

Zur intraoperativen zytologischen Diagnostik bei Hund und Katze

C. Stockhaus¹, B. Taprogge¹, H. A. Schoon², S. Scharvogel¹, Vera Grevel¹, G. Oechtering¹, E. Teske³

Aus der ¹Klinik für Kleintiere (Direktor: Prof. Dr. G. Oechtering), dem ²Institut für Veterinär-Pathologie (Direktor: Prof. Dr. H. A. Schoon) der Universität Leipzig und dem ³Department of Clinical Sciences of Companion Animals, University of Utrecht, Niederlande

Schlüsselwörter:

Zytologie – intraoperative Diagnostik – Hund – Katze

Key words:

Cytology – Intraoperative diagnosis – Dog – Cat

Zusammenfassung:

Gegenstand und Ziel: Überprüfung der diagnostischen Aussagekraft der intraoperativen zytologischen Schnell-diagnostik bei Hunden und Katzen in einer prospektiven Untersuchung (2/2001-5/2002). **Material und Methoden:** Das Patientengut umfasste 129 Hunde und 19 Katzen, bei denen intraoperativ zytologische Abklatschbiopate unterschiedlicher Lokalisationen gewonnen wurden. Es handelte sich um Proben der folgenden Areale: Haut/Unterhaut (n = 55), Bewegungsapparat/Wirbelsäule (n = 29), Gekröse/Gekröse-lymphknoten/Peritoneum/Abdomen (n = 16), Urogenitaltrakt (n = 14), Gastrointestinaltrakt (n = 14), Leber (n = 12), Maulhöhle (n = 12), Milz (n = 7), endokrine Organe (n = 5) und Respirationstrakt (n = 4). Bei allen Exzisionsbiopaten erfolgte eine zytologische und eine histopathologische Untersuchung. **Ergebnisse:** Bei der histologischen Untersuchung wurden 98 Neoplasien sowie 70 nichtneoplastische Veränderungen festgestellt. Bei 13 zytologischen Proben (7,7%) war das Präparat aufgrund einer zu geringen Zellularität nicht beurteilbar. Bei der zytologischen Beurteilung der Dignität ergaben sich eine Sensitivität von 88% (95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 78,4-94,4%), eine Spezifität von 91,3% (95%-KI: 81,9-96,7%) und eine diagnostische Sicherheit von 89,6% (95%-KI: 84,6-94,6%). Wurde als Kriterium zur Überprüfung der Zytologie neben der Dignität zusätzlich die Histogenese (epitheliale/mesenchymale Neoplasie) berücksichtigt, lagen die Werte niedriger: Sensitivität 78,7% (95%-KI: 68,2-87,1%), Spezifität 90,6% (95%-KI: 80,7-96,4%), diagnostische Sicherheit 84% (95%-KI: 78,0-90,0%). Von den auswertbaren Präparaten ließen sich bei den verschiedenen Organregionen mit den folgenden Häufigkeiten korrekte Aussagen zur Dignität treffen: Haut/Unterhaut (43/45), Bewegungsapparat/Wirbelsäule (22/23), Gekröse/Gekröse-lymphknoten/Peritoneum/Abdomen (10/14), Urogenitaltrakt (12/13), Gastrointestinaltrakt (11/12), Leber (11/11), Maulhöhle (9/11), Milz (3/6), endokrine Organe (5/5) und Respirationstrakt (3/4). **Schlussfolgerung und klinische Relevanz:** Bei ausreichender Erfahrung des Untersuchers liefert die intraoperative Abklatschzytologie wertvolle Hinweise hinsichtlich der Dignität und Ausbreitung von Erkrankungen und kann somit eine wesentliche Entscheidungshilfe darstellen. Sie sollte immer mit einer postoperativen histologischen Untersuchung von Gewebebiopaten kombiniert werden.

Summary:

Intraoperative cytology in dogs and cats

Objective: Evaluation of the diagnostic accuracy of intraoperative cytology in a prospective study (2/2001-5/2002). **Material and methods:** Intraoperative cytological touch imprint biopsies of excised tissue material were performed in 129 dogs and 19 cats in the following regions: skin/subcutis (n = 55), musculoskeletal system (n = 29), peritoneum/abdomen/abdominal lymph nodes (n = 16), urogenital system (n = 14), gastrointestinal system (n = 14), liver (n = 12), oral cavity (n = 12), spleen (n = 7), endocrine organs (n = 5), and respiratory system (n = 4). In every patient cytological diagnosis was controlled by histopathology. **Results:** Histological examination revealed 98 neoplastic and 70 non-neoplastic alterations. In 13 (7.7%) cytological preparations a correct examination was not possible due to poor cellularity. Cytology was associated with high sensitivity (88%; 95% confidence interval [95% CI]: 78.4-94.4%), specificity (91.3%; 95% CI: 81.9-96.7%) and diagnostic accuracy (89.6%; 95% CI: 84.6-94.6%) in the determination of malignancy. These values were lower if malignancy and the histological type of tumors (epithelial/mesenchymal neoplasia) had to be assessed by cytological examination: sensitivity: 78.7% (95% CI: 68.2-87.1%), specificity: 90.6% (95% CI: 80.7-96.4%), diagnostic accuracy 84% (95% CI: 78.0-90.0%). The relationship of malignancy correctly diagnosed by cytology with regard to the organs investigated was as follows: skin/subcutis (43/45), musculoskeletal system (22/23), peritoneum/abdomen/abdominal lymph nodes (10/14), urogenital system (12/13), gastrointestinal system (11/12), liver (11/11), oral cavity (9/11), spleen (3/6), endocrine system (5/5), and respiratory system (3/4). **Conclusions and clinical relevance:** Intraoperative touch imprint cytology performed by an experienced cytologist is a reliable method that provides immediate important informations about malignancy and progression of diseases. It should always be combined with a postoperative histological examination of biopsies.

Einleitung

Die Zytologie besitzt in der Human- und Tiermedizin eine große Bedeutung bei der Diagnostik von nichtneoplastischen und neoplastischen Erkrankungen. Vorteile dieser Methode sind die geringe Invasivität bei der Materialgewinnung und die Möglichkeit einer schnellen Befunderhebung (26, 33). Bei Kleintieren wird die Zytologie zumeist für die präoperative Diagnostik eingesetzt. Eine erste Studie von Eich et al. (6) zeigte, dass sich diese Methode möglicherweise auch für die intraoperative Schnelldiagnostik eignet.

Bei operativen Eingriffen lässt sich häufig nicht entscheiden, ob eine makroskopisch feststellbare Gewebeeränderung durch eine neoplastische, inflammatorische oder degenerative Erkrankung verursacht wird. Da die Invasivität des chirurgischen Eingriffs und der Umfang postoperativer Maßnahmen wesentlich von der zugrunde liegenden Erkrankung abhängen, ist eine intraoperative zyto- oder histopathologische Schnelldiagnostik häufig sehr hilfreich. Zu diesem Zweck wurden in der Humanmedizin histopathologische Untersuchungen von Gefrierschnitten etabliert, die auch in der Veterinärmedizin mit einer hohen diagnostischen Sicherheit angewendet werden konnten (35). Aufgrund von praktischen Erwägungen ist diese Schnelldiagnostik jedoch in Kleintierkliniken und -praxen in der Regel nicht verfügbar.

Da mithilfe der Schnellfärbung zytologischer Biopate schon innerhalb von Minuten eine Diagnosestellung möglich ist, scheint sich diese Technik auch als intraoperative Entscheidungshilfe zu eignen, wobei in der Humanmedizin eine diagnostische Sicherheit von über 90% beschrieben wird (1, 2, 4, 7, 12-14, 20, 23, 30, 34). Die zytologische Untersuchungstechnik erlaubt häufig keine Beurteilung der Gewearchitektur und oft bestehen die Proben nur aus wenig Zellmaterial. So bleibt bisher ungeklärt, ob mit der zytologischen Schnelldiagnostik der Nachweis von neoplastischen Veränderungen in allen Organen gelingt und die verschiedenen neoplastischen und nichtneoplastischen Erkrankungen mit gleicher Sicherheit nachgewiesen werden können. In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb die diagnostische Sicherheit der intraoperativen zytologischen Schnelldiagnostik bei Proben unterschiedlicher Herkunft und verschiedenen Erkrankungen untersucht.

Material und Methoden

Patienten und Probenmaterial

Die prospektive Studie (2/2001-5/2002) an der Klinik für Kleintiere der Universität Leipzig umfasste 129 Hunde und 19 Katzen, bei denen intraoperativ Biopate unterschiedlicher Lokalisationen für eine zytologische und eine histopathologische Untersuchung gewonnen wurden. Dabei wurden bei einzelnen Patienten auch mehrere Biopsien von verschiedenen Organen entnommen. Die Indikationen für diese Eingriffe waren: Abklärung der Dignität eines Prozesses, Beurteilung der Ausdehnung einer Erkrankung innerhalb eines Organs sowie der potenziellen Ausbreitung auf andere Organe inklusive Lymphknoten.

Die Proben stammten aus folgenden Organbereichen: Haut/Unterhaut (n = 55), Bewegungsapparat/Wirbelsäule (n = 29), Gekröse/Gekröselymphknoten/Peritoneum/Abdomen (n = 16), Urogenitaltrakt (n = 14), Gastrointestinaltrakt (n = 14), Leber (n = 12), Maulhöhle (n = 12), Milz (n = 7), endokrine Organe (n = 5) und Respirationstrakt (n = 4). Aufgrund der methodischen Einschränkungen der zytologischen Untersuchung bei der Beurteilung der Dignität von Mammatumoren (25, 26) blieben diese Neoplasien in der Studie unberücksichtigt.

Zytologische und histologische Untersuchung

Zur Gewinnung der zytologischen Präparate wurden von veränderten Geweberealen kleine Gewebestücke chirurgisch exstirpiert und bei diesen mit einem Skalpell frische Schnittflächen angelegt. Nach vorsichtigem Betupfen der Schnittflächen mit Zellstoff zur Entfernung von Blut wurden diese unter leichtem Druck an verschiedenen Stellen vorsichtig auf einem Objektträger abgetupft. Es folgten eine Fixierung des Zellmaterials durch Lufttrocknung und eine hämatologische Schnellfärbung (Haemacolor®, Firma Lehmann, Berlin).

Die zytologische Untersuchung nahm ein Untersucher vor, der über die anamnestischen, klinischen, radiologischen sowie intraoperativen Befunde informiert wurde. Gewebeeränderungen mesenchymalen Ursprungs, bei denen keine genaue Bestimmung der Dignität möglich war, wurden als »mesenchymale Proliferation« (MP) bezeichnet. Zu den »benignen mesenchymalen Proliferationen« (BMP) gehörten chronische Entzündungen, nichttumöröse mesenchymale Proliferationen sowie benigne mesenchymale Neoplasien. Als Diagnosekriterien für den Nachweis von MP, BMP und Sarkomen wurden die von Stockhaus et al. (28) beschriebenen Merkmale verwendet. Bei epithelialen Veränderungen (33) mit unklarer Einschätzung der Dignität wurde die Diagnose »epitheliale Proliferation« (EP) gestellt.

Alle Organbiopate wurden auch einer histopathologischen Untersuchung (Institut für Veterinär-Pathologie der Universität Leipzig) zugeführt, die als »Golden Standard« für die zytologische Untersuchung galt. Die Proben wurden in 4%igem Formalin fixiert und in Paraplast eingebettet. Bei Knochenbiopsien ging der Einbettung in Paraplast gegebenenfalls eine 24- bis 36-stündige Entkalkung (Ossa Fixona, Fa. Waldeck GmbH) voraus. Die histopathologische Untersuchung erfolgte zunächst am H.E.-gefärbten Präparat. Soweit notwendig wurden zur weiteren histogenetischen Differenzierung von Tumoren verschiedene Spezialverfahren (Azanfärbung, PAS-Reaktion, Sudanrot-Färbung) sowie immunhistologische Techniken (Vimentin, Desmin, Myoglobin, »Faktor VIII related Antigen«, Lysozym- und Intermediärfilamentnachweis mittels PAP-Technik) angewendet.

Statistische Auswertung

Nach Ermittlung der Patienten mit korrekter positiver (a), korrekter negativer (d), falsch positiver (b) und falsch negativer Diagnose (c) eines malignen Tumors wurden die 95%-Konfidenzintervalle und der Median der Sensitivität ($a/a+c$), Spezifität ($d/b+d$) und diagnostischen Genauigkeit ($(a+d)/(a+b+c+d)$) der Zytologie für die Festlegung der Dignität sowie der Dignität und Histogenese (epitheliale/mesenchymale Neoplasie) bestimmt. Für die Beurteilung der Dignität wurden nur Präparate von Tieren einbezogen, bei denen eine konkrete Diagnosestellung möglich war, sodass Patienten mit der Diagnose MP oder EP sowie nicht auswertbare Präparate unberücksichtigt blieben. Die Dignität wurde auch dann als korrekt beurteilt, wenn bei malignen epithelialen Tumoren die Diagnose eines Sarkoms gestellt wurde und umgekehrt. Bei der Überprüfung der Genauigkeit der Zytologie für die Festlegung der Histogenese wurden diese Diagnosen als falsch eingeordnet. Das Gleiche galt für epitheliale Tumoren, die zytologisch als mesenchymale Proliferation eingeordnet wurden und umgekehrt. Zur Überprüfung des Einflusses von Tumorart und Lokalisation einer Gewebeeränderung wurden die Häufigkeiten von korrekten und fehlerhaften zytologischen Diagnosen ermittelt.

Ergebnisse

Die Studie umfasste 129 Hunde (105 Rassehunde und 24 Mischlinge; 72 männlich, 57 weiblich) mit einem Durchschnittsalter von 7,6 Jahren (Bereich: 0,3-14,8 Jahre) und 19 Katzen (18 Europäisch Kurzhaar, eine Türkisch Van; 14 männlich, fünf weiblich) mit einem Durchschnittsalter von 8,2 Jahren (Bereich: 0,5-14,8 Jahre).

Bei der histologischen Untersuchung wurden 98 Neoplasien (Tab. 1) sowie 70 nichtneoplastische Veränderungen festgestellt.

Bei 13 zytologischen Proben (7,7%) aus den folgenden Organen war das zu untersuchende Präparat aufgrund einer zu geringen Zellularität nicht beurteilbar: Haut (n = 5), Knochen (n = 2), Duodenum (n = 1), Gekröse (n = 1), Leber (n = 1), Vagina (n = 1), Muskel (n = 1) und Gelenkkapsel (n = 1) (Tab. 1, 2). Die histologische Untersuchung ergab bei den zytologisch nicht auswertbaren Präparaten in zwei Fällen einen malignen Tumor (Duodenum: Insulinometastase; Knochen: Osteosarkom), während bei den anderen Patienten benigne neoplastische (n = 4) oder entzündliche Veränderungen (n = 7) vorlagen.

Bei 10 Patienten ließ sich mit der zytologischen Untersuchung keine zuverlässige Aussage zur Dignität mesenchymaler

Prozesse treffen (»mesenchymale Proliferation«). Bei diesen Tieren wurden Biopsien aus den Organbereichen Haut (n = 3), Knochen (n = 3) sowie Maulhöhle, Milz, Duodenum und Peritoneum (jeweils n = 1) gewonnen (Tab. 1). Die histologische Untersuchung ergab die folgenden Diagnosen: nicht typisierbares Sarkom (n = 2), Fibrosarkom (n = 1), Lipom (n = 1), chronische Dermatitis (n = 1), chronische Stomatitis (n = 1), chronische Duodenitis (n = 1), chronische Serositis (n = 1), Hämangiosarkom (n = 1) und reparative Knochenproliferation (n = 1).

Bei einem Patienten mit einem Karzinom der hepatoiden Drüsen war bei der zytologischen Untersuchung die Dignität unklar, sodass die Diagnose EP gestellt wurde.

Bei der Überprüfung zytologisch auswertbarer Biopsien zeigte sich, dass die Dignität bei 34/39 Sarkomen (Osteo-, Fibro-, Hämangio-, Riesenzell-, Lipo-, Rhabdomyosarkom, Hämangioperizytom, Epulis sarcomatosa sowie nicht typisierbares Sarkom), 19/20 Karzinomen (Adeno-, solides, skirrhöses, Übergangszell-, Plattenepithelkarzinom und Insulinom), 10/12 »Rundzelltumoren« (malignes Lymphom, Histiocytom, maligne Histiocytose, Mastzelltumor) sowie 3/4 sonstigen malignen Tumoren (malignes Meningeom, Mesotheliom, Ästhesioneuroblastom) mit der zytologischen Untersuchung korrekt beurteilt

Tumor	Biopate (n)	Nicht beurteilbar (n)	„Epitheliale“ oder „mesenchymale Proliferation“ (n)	Korrekte Beurteilung der Dignität (n)	Korrekte Beurteilung der Histogenese (n)
Osteosarkom	17	1	0	16	16
Adenokarzinom	12	0	1	10	10
Fibrosarkom	7	0	1	6	6
Hämangiosarkom	7	0	1	4	4
maligne Histiocytose	5	0	0	3	3
Mastzelltumor	3	0	0	3	3
undifferenziertes Sarkom	3	0	2	0	0
Leiomyosarkom	2	0	0	1	1
Riesenzellsarkom	2	0	0	1	1
Plattenepithelkarzinom	2	0	0	2	2
Übergangszellkarzinom	2	0	0	2	2
malignes Lymphom	2	0	0	2	2
Liposarkom	2	0	0	2	1
Mesotheliom	2	0	0	2	0
Insulinom	2	1	0	1	1
Hämangioperizytom	2	0	0	2	2
solides Karzinom	2	0	0	2	2
skirrhöses Karzinom	1	0	0	1	1
Synovialzellsarkom	1	0	0	1	1
Epulis sarcomatosa	1	0	0	1	0
Ästhesioneuroblastom	1	0	0	0	0
malignes Meningeom	1	0	0	1	1
Epulis acanthomatosa	1	0	0	1	1
Epulis fibromatosa	1	0	0	0	0
Seminom	1	0	0	1	1
Osteom	1	0	0	1	1
Adenom	4	2	0	2	2
Lipom	3	1	1	1	1
Histiocytom	2	0	0	2	1
Leiomyom	3	0	0	3	3
Fibrom	3	1	0	2	2

Tab. 1 Zytologische Untersuchungsergebnisse bei 98 Neoplasien

Tab. 2 Zytologische Untersuchungsergebnisse bei verschiedenen Organlokalisationen

Lokalisation	Biopate (n)	Nicht beurteilbar (n)	„Mesenchymale Proliferation“ (n)	Korrekte Beurteilung der Dignität (n)
Haut/Unterhaut	55	5	3	43/55
Bewegungsapparat/Wirbelsäule	29	4	2	22/23
Gekröse*	16	1	1	10/14
Urogenitaltrakt	14	1	0	12/13
Gastrointestinaltrakt	14	1	1	11/12
Leber	12	1	0	11/12
Milz	7	0	1	3/6
endokrine Organe	5	0	0	5/5
Respirationstrakt	4	0	0	3/4

* Gekrösestrukturen, -lymphknoten, Peritoneum, abdominale Strukturen ohne deutliche Organzugehörigkeit

wurde (Tab. 2). Dieses galt auch für 46/54 Entzündungen/benignen nichtneoplastischen Proliferationen sowie 13/14 benignen Neoplasien. Bezüglich der Dignitätsbeurteilung ließ sich für die zytologische Untersuchung eine Sensitivität von 88% (95%-KI: 78,4-94,4%), eine Spezifität von 91,3% (95%-KI: 81,9-96,7%) und eine diagnostische Sicherheit von 89,6% (95%-KI: 84,6-94,6%) ermitteln.

Wurde neben der Dignität eine korrekte histogenetische Zuordnung erwartet, betrug die Rate korrekter Diagnosen 32/39 bei Sarkomen, 19/20 bei Karzinomen, 9/12 bei »Rundzelltumoren«, 2/4 bei sonstigen Tumoren, 12/13 bei benignen Neoplasien und 44/54 bei Entzündungen/benignen nichtneoplastischen Proliferationen. Bezogen auf die auswertbaren Biopsien konnten mit der zytologischen Diagnostik bei der Beurteilung von Dignität und Histogenese eine Sensitivität von 78,7% (95%-KI: 68,2-87,1%), eine Spezifität von 90,6% (95%-KI: 80,7-96,4%) und eine diagnostische Sicherheit von 84% (95%-KI: 78,0-90,0%) erzielt werden.

Bei den auswertbaren Präparaten ergaben sich mit den folgenden Häufigkeiten korrekte Aussagen zur Dignität: Haut/Unterhaut (43/45), Bewegungsapparat/Wirbelsäule (22/23), Gekröse/-lymphknoten/Peritoneum/Abdomen (10/14), Urogenitaltrakt (12/13), Gastrointestinaltrakt (11/12), Leber (11/11), Maulhöhle (9/11), Milz (3/6), endokrine Organe (5/5) und Respirationstrakt (3/4) (Tab. 2).

Diskussion

Die vorliegende Arbeit überprüfte die diagnostische Aussagefähigkeit der intraoperativen zytologischen Untersuchung. Diese Technik wurde in einer veterinärmedizinischen (6) sowie zahlreichen humanmedizinischen Studien (1, 4, 12-14, 20, 21) vorgestellt. Die intraoperative zytologische Diagnostik ist vor allem für solche Fälle interessant, bei denen präoperativ zytologisch bezüglich der Dignität, Histogenese oder Ausdehnung eines

Krankheitsprozesses keine konkreten Aussagen getroffen werden konnten. Für eine adäquate Operationsplanung ist jedoch grundsätzlich eine präoperative Diagnostik zu empfehlen (25-28, 33).

Wie bei Eich et al. (6) stammten auch in unserer Arbeit die Proben aus nahezu allen Organgebieten, wobei die zytologische Untersuchung in unserer Studie analog zu humanmedizinischen Arbeiten deutlich häufiger für die Abklärung intraabdominaler Prozesse von Gekröse, Netz, Bauchfell sowie gastrointestinalen Organen und der Leber angewendet wurde (1, 20). Wie viele Untersucher aus der Humanmedizin setzten wir eine Abklatschtechnik von kleinen exstirpierten Gewebestücken ein und erzielten bei 93% der Biopsien zytologische Präparate mit zumeist sehr hoher Zellularität und Qualität. Diese Methode kann besonders empfohlen werden, da frühere Arbeiten zeigten, dass Präparate von Feinnadelaspirationsbiopsien (FNAB), vor allem bei mesenchymalen Prozessen, viel zellärmer und somit schwieriger beurteilbar sind (26-28). Einige Autoren empfehlen diese zytologische Technik auch, da hiermit eine Beurteilung der Gewebearchitektur möglich ist (9). Eich et al. (6) führten für die intraoperative zytologische Diagnostik FNAB von veränderten Organbereichen durch, jedoch ohne die Rate nicht oder schlecht auswertbarer Präparate anzugeben.

Biopsien, die nicht ausgewertet werden konnten, wurden in unserer Untersuchung vor allem bei nichtneoplastischen oder benignen neoplastischen Erkrankungen beobachtet, was möglicherweise mit einer geringeren Zellexfoliationsneigung dieser Prozesse zu erklären ist (11, 27). Eine statistisch auffällige Häufung nicht auswertbarer Proben in bestimmten Organbereichen stellten wir nicht fest, während in Studien, bei denen FNAB zytologisch untersucht wurden, ein erhöhter Anteil nicht auswertbarer Präparate bei Knochen- (5), Lungen- (26) sowie Milchdrüsenpunktionen (26) auffiel. Bei Knochenpunktionen können vor allem bei intakter Kortikalis oder ausgeprägter Sklerosierung des Gewebes aufgrund der geringen Zellexfoliation sehr zellarme Präparate entstehen (27). Dagegen ist das Problem der Lungenpunktion vor allem die Erreichbarkeit des Gewebes mit einer Punktionsnadel, die sich bei ultraschallkontrollierter Biopsie und Sedation des Patienten verbessert (26, 36). Diese methodischen Schwierigkeiten liegen bei der Abklatschzytologie nicht vor, da repräsentatives Gewebe chirurgisch dargestellt wird. Bei Milchdrüsentumoren werden vor allem aufgrund der Heterogenität des Gewebes mit Nekrose- und zystischen sowie inflammatorischen Arealen nicht auswertbare Präparate gewonnen (26). Aufgrund der auch hinsichtlich der Verteilung von benignen und malignen Arealen ausgeprägten Heterogenität von Mammatumoren empfehlen wir bei diesem Organ die Zytologie als Entscheidungshilfe für chirurgische Eingriffe nicht, sondern raten zu einer Teil- bis Totalmastektomie mit nachfolgender histologischer Untersuchung des Gewebes.

Die diagnostische Sicherheit der zytologischen Untersuchung bei der Beurteilung der Dignität lag mit 89,6%, analog zu human- und veterinärmedizinischen Studien, sehr hoch (1, 2, 4, 6, 7, 12-14, 20, 23, 30, 34). Bei einem Teil der Patienten kann-

te keine konkrete Aussage zur Dignität eines Prozesses getroffen werden. Hierbei handelte es sich überwiegend um mesenchymale Veränderungen, bei denen aufgrund des Vorliegens reaktiver Zellstrukturen und entzündlicher Diagnosekriterien nur die Diagnose »mesenchymale Proliferation« gestellt wurde. In einer systematischen Untersuchung zur Beurteilung der FNAB-Zytologie beim Nachweis mesenchymaler Prozesse war bei 6,9% der Proben keine eindeutige Aussage zur Dignität möglich (28). Der Anteil von Proben mit unklarer Dignität an der Gesamtzahl mesenchymaler Prozesse betrug in dieser Arbeit ebenfalls ca. 7%. Somit ist zu vermuten, dass die diagnostische Einschränkung bei diesen Gewebeveränderungen nicht von der Technik der Probenentnahme abhängt, sondern von den in der zytologischen Untersuchung verfügbaren Diagnosekriterien, die gelegentlich für die Differenzierung gut differenzierter maligner und benigner Neoplasien sowie reaktiver benigner Prozesse nicht spezifisch genug sind. Die diagnostische Sicherheit der zytologischen Untersuchung für den Nachweis von Sarkomen wird in der Literatur kritisch betrachtet, da mittels FNAB gewonnene Präparate für den Tumornachweis gelegentlich zu zellarm sind und eine sichere zytologische Differenzierung von benignen reaktiven und neoplastischen Prozessen nicht immer gelingt (10, 15, 19, 22). Bei zellreichen Präparaten und ausreichender Erfahrung des Untersuchers kann allerdings eine diagnostische Sicherheit von mehr als 80% erzielt werden (3, 15, 28). Eich et al. (6) beobachteten in ihrer Untersuchung zur intraoperativen Feinnadelaspirationszytologie bei mesenchymalen Prozessen im Vergleich zu Tumoren anderer Histogenese keine geringere diagnostische Sicherheit. Die Autoren gaben jedoch nicht konkret an, wie viele und welche Arten von mesenchymalen Prozessen sie in die Untersuchung einbezogen.

Analog zu anderen Studien konnte in unserer Arbeit gezeigt werden, dass die diagnostische Sicherheit geringer ist, wenn als Anforderungskriterium an die zytologische Untersuchung neben

der Dignität auch die Histogenese beurteilt werden soll (6, 28). Dies dürfte damit begründbar sein, dass die für die Einschätzung der Histogenese wichtige Gewebearchitektur bei einer zytologischen Untersuchung nicht ausreichend beurteilt werden kann, sondern überwiegend zelluläre Diagnosekriterien untersucht werden (33). In unserer Arbeit zeigte sich auch, dass bei der histogenetischen Zuordnung von Sarkomen häufiger Probleme auftraten, während Karzinome und »Rundzelltumoren« überwiegend korrekt angesprochen wurden. Auf die Problematik der histogenetischen Typisierung mittels zytologischer Untersuchung wurde in humanmedizinischen Arbeiten hingewiesen, wobei mithilfe von statistischen Analysen hochsignifikante zytologische Suchkriterien erarbeitet wurden (31, 32). Gerade beim Nachweis von Sarkomen ist die Orientierung an einfachen Suchkriterien, wie lymphoglandulären Körpern, Zellverbänden und spindelförmigen Zellkernen, sehr problematisch und kann zu falschen Zuordnungen führen (28). Bei epithelialen Tumoren mit deutlichen bindegewebigen Anteilen wie dem skirrösen Karzinom oder bestimmten Typen des Basalioms bereitet die Abgrenzung eines Sarkoms gelegentlich Schwierigkeiten (28, 33). In unserer Arbeit bestanden zudem Probleme in der Unterscheidung von Sarkomen und Mesotheliomen, die in ihrem Erscheinungsbild zytologisch den Charakter eines malignen mesenchymalen Tumors aufweisen können (Abb. 1) (18). Undifferenzierte Karzinome haben eine starke Tendenz zur Zellexfoliation, wobei die Zellen häufig eine pleomorphe, teilweise auch lang gestreckte, spindelartige Form aufweisen, sodass eine Differenzierung von Sarkomen ebenfalls problematisch ist (33).

Beim Vergleich der einzelnen Organbereiche bestanden analog zu den Beobachtungen von Eich et al. (6), vor allem bei der zytologischen Untersuchung von Milzbiopтата große diagnostische Probleme. Während die Bedeutung der Zytologie beim Nachweis von diffusen Milzveränderungen bekannt ist, wird die Aussagekraft bei fokalen »kavernösen« Veränderungen wie

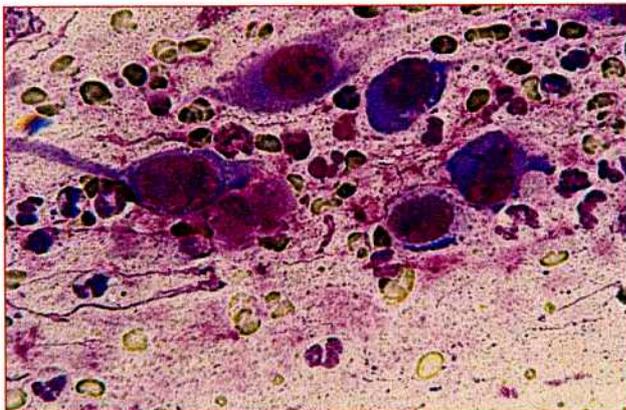


Abb. 1 Zytologisches Präparat eines Mesothelioms, das in der Studie als Sarkom angesprochen wurde. Spindelförmige pleomorphe Zellen mit ausgeprägten Kernmalignitätskriterien. (Haemafix-Färbung).

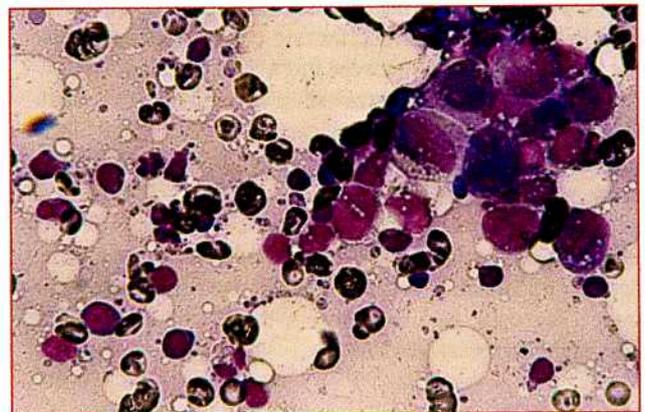


Abb. 2 Zytologisches Präparat einer Karzinometastase in einem Gekröselymphknoten. Pleomorphe Karzinomzellen mit Kernmalignitätskriterien neben Lymphozyten. (Haemafix-Färbung).

Hämangiomen oder Hämangiosarkomen angezweifelt, da die zytologischen Präparate oft stark blutkontaminiert sind und eventuell keine diagnostisch repräsentativen Zellen enthalten (17, 24).

In dieser Arbeit wurde bei Abklatschbiopsien des Knochens, im Vergleich zu FNAB (27), eine sehr hohe Anzahl an auswertbaren, zellreichen Proben erzielt, sodass die Abklatschzytologie bei makroskopisch veränderten Knochenstrukturen, analog zu humanmedizinischen Untersuchungen, als orientierendes Diagnostikum geeignet zu sein scheint (12).

In Übereinstimmung mit anderen Studien (25) ist die zytologische Untersuchung für den intraoperativen Nachweis von Haut- und Mundhöhlentumoren offensichtlich ebenfalls hilfreich. Allerdings gestaltete sich in der eigenen Untersuchung der Nachweis von Epuliden aufgrund des Mangels spezifischer Diagnosekriterien problematisch.

Die gegenüber der FNAB deutlich höhere Zellausbeute bei Abklatschbiopsaten und die selektive Entnahme von Gewebeproben aus makroskopisch veränderten Arealen erweist sich auch für die Diagnostik von bestimmten Lebererkrankungen als Vorteil, sodass in unserer Arbeit bei neun von zehn Patienten eine korrekte Diagnose gestellt werden konnte. Problematisch bleibt jedoch der zytologische Nachweis gut differenzierter Lebertumoren, chronischer Hepatitiden und Entzündungen mit spezifischer Lokalisation wie der Cholangiohepatitis (29).

Die Beurteilung von Gekröselymphknoten (Abb. 2) erfolgte in unserer Studie mit großer diagnostischer Sicherheit. Dennoch ist durch weitere systematische Arbeiten zu überprüfen, ob, analog zu humanmedizinischen Studien, die zytomorphologische Untersuchung von Lymphknoten zum Nachweis von Metastasen im Vergleich zur konventionellen Histopathologie und Immunhistologie eine geringere diagnostische Sicherheit aufweist (16).

Die Zuverlässigkeit der zytologischen Untersuchung bei der Beurteilung von Sicherheitsabständen nach Tumorexstirpationen wurde in der vorliegenden Arbeit nicht systematisch überprüft. Die Bedeutung wird in der Humanmedizin kontrovers diskutiert (8, 14), da aufgrund der mangelhaften Einschätzung der Gewebearchitektur eine sensitive Erfassung einer Tumorzellausbreitung in gesundes Nachbargewebe fragwürdig erscheint.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass mit der intraoperativen Abklatschzytologie bei ausreichender Erfahrung des Untersuchers im Rahmen chirurgischer Eingriffe sehr wertvolle Informationen erzielt werden können, die wesentlich den Ablauf und das Ausmaß einer Operation bzw. die Entscheidung für eine Euthanasie der Patienten bereits intra operationem beeinflussen können. Grundsätzlich sollte jedoch die intraoperative zytologische Diagnostik post operationem durch eine histologische Untersuchung ergänzt werden.

Literatur

- Anastasiadis P, Sivridis E, Koutlaki N, Tamiolakis D, Galazios G, Tsikouras P. The significance of rapid intraoperative cytology in the evaluation of intraperitoneal and retroperitoneal spread of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 102-9.
- Arora HL, Solanki RL, Poonia JJ. The role of imprint cytology in diagnosis of various bone and joint diseases. *Indian J Cancer* 1990; 27: 38-45.
- Bennett KW, Abdul-Karim FW. Fine needle aspiration cytology vs. needle core biopsy of soft tissue tumors. A comparison. *Acta Cytol* 1994; 38: 381-4.
- Chonmaitri IS. Imprint cytologic examination as an adjunct to frozen section. *J Med Assoc Thai* 1993; 76: 458-64.
- Dollahite HA, Tatum L, Moimuddin SM, Carnesale PG. Aspiration biopsy of primary neoplasms of bone. *J Bone Joint Surg* 1989; 71: 1166-9.
- Eich CS, Whitehair JG, Moroff S, Heeb LA. The accuracy of intraoperative cytopathologic diagnosis compared with conventional histopathologic diagnosis. *J Am Anim Hosp Assoc* 2000; 36: 16-8.
- Feinberg MR, Bhaskar AG, Bourne P. Differential diagnosis of malignant lymphomas by imprint cytology. *Acta Cytol* 1980; 24: 16-25.
- Florell SR, Layfield LJ, Gerwels JW. A comparison of touch imprint cytology and Mohs frozen-section histology in the evaluation of Mohs micrographic surgical margins. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 660-4.
- Hahn PF, Eisenberg PJ, Pitman MB, Gazelle GS, Mueller PR. Cytopathologic touch preparations (imprints) from core needle: accuracy compared with fine-needle aspirates. *Am J Roentgenol* 1995; 165: 1277-9.
- Hall RL, MacWilliams PS. The cytologic examination of cutaneous and subcutaneous masses. *Sem Vet Med Surg* 1988; 3: 94-108.
- Jayaram G, Miac MD, Gupta M. Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of bone tumours. *Malaysian J Pathol* 1994; 16: 137-44.
- Kinias IS, Rammou-Kinia R. Cytology of bone lesions by intraoperative sampling during fracture treatment. *Diagn Cytopathol* 2002; 26: 145-9.
- Lukacs GL, Miko TL, Fabian E, Zs-Nagy I, Csaky G, Balazs G. The validity of some morphologic methods in the diagnosis of thyroid malignancy. *Acta Chir Scand* 1983; 149: 759-66.
- Mahmood S, Conway D, Ramesar KC. Use of intraoperative cytologic assessment of mandibular marrow scrapings to predict resection margin status in patients with squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59: 1138-41.
- Miralles TG, Gosalbez F, Menendez P, Astudillo A, Torre C, Buesa J. Fine needle aspiration cytology in soft-tissue lesions. *Acta Cytol* 1986; 30: 671-8.
- Noguchi M. Sentinel lymph node biopsy as an alternative to routine axillary lymph node dissection in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2001; 76: 144-56.
- O'Keefe DA, Couto CG. Fine-needle aspiration of the spleen as an aid in the diagnosis of splenomegaly. *J Vet Int Med* 1987; 1: 102-9.
- Orell SR, Sterrett GF, Walters MN, Whitaker D. Lunge, Mediastinum, Pleura. In: *Punktionszytologie*, 1. Aufl. Berlin: Thieme 1999; 167-212.
- Powers CN, Berardo MD, Frable J. Fine-Needle aspiration biopsy: Pitfalls in the diagnosis of spindle-cell lesions. *Diagnostic Cytopathol* 1994; 10: 232-41.
- Saito Y, Yamakawa Y, Kiriyama M, Fukai I, Kondo S, Kaji M, Yano M, Yokoyama T, Fujii Y. Diagnosis of visceral pleural invasion by lung cancer using intraoperative touch cytology. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1552-6.
- Scopa CD, Melachrinou M, Apessou D, Bonikos D. Tissue imprints in surgical pathology: a rapid intraoperative diagnostic aid. *Diagn Cytopathol* 1990; 6: 5-8.
- Shin MH, Hajdu SI. Management of soft tissue sarcomas of the extremity. *Sem Oncol* 1981; 8: 172-9.
- Souka S, Kamel M, Rocca M, el Assi M, Hebeishy N, Sheir SH. The combined use of cytological imprint and frozen section in the intraoperative diagnosis of ovarian tumors. *Int J Gynaecol Obstet* 1990; 31: 43-6.
- Stockhaus C, Teske E. Klinische Erfahrungen mit Feinnadelbiopsien der Milz bei der Diagnostik von Splenomegalien beim Hund. *Kleintierprax* 1998; 43: 325-36.
- Stockhaus C, Teske E. Die zytologische Diagnostik von Umfangsvermehrungen der Haut, Unterhaut und Mundhöhle bei Hund und Katze – Eine retrospektive Untersuchung (1995). *Kleintierprax* 1999; 44: 421-34.

Zur intraoperativen zytologischen Diagnostik bei Hund und Katze

C. Stockhaus, B. Taprogge, H. A. Schoon, S. Scharvogel, V. Grevel, G. Oechtering, E. Teske

26. Stockhaus C, Teske E. Klinische Erfahrungen mit der zytologischen Diagnostik beim Hund. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2000; 143: 233-40.
27. Stockhaus C, Schoon HA, Scharvogel S, Teske E. Die Bedeutung der Zytologie für den Nachweis von Knochentumoren bei Hund und Katze. *Tierärztl Prax* 2003; 31 (K): 117-23.
28. Stockhaus C, Schoon HA, Grevel V, Oechtering G, Teske E. Zur diagnostischen Aussagekraft der Zytologie für den Nachweis von Weichteilsarkomen bei Hund und Katze. *Tierärztl Prax* 2003; 31 (K): 148-53.
29. Stockhaus C, van den Ingh TAI, Rothuizen J, Teske E. A multistep approach in the cytologic evaluation of liverbiopsies of dogs with hepatic diseases. *Vet Pathol* 2004 (accepted).
30. Suen KC, Wood WS, Syed A, Quenville NF, Clement PB. Role of imprint cytology in the intraoperative diagnosis: value and limitations. *J Clin Pathol* 1978; 31: 328-37.
31. Thunnissen FB, Peterse JL, van Pel R, Jansen JW, Ladde BE, Arends JW, Volovics A. Reliability of fine needle aspiration cytology for distinguishing between carcinoma, lymphoma and sarcoma; the influence of clinical information. *Cytopathology* 1993; 4: 107-14.
32. Thunnissen FB, Kroese AH, Ambergen AW, Peters JL, Jansen JW, Ladde BE, van Pel R, Tiebosch ATMG, Schaafsma W. Which cytological criteria are the most discriminative to distinguish carcinoma, lymphoma, and soft-tissue sarcoma? *Diagn Cytopathol* 1997; 17: 333-8.
33. Tyler RD, Cowell RL, Meinkoth JH. Cutaneous and subcutaneous lesions. In: *Diagnostic Cytology and Hematology in the Dog and Cat*, 2nd ed. Cowell RL, Tyler RD, Meinkoth JH, ed. St. Louis: Mosby 1999; 20-51.
34. Venetti 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.
35. Whitehair JG, Griffey SM, Olander HJ, Vasseur PB, Naydan D. The accuracy of intraoperative diagnoses based on examination of frozen sections. *Vet Surg* 1993; 22: 255-9.
36. Wood EF, O'Brien RT, Young KM. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of focal parenchymal lesions of the lung in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 1998; 12: 338-42.

Priv.-Doz. Dr. Christian Stockhaus
 Tierärztliche Fachklinik für Kleintiere
 Keferloher Straße 25
 85540 Haar