniteetista (suspicious for
malignancy, SFM) on kategoria, jossa
pahanlaatuisuutta ei voida varmistaa
solu morfologian tai lisätutkimusten
avulla. Lisätutkimukset ovat tarpeen,
sillä pelkkä solumorfologia ei usein-
kaan riitä effuusiosytologiassa tark-
kaan diagnoosiin. Immunohistoke-
mialliset värjäykset ovat tärkeimpiä
lisätutkimusmenetelmiä.

Lisätutkimukset ja kliiniset tiedot
vähentävät tämän kategorian tarvet-
ta. Epäily maligniteetista voi olla myös
alustava diagnoosikategoria, mikäli
alustava lausunto annetaan ennen lisä-
tutkimusten valmistumista. Lopullinen
diagnoosi voi tällöin muuttua lopulli-
sessa lausunnossa maligniksi.

Sanallinen kuvaus kertoo aiempia luokkia tarkemmin, mistä on kysymys.

Kirjallisuudessa on vähän tutki-
mustietoa kategorian kliinisestä mer-
kityksestä. Se tulee säästää tapauksiin,
joissa maligniteetti on hyvin todennä-
köinen. Meta-analyyseissä 73 tutkimuk-
sessa effuusioista 2,3 % oli luokiteltu
epäilyttäväksi ja maligniteettiriski oli
81,8% (3).

Maligni solulöydös, primaarinen

Pleura- ja peritoneaalionteloiden pri-
maarinen maligniteetti on useimmi-

Kehittyvät luokitukset

Ensimmäisen sytologisten näytteiden raportointijärjestelmän loi George Papanicolaou vuonna 1948. Se oli alussa tarkoitettu vain vaginan näytteille, mutta laajeni nopeasti koskemaan myös kohdunkaulan näytteitä sekä virtsa-, yskös- ja effuusio-näytteitä. Sitä käytettiin kaikissa sytologian näytteissä maailmanlaajuisesti ennen siirtymistä elinkohtaisiin luokituksiin (5).

Kohdunkaulan irtosolunäytteet
olivat ensimmäisiä, joissa luovuttiin Papanicolaoun luokista ja siirryttiin Bethesda luokitukseen (6), josta on nyt käytössä kolmas painos (7). Myös kilpirauhasen ohutneulabiopsioihin tuli oma Bethesda järjestelmänsä (8,9) vuonna 2007, ja siitä on suunnitteilla kolmas painos vuonna 2023.

Papanicolaou Society of Cytopathology on kehittänyt järjestelmän haiman ja sappiteiden (10) sekä keuhkonäytteiden luokitteluun (11). Molemmista on tekeillä päivitys kansainvälisen sytologiorganisaation ja syöväntutkimuskeskuksen IAC-IARC:n johdolla.

Virtsan sytologia on saanut oman terminologiansa, jonka mukaan vain korkea-asteisen dysplasian virtsarakkosyövät voidaan diagnosoida virtsanäytteestä (Pariisin luokitus) (12,13).

Sylkirauhasten ohutneulabiopsioiden Milanon luokitusta ollaan päivittämässä toiseen painokseen tänä vuonna (14,15). Suomessa harvoin tehtäviin rinnan ohutneulabiopsioihin on oma luokituksensa (16).

Imusolmukkeiden sytologiset näytteet ovat juuri saaneet oman Sydneyn luokituksen (17,18). IAC-IARC:n työryhmä valmistelee parhaillaan uutta luokitusjärjestelmää pehmytkudosten sytologisille näytteille.

ten mesoteliooma, muut maligniteet-
tit, kuten lymfoomat, ovat harvinaisia.
Aiemmin mesoteliooman diagnoosi
edellytti histologisen näytteen, mutta
immunohistokemian ja geneettisten
tutkimusten avulla diagnoosi voidaan
aikaisempaa useammin tehdä myös
sytologisesta näytteestä (4).

Nestenäytteistä voidaan diag-
nosoida käytännössä vain BAP1
(BRCA1-associated protein 1)-negatiiv-
inen epitelooidinen ja sekatyypinen
mesoteliooma. Sarkomatoottisesta ja
desmoplastisesta tyypistä ei irtoa solu-
ja effuusioon. Diagnoosi vaatii solujen
mesotelialaisen alkuperän varmenta-
misen immunohistokemiallisesti, ja
myös kliiniradiologinen korrelaatio
on oleellinen epäiltäessä mesotelioo-
maa.

Kun solujen tyyppi on varmennettu,
erotusdiagnoosi tapahtuu reaktiiv-
isen mesoteeliproliferaation ja malign-
nin mesoteliooman välillä. Sytologisia
maligniteettikriteerejä ovat (erittäin)
runsas solukkuus, kookkaiden solu-

ryhmien ja -rakenteiden esiintymi-
nen, solujen atypia ja pleomorfia sekä
mitoosikuvioiden, erityisesti atyyppis-
ten, esiintyminen.

BAP1-puutos on todettavissa 55–
80 %:ssa mesotelioomista. Immuno-
histokemiallisesti todettava selvä puu-
tos on käytännössä varma maligniteet-
tin merkki. Diagnoosi onnistuu yleensä
BAP1-negatiivisista riittävän runsais-
ta epiteloideista tai sekatyypisistä
tapauksista.

Kromosomialueen 9p21 homo-
tsygoottinen deleetio on mahdollis-
ta todeta joko FISH-tutkimuksella tai
välillisesti MTAP-immunohistoke-
mialla. Positiivinen löydös varmentaa
malignin diagnoosin.

Maligni solulöydös, sekundaarinen

Seroosien onteloiden metastaasit
aiheuttavat nestekertymää, joka saat-
taa olla maligniteetin ensioire. Usein
effuusio on todettavissa maligniksi
morfologisin kriteerein, mutta solu-

kon alkuperän määrittäminen vaatii lisävärjäyksiä. Etenkin kun kyseessä on ensioire, on selvitetävä kasvaimen alkuperä ja suljettava pois primaarisen kasvaimen mahdollisuus.

Naisilla metastaasit ovat tavallisimmin peräisin rinta-, keuhko- tai munasarjakasvaimista ja miehillä keuhkojen, ruoansulatuskanavan tai lymfoidin solukon kasvaimista.

Mikäli saatavilla on ollut tuorematériaalia ja siitä on saatu tehtyä vain formaliinilla fiksoitu solublokki, voidaan solutyypin selvittämisessä käyttää samoja vasta-aineita kuin kudoksenäytteille, ilman erillisiä menetelmän verifikaatioita. Lymfoomaepäilyissä tuorenäytteestä tehtävä virtausytometrinen lymfosyyttien immunofenotyyppitys saattaa olla hyödyllinen.

Lopuksi

Effuusiosytologian uusi luokitusjärjestelmä mahdollistaa paremman tiedonkulun näytteen tutkineen patologin ja vastauksen perusteella päätöksiä tekevän lääkärin välillä. Vastaukäytännöt on sovittava vastauksia vastaanottavien kollegoiden kanssa.

Uusi järjestelmä vaatii sisäistämistä, mutta periaatteessa luokitus etenee Papanicolaoun luokkien kaltaisesti epäedustavasta normaalin ja reaktiivisten muutosten kautta eriaistaisesti pahanlaatuisuuteen. Oleellista on, että sanallinen kuvaus kertoo aiempia luokkia tarkemmin, mistä on kysymys.

Suomen Kliinisen sytologian yhdistys kannattaa effuusiosytologian uuden kansainvälisen luokituksen käyttööntoaa solunäytteiden raportoinnissa. ●

Ivana Kholová

dosentti, patologian erikoislääkäri, apulaisylilääkäri
Fimlab Laboratoriot Oy, Tampere
kliininen opettaja
Tampereen yliopisto, lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta

Heikki Aho

dosentti, patologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
Tyks laboratoriotuomioalue, patologian vastuualue

Sinikka Ampuja

LL, patologian erikoislääkäri
Fimlab Laboratoriot Oy, Tampere

Pia Boström

LT, patologian erikoislääkäri
Tyks laboratoriotuomioalue, patologian vastuualue

Essi Ikonen

LL, patologian erikoislääkäri
Kys, patologia

Leena Krogerus

dosentti, patologian erikoislääkäri
Vita Laboratoriot

Tiia-Maria Kukkonen

LL, patologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
Siun sote, patologia

Anssi Lagerstedt

LL, patologian erikoislääkäri
Fimlab Laboratoriot Oy, Tampere

Mikko Mäyränpää

dosentti, patologian erikoislääkäri, kliininen opettaja
Helsingin yliopisto ja Hus Diagnostiikkakeskus, patologia, Meilahden laboratorio

Timo Paavonen

patologian professori
Tampereen yliopisto, lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
patologian erikoislääkäri, ylilääkäri
Fimlab Laboratoriot Oy, Tampere

Tuomas Rauramaa

dosentti, patologian erikoislääkäri, apulaisylilääkäri, kliininen opettaja
Kys kuvantamiskeskus, patologian osasto
Itä-Suomen yliopisto

Mikko Rönty

dosentti, patologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
Hus Diagnostiikkakeskus, patologia, Meilahden laboratorio

Jussi Tarkkanen

dosentti, patologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
Hus Diagnostiikkakeskus, patologia, Meilahden laboratorio

KIRJALLISUUTTA

- 1 Taskinen E. Pleura- ja askitesnesteen irtosolututkimukset. Kirjassa: Koivuniemi A, toim. Kliininen sytologia, 1. painos. Helsinki: Kandidaattikustannus Oy 1994.
- 2 Chandra A, Crothers B, Kurtycz D, Schmitt F, toim. The International System for Serous Fluid Cytopathology, 1. painos. Cham: Springer 2020.
- 3 Farahani S, Baloch Z. Are we ready to develop a tiered scheme for the effusion cytology? A comprehensive review and analysis of the literature. *Diagn Cytopathol* 2019;47:1145–59.
- 4 Hjerpe A, Ascoli V, Bedrossian CW ym; International Mesothelioma Interest Group; International Academy of Cytology; Papanicolaou Society of Cytopathology. Guidelines for the cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed-type malignant mesothelioma. Complementary statement from the International Mesothelioma Interest Group, also endorsed by the International Academy of Cytology and the Papanicolaou Society of Cytopathology. *Acta Cytol* 2015;59:2–16.
- 5 Kholová I. Uudet elinkohtaiset luokitukset sytologian alalla. *Moodi* 2017;39:22,27–30.
- 6 Nieminen P, Timonen T. Bethesda-järjestelmä gynekologisessa sytologiassa. *Suom Lääkäril* 1994;49:3047–50.
- 7 Nayar R, Wilbur D, toim. The Bethesda System for reporting cervical cytology, 3. painos. New York: Springer 2015:1-313.
- 8 Ali SZ, Cibas E, toim. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, 1. painos. New York: Springer 2010.
- 9 Arola J, Kholová I, Timonen T, Krogerus L. Bethesda-järjestelmä kilpirauhasen sytologiassa. *Duodecim* 2010;126:2449–53.
- 10 Pitman MB, Layfield L, toim. The Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Pancreaticobiliary Cytology, 1. painos. New York: Springer 2015.
- 11 Layfield LJ, Baloch Z, toim. The Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Respiratory Cytology, 1. painos. Cham, Springer 2019.
- 12 Rosenthal DL, Wojcik EM, Kurtycz DFI. The Paris System for Reporting Urinary Cytology, 1. painos. New York: Springer 2016.
- 13 Kholová I, Laurila M, Aho H ym. Pariisin luokitus – uusi virtsan sytologian luokitusjärjestelmä. *Suom Lääkäril* 2017;72:60–1.
- 14 Faquin WC, Rossi Ed, toim. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. Springer International Cham 2018.
- 15 Kholová I, Aho H, Boström P ym. Sylkirauhasen ohutneulanäytteille Milanon luokitus. *Suom Lääkäril* 2019;74:764–5.
- 16 Field AS, Raymond WA, Schmitt F, toim. The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine Needle Aspiration Biopsy Cytopathology. Springer International Cham 2018.
- 17 Al-Abbad MA, Barroca H, Bode-Lesniewska B ym. A proposal for the performance, classification, and reporting of lymph node fine-needle aspiration cytopathology: The Sydney System. *Acta Cytol* 2020;64:306–22.
- 18 Vigliar E, Acanfora G, Iaccarino A ym. A novel approach to classification and reporting of lymph node fine-needle cytology: application of the proposed Sydney System. *Diagnostics* 2021;11:1314.

SIDONNAISUDET

Ivana Kholová, Heikki Aho, Sinikka Ampuja, Pia Boström, Essi Ikonen, Leena Krogerus, Tiia-Maria Kukkonen, Anssi Lagerstedt, Mikko Mäyränpää, Timo Paavonen, Tuomas Rauramaa, Mikko Rönty, Jussi Tarkkanen: Ei sidonnaisuuksia.