

## Klinische Zytopathologie – eine Uebersicht über die morphologische Diagnostik auf Zellniveau

### 1. Entstehung und Entwicklung der Zytodiagnostik

Im neunzehnten Jahrhundert und in den ersten Dezennien des zwanzigsten Jahrhunderts finden sich nur einzelne sporadische Mitteilungen über zyto-diagnostische Beobachtungen. Die klinische Zytodiagnostik ist eng verknüpft mit dem griechisch-amerikanischen Arzt George N. Papanicolaou. Er veröffentlichte in Zusammenarbeit mit H.F. Traut anfangs der 40er Jahre eine grundlegende Arbeit über die Bedeutung des Gebärmutterhalsabstrichs (Portio-Zervixabstrich) zur Erfassung der Vorstufen des Gebärmutterhals

krebsses (gynäkozytologische Vorsorgeuntersuchung). Die Aera der Weiterentwicklung und Verbreitung der zytologischen Tumordiagnostik wurde damit eingeläutet, wobei im Laufe der Zeit die Methode auch auf andere Organsysteme wie zum Beispiel Lunge, Harnwege oder Gastrointestinaltrakt ausgedehnt wurde.

Während sich in den USA die Zytodiagnostik vorwiegend auf die Gynäkozytologie konzentrierte, erfuhr die extragynäkologische (klinische) Zytologie in Europa Mitte der 60er Jahre einen Aufschwung aufgrund ausgedehnter klinischer Anwendung der Feinnadelpunktion durch S. Franzén mit systematischen zytologisch-histologischen Vergleichsuntersuchungen an grossen Serien durch J. Zajicek in Stockholm. Die Arbeiten dieser beiden Kliniker ergaben in einem hohen Prozentsatz der Fälle eine Uebereinstimmung von zytologischer und histologischer Diagnose, sodass die zytologische Diagnostik als echte diagnostische Alternative postuliert werden konnte.

Im gleichen Zeitraum befassten sich in der Schweiz erstmals Pathologen an den Universitätsinstituten von Bern und Genf mit der Zytodiagnostik, allen voran Professor P.A. Grétilat. In der Folge wurde die Bedeutung der Zytodiagnostik von den Humanpathologen anerkannt und es etablierten sich Zytodiagnostische Abteilungen an allen universitären und an den grossen nichtuniversitären pathologischen Instituten unter der Leitung von Fachärzten/-innen FMH für Pathologie mit Schwerpunkt Klinische Zytopathologie.

Anfangs der 70er Jahre wurde in der klinischen Praxis eine weitere Zytologieaera, diejenige der Punktionszytologie initiiert. Durch die Einführung der interventionellen Feinnadelpunktion unter bildgebenden Verfahren wie Sonographie und Computertomographie einerseits sowie unter endoskopischer/endosonographischer Sicht andererseits konnten nun auch nicht tastbare Organveränderungen ohne operativen Eingriff histogenetisch abgeklärt werden. Dabei lassen sich unter Sicht pathologische Organveränderungen mit einer feinen Nadel zur Gewinnung von Zellmaterial gezielt punktieren.

Heute sind sowohl Exfoliativ- als auch Feinnadelpunktions-Zytologie aus der täglichen Diagnostik in Praxis und Klinik nicht mehr wegzudenken.

### 2. Bedeutung der Zytodiagnostik

#### 2.1. Klinische Zytopathologie (klinische Diagnostik)

In der klinischen Diagnostik lässt sich in vielen Fällen auf relativ einfache, schnelle und kostengünstige Art eine morphologische Typisierung unklarer Organveränderungen vornehmen.

Die zytologische Untersuchung wird dabei vor allem eingesetzt für die Erfassung von Tumoren; daneben findet die Methode auch vermehrt Anwendung zur Diagnostik entzündlicher oder infektiöser Erkrankungen.

Zusätzlich zur morphologischen Diagnose kann aspiriertes Zellmaterial auch für verschiedene Spezialuntersuchungen verwendet werden:

- Immunzytochemie zur histogenetischen Typisierung von Tumoren, z.B. Differenzierung zwischen Lungenkrebs (Bronchialkarzinom) und Brustfellkrebs (malignes Mesotheliom)
- Molekularpathologie zur optimierten Dignitätseinschätzung (Klonalität) oder als Biomarker (Mutationsanalysen) für gezielte medikamentöse Therapien („targeted therapy“)
- Zellblocktechnik zur optimierten Immunzytochemie/molekularen Pathologie
- Mikrobiologie

## 2.2. Gynäkozytologie (gynäkologische Vorsorgezytologie)

Als Methode zur Erkennung von Vorstufen des Gebärmutterhalskrebses (Krebsvorsorge) hat sich die Gynäkozytologie etabliert. Dabei werden bei der gynäkologischen Untersuchung Zellen des Gebärmuttermundes und -halses mittels eines Abstrichs gewonnen (Portio-Zervix-Abstrich) und der zytologischen Untersuchung zugeführt, um allenfalls vorhandene, behandlungsbedürftige Krebsvorstufen frühzeitig erfassen zu können.

Gebärmutterhalsabstrich:

Abb. 1: normales Zellbild

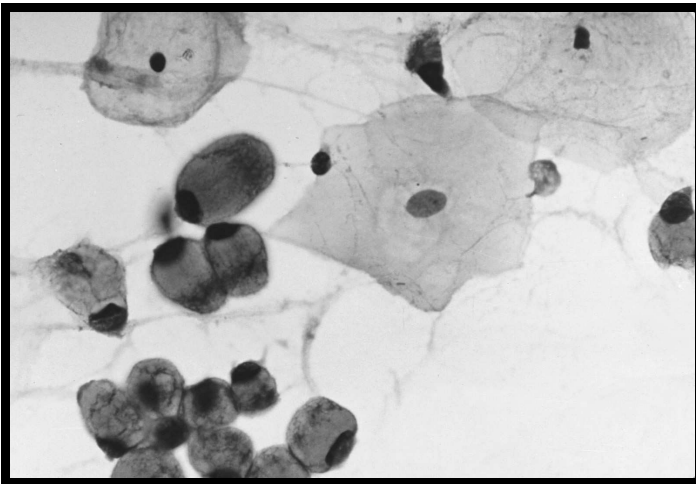
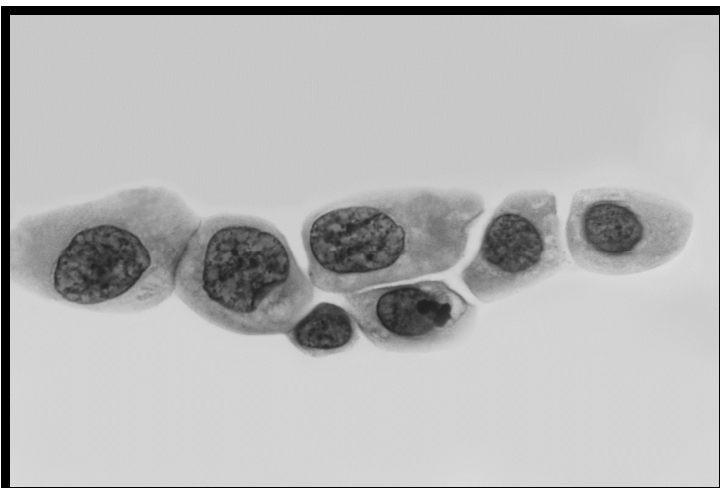


Abb. 2: höhergradige Krebsvorstufe (schwere Dysplasie): weiterführende histologische Abklärung und Therapie angezeigt



### 3. Unterschiede zwischen zytologischem und histologischem Material

Während für die feingewebliche (histologische) Untersuchung ein kleineres oder grösseres Gewebestück zur Verfügung steht, welches in der Regel grosse Zellmengen enthält, finden sich in zytologischen Ausstrichen vergleichsweise wenige Zellen. Die diagnostisch relevanten Zellen (zum Beispiel Tumorzellen in Sedimentausstrichen von Flüssigkeiten) sind gegenüber anderen beigemengten Zellpopulationen (z.B. Entzündungszellen) oft stark untervertreten und müssen im Rahmen eines exakten Durchmusterens (Screening) sorgfältig gesucht werden.

Von histologischen Gewebeproben können meist reichlich Schnittpräparate angefertigt werden. Dagegen stehen in der Zytodiagnostik lediglich die angefertigten Ausstriche zur Diagnostik (inklusive spezielle Zusatzuntersuchungen) zur Verfügung.

Im histologischen Schnittpräparat ist die Gewebearchitektur erhalten, im zytologischen Ausstrich fehlt dieses diagnostisch wichtige Element: die Diagnose muss an Einzelzellen und an Zellverbänden gestellt werden. Somit ist das zytologisch abstrakte Bild integrativ in eine entsprechende morphologische Diagnose umzusetzen.

Im histologischen Präparat sind die Zellen angeschnitten, im zytologischen Präparat dagegen sind sie vollständig erhalten und liegen als dreidimensionale Elemente zwischen Objektträger und Deckglas. Zellgrößen, Zellformen und Zellstrukturen sind in unterschiedlichem Material (Feinnadelpunktion versus Flüssigkeiten) bei gleichen Tumoren nicht ganz identisch.

Abb. 5: Feinnadelpunktat eines retroperitonealen Paraganglioms (vom vegetativen Nervengeflecht ausgehender neuroendokriner Tumor)

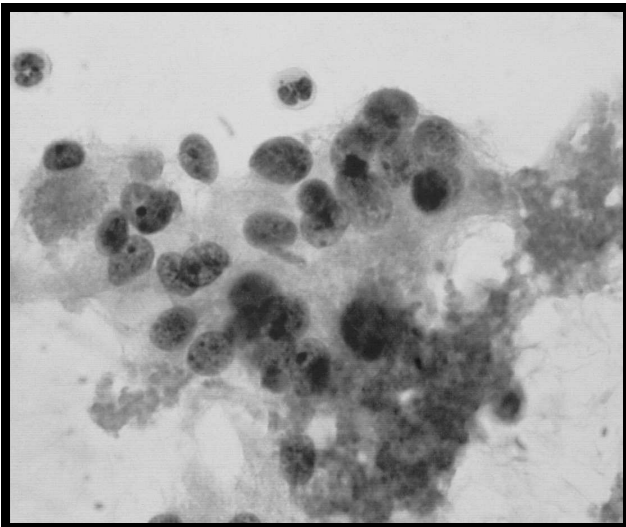
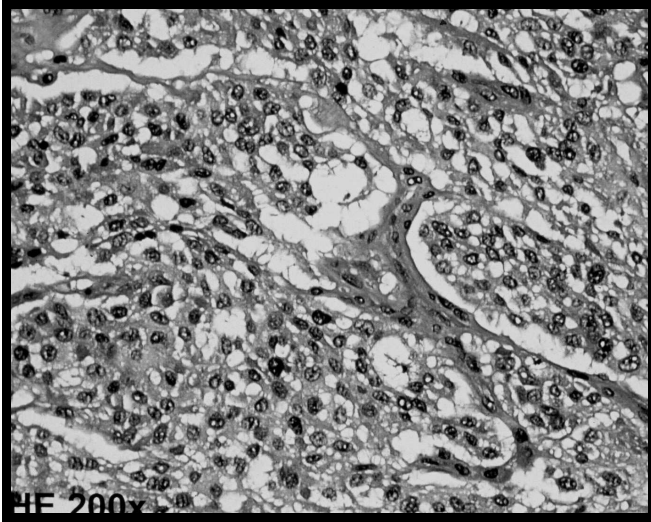


Abb. 6: histologischer Schnitt des operativ entfernten retroperitonealen Paraganglioms



#### 4. Vorteile der Zytologie

Das diagnostische Material kann mit relativ wenig Aufwand gewonnen werden. Dabei kann die Materialentnahme meist problemlos ambulant vorgenommen werden. Mit den modernen bildgebenden, endoskopischen und endosonographischen Verfahren ist die Materialaspiration mittels Feinnadelpunktion in der Hand des/der Geübten auch bei komplexer Topographie der kritischen Läsion in aller Regel zielsicher und wenig problematisch.

Die Methode ist bei Bedarf wiederholbar (Screening oder Verlaufskontrollen), kostengünstig und rasch durchführbar.

#### 5. Grenzen der Zytodiagnostik

Die Grenze der Zytodiagnostik liegt vor allem im Bereiche der diagnostisch etwas geringeren Sensitivität (falsch negative Befunde) im Vergleich zur histologischen Diagnostik. Dafür gibt es drei Gründe:

1. Biologisch: ein tumoröser Prozess exfoliiert keine Zellen in den entsprechenden Hohlraum oder ein Tumor ist derart stark sklerosiert, dass bei der Feinnadelpunktion keine Tumorzellen aspiriert werden können.
2. Methodisch: ungenügendes Sampling (Materialgewinnung). Als Beispiele seien hierfür die Sputumprobe (welche nur aus Speichel besteht) oder die unsachgemäss ausgeführte Feinnadelpunktion (keine repräsentativen Zellen aspiriert) erwähnt.
3. Diagnostisch: die grössten Schwierigkeiten bieten zytologisch unimorphzellige oder hochdifferenzierte bösartige Tumoren, welche allein aufgrund des Zellbildes kaum von gutartigen Veränderungen unterschieden werden können. Als ein Vertreter dieser Gruppe sind beispielsweise bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems von niedrigem Malignitätsgrad (niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome) zu nennen, welche histologisch und/oder molekularpathologisch weiter abgeklärt werden müssen.

#### 6. Die Feinnadelpunktion

##### 6.1. Allgemeines

Mit der Feinnadelpunktion kann, wie eingangs erwähnt, aus praktisch jedem Organ rasch und einfach Zellmaterial gewonnen werden, wenn nötig mit Hilfe von bildgebenden, endoskopischen und endosonographischen Verfahren. Es handelt sich um eine in der Regel risikoarme und wenig belastende, kostengünstige Untersuchung mit einer relativ hohen Zuverlässigkeit. Die zytologische Diagnosestellung kann bei Bedarf mittels Schnelluntersuchung sofort oder innert Stunden gleichentags mitgeteilt werden. Als sehr seltene mögliche Komplikationen gilt es lokale Blutergüsse, Infektionen, Blutdruckabfall (vagoasale Reaktion v.a. bei Punktionen im Kopf-/Halsbereich),

Nervenverletzungen und Lungenkollaps (Pneumothorax) zu erwähnen. Gerinnungsstörungen oder blutverdünnende Medikamente können Kontraindikationen darstellen für eine Feinnadelpunktion. Wie bei allen angewandten Techniken gilt auch hier, dass die/der Erfahrene eindeutig bessere Punktionsresultate erzielt als die/der Unerfahrene, welcher die Feinnadelpunktion nur gelegentlich durchführt.

## 6.2. Punktionstechnik

Abb. 7: Technik der Feinnadelpunktion

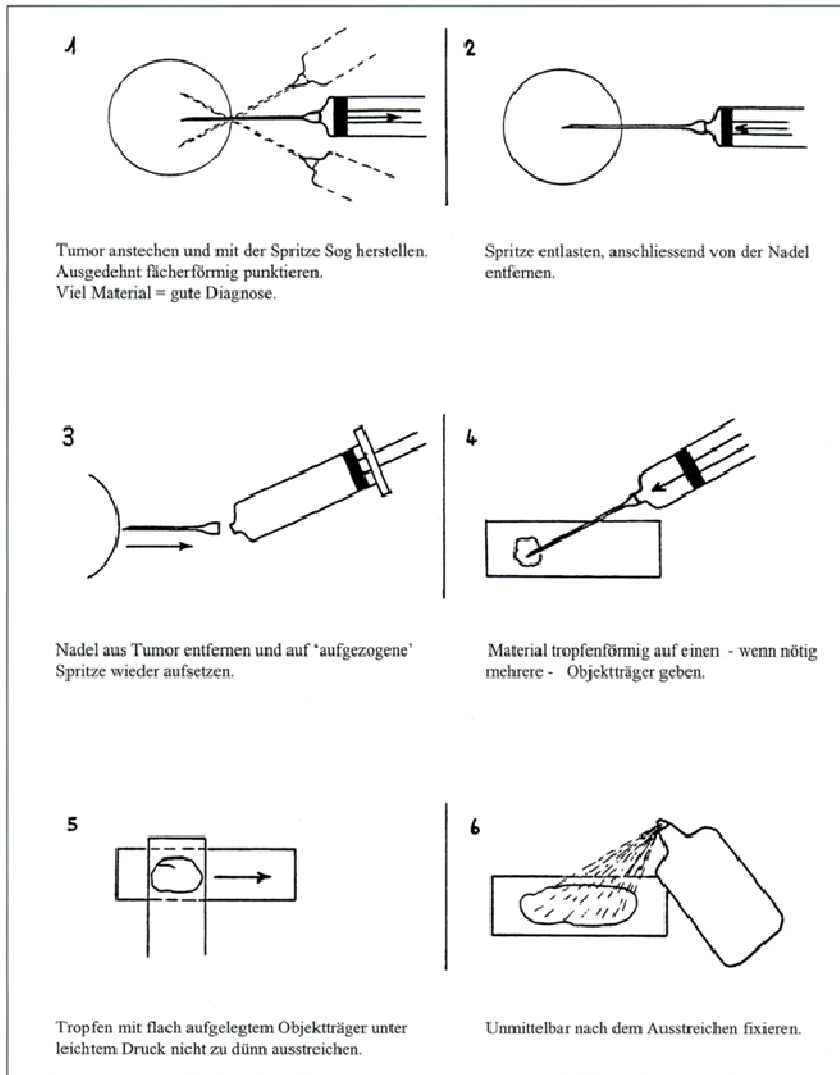


Abb.: Technik der Feinnadelpunktion / Herstellen von Ausstrichen.

### 6.3. Ablauf der Feinnadelpunktion

- a) einführendes Gespräch
  - Anamnese
  - Jetziges Leiden
  - Orientierung über Ablauf der Feinnadelpunktion inklusive möglicher sehr seltener Komplikationen (Abgabe eines Informationsblattes)
- b) Untersuchung
  - Klinische Untersuchung des Lokalbefundes (auch im Hinblick auf den idealen Punktionsweg)
- c) Lagerung
- d) Desinfektion
- e) Lokalanästhesie
  - bei oberflächlichen Läsionen nicht unbedingt notwendig, bei tieferen Läsionen empfehlenswert
- f) Feinnadelpunktion (Punktion, Ausstreichen und Fixieren)
- g) Abschliessendes Gespräch
  - Orientierung über weiteres Procedere bezüglich der Probenverarbeitung
  - Terminangabe über den definitiv zu erwartenden Bericht zu Händen der behandelnden Ärzte/-innen
- h) Zytologische Diagnostik
  - Material aussagekräftig ?
  - Diagnosestellung (bei Bedarf gleichentags möglich)

### 7. Abschliessende Bemerkungen

Zum Schluss sei ganz besonders darauf hingewiesen, dass eine leistungsfähige Zytodiagnostik immer auch eine enge klinisch-zytopathologische Zusammenarbeit bedeutet. Eine aussagekräftige Beurteilung ist letztlich das Ergebnis einer klinisch adäquaten Materialgewinnung und einer sachgemässen zytologischen Diagnostik..

Dr. med. Ivo Tosoni, Leitender Arzt Zytologie, Kantonsspital Winterthur