

Kompendium i klinisk cytologi: Serøse væsker

Dorthe Ejersbo, Marianne Schou Martiny & Susanne Merete Nielsen

2020



Forord

Nu kommer så det sidste kompendium i Klinisk Cytologi på dansk i denne omgang. Vi har nu et samlet kompendium om cervixcytologi, et om præparationsteknikker og indenfor eksfoliativ non-gynækologisk cytologi et kompendium for hvert af de tre cytologiske specialområder: urincytologi, respiratorisk cytologi og serøse væsker. Alle kompendier kan nu frit downloades fra Dansk Cytologiforenings hjemmeside: www.danskcytologiforening.dk

Forfattergruppen har ændret sig, da Preben Sandahl ikke har ønsket at fortsætte mere, men så trådte Susanne Nielsen til - og samarbejdet har været en fornøjelse!

Emnet her er serøse væsker og hvordan man arbejder med dem cytologisk. Serøse væsker (effusioner) er en af de få materialetyper, som alle patologiafdelinger stadigt modtager og stiller diagnoser på i dag. Der kan så være forskellige præferencer med hensyn til præparerings teknik rundt omkring. Men det er dog et faktum, at klinisk cytologi kan bidrage med en vigtig diagnostisk vurdering af effusioner, hvor både en malign og en benign cytologisk diagnose kan have stor behandlingsmæssig og prognostisk betydning for den enkelte patient.

Ifølge Richard M. DeMay var det en serøs væske, der blev dokumenteret som den første menneskelige materialetype undersøgt i et mikroskop. I 1845 rapporterede Hermann Lebert, som den første, om maligne tumorceller i en serøs væske. Og det gør vi stadigt dagligt i cytologilaboratorierne - i 2020.

Kan du bidrage med illustrative fotos, modtager vi dem gerne til næste udgave af kompendiet!

God læselyst!

Maj 2020

Dorthe Ejersbo doreje@rm.dk
Marianne Schou Martiny marimart@rm.dk
Susanne M Nielsen ssnl@regionsjaelland.dk

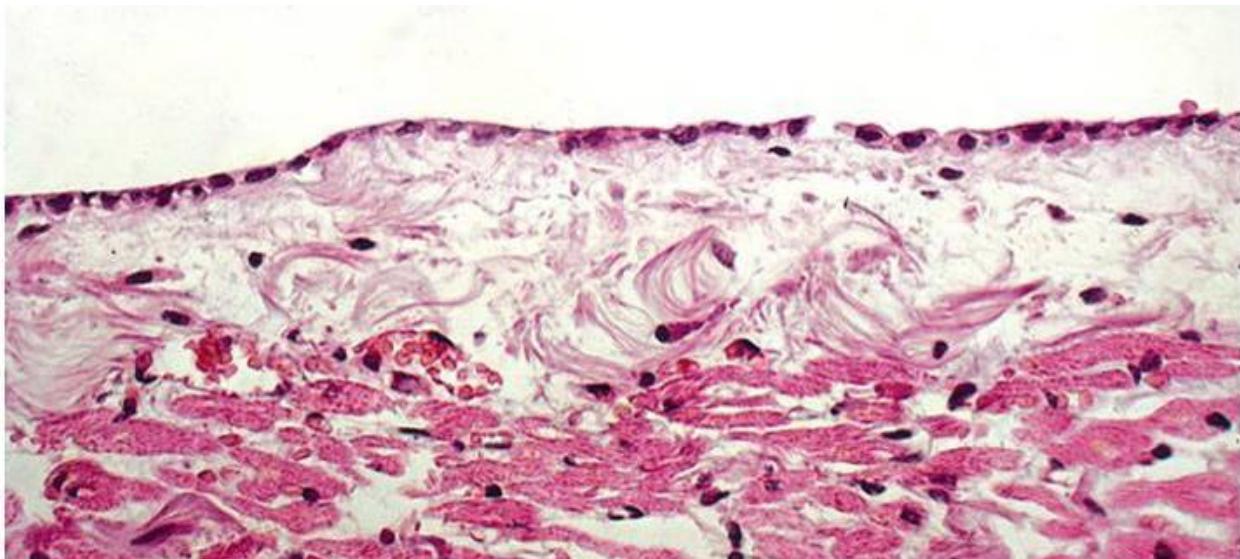
Titelbillede: MGG. Maligne tumorceller fra et bronkogent adenokarcinom.

INDHOLDSFORTEGNELSE

Indledning		2	
Indholdsfortegnelse		3	
Anatomি, fysiologi og histologi		4	
Pleura		5	
Perikardium og peritoneum		5	
Den serøse væske		5	
Ætiologi	Transsudater og ekssudater	6	
Prøvetagning	Aspiration af serøs væske	7	
	Peritoneal skyllevæske	8	
Laboratorieprocedurer	Fiksering	8	
	Modtagelse	8	
	Præparation af serøs væske	9	
Normal cytologi	Egnethedsriterier	9	
	Normale celler	Reaktive mesotelceller	10
		Makrofager	13
		Leukocytter	15
Benigne sygdomme	Rheumatoid pleuritis	15	
	Systemisk lupus erythematosus	16	
	Purulente serøse væsker	16	
	Lymfocytaire serøse væsker	Tuberkulose	17
	Eosinofile serøse væsker		18
Tilblanding		19	
Maligne forandringer	Klassifikation	21	
Primær cancer	Ætiologi og patogenese	21	
	Symptomer	23	
Udredning	Kliniske undersøgelser	23	
	Malignt epitelialt mesoteliom	25	
	Cellelejring	26	
	Sarkomatøst mesoteliom	28	
Stadieinddeling		28	
Behandling		29	
Prognose		30	
Sekundær cancer		30	
Metastaser til pleurae	Mamacancer	32	
		Duktalt karcinom	33
		Lobulært karcinom	33
	Lungecancer	Adenokarcinom	34
		Planocellulært karcinom	35
		Småcellet karcinom	36
Metastaser til peritoneum	Cancer i gastro-interstinalkanalen	38	
	Ovariecancer	39	
	Pseudomyxoma peritonei	39	
Metastaser til perikardiet		40	
Supplerende analyser	Differentialdiagnoser	41	
	Molekylærbiologiske metoder	41	
Pakkeforløb		41	
Referencer		42	

ANATOMI, FYSIOLOGI OG HISTOLOGI

Serumlignende (serøse) væsker findes i de serøse hulheder, der udgøres af højre og venstre lungehuler (pleura), bughulen (peritoneum) og hjertehulen (pericardiet). Hos mænd er det også serøse membraner, der omgiver testiklerne. De serøse hulheder er udviklet fra samme kimblad, mesoderm, i fostertilstanden og har samme fysiologi samt histologisk og cytologisk opbygning. Alle serøse hulheder beklædes af en elastisk membran, der består af en visceral (af latin *viscera* involte) indre membran og en parietal (af latin *paries* væg) ydre membran, der under normale forhold adskilles af få milliliter serøs væske. Alle membraner er opbygget af et enlaget, specialiseret pladeepitel, der kaldes mesotel samt et underliggende bindevæv, der er rig på blod- og lymfekar. Bindevævet består af et tyndt lag med kollagene fibre, der afløses af et tykt lag med elastiske fibre (Figur 1). Bindevævsstromaet varierer i kvantitet og kvalitet mellem de tre serøse kaviteter, men også mellem den viscerale og parietale hinde. Ved irritation kan mesotelet blive mere kubisk eller ligefrem flerlaget.



Figur 1. HE. Lungehinden (pleura pulmonalis) består af et affladet mesotel, der ses øverst i billedet. Under basalmembranen ses et kollagent bindevæv, der går over i et tykkere lag elastiske bindevæsfibre.

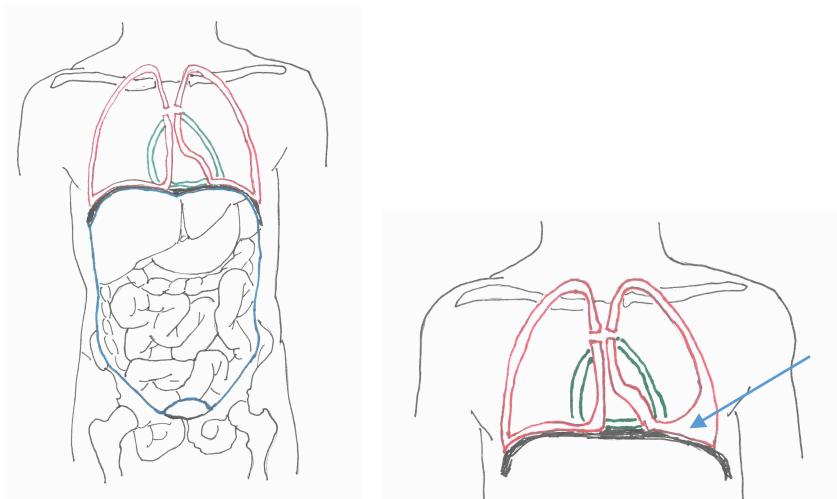
Ultrastrukturelt har mesotelcellen talrige udposninger af cellemembranen (mikrovilli). Disse forøger celleoverfladen betragteligt og bliver udtalte selv ved beskedne, irritative påvirkninger. Mesotelcellerne kan både sekernere og resorbere små stofmængder, bl.a. hyaluronsyre.

Pleura

Pleura (gr. *pleura* side, ribben) er en lukket sæk, som omgiver hver af lungerne og beklæder hele brystkassen (thorax). Pleura visceralis beklæder selve lungen og fortsætter i den ydre hinde, pleura parietale, der beklæder den indvendige side af thoraxvæggen. Hinderne adskilles af pleurahulen (cavum pleura), der indeholder den serøse væske (pleuravæske). Hvis der går hul på pleurahinden, vil der kunne trænge luft ind i pleurahulen og lungen vil klappe sammen. Den tilstand kaldes pneumothorax.

Perikardium og peritoneum

Perikardiet omgiver hjertet, mens bughinden (peritoneum), der grænser op til mellemgulvet (diaphragma), beklæder det meste af bughulen (abdomen) og mange af dets organer, herunder tyktarm (colon) og bagsiden af uterus (Figur 2). Peritoneum hos kvinden er ikke et lukket hulrum, idet de to æggeledere (salpinges) åbner ud i peritoneum.



Figur 2. Til venstre ses thorax, hvor pleura omgiver lungerne (rød), mens perikardiet omgiver hjertet (grøn). Peritoneum grænser op til diaphragma (sort) og beklæder det meste af abdomen (blå). Til højre viser pilen en ansamling af en øget mængde pleuravæske i venstre pleura.

Den serøse væske

Mængden af væske i et serøst hulrum afhænger af balancen mellem dannelse og resorption. Der produceres normalt 15-20 milliliter serøs væske ved filtration af blodplasma via kapillærernes endotel i den serøse membran. Den filtreres dagligt 5 til 10 liter blodplasma over karvæggen. Glukose, pH og elektrolytindholdet svarer til indholdet i serum, men filtratet er normalt næsten proteinfri. Det meste af væsken resorberes af det venøse system, mens det resterende resorberes af det lymfatiske system.

Den serøse væske holder overfladen fugtig og fungerer som smøremiddel. Dermed mindskes den gnidningsmodstand, der ellers ville opstå under respiration, hjerteslag, peristaltiske bevægelser i tarmen eller forøgelse af uterus i forbindelse med en graviditet. Under normale tilstande kan der slet ikke aftappes serøs væske. En øget mængde serøs væske (effusion) opstår som følge af en ubalance mellem dannelse og resorption og vil altid være en patologisk tilstand.

Øget væskemængde i serøs hulrum	
Pleura	Pleuravæske
Perikardium	Perikardievæske
Peritoneum	Ascites

En øget mængde serøs væske i pleura kaldes pleuravæske og ses fx hyppigt som komplikation til hjerteinsufficiens eller ved spredning af maligne tumorer. I peritoneum kaldes en øget serøs væskemængde ascites og det ses hyppigst i forbindelse med skrumpelever (cirrose). I sjældne tilfælde fx ved perikarditis kan der opstå en øget væskemængde i perikardiet, der kaldes perikardievæske. En øget serøs væskemængde i tunica vaginalis testis omkring en testikel kaldes hydrocele. Disse modtages sjældent til cytologisk diagnostik og omtales derfor ikke yderligere.

Ved øget væskemængde kan patienten få symptomer i form af respirationsproblemer, hoste, smerter eller øget abdominalt omfang, men den behøver ikke give symptomer. Patienten kan have op til 300 ml pleuravæske eller 1 liter ascites, før det opdages klinisk. Ved billeddiagnostiske undersøgelser ses selv små væskemængder.

ÆTILOGI

Øget væskedannelse er et hyppigt forekommende problem med flere end 50 forskellige potentielle årsager. Dannelsen er influeret af trykket i kapillærerne og plasma (ofte pga. albumin) samt permeabiliteten af kapillærerne. Resorption sker gennem kapillærer og vener samt lymfesystemet.

Transsudater og ekssudater

Serøse væsker kan opdeles i transsudater og ekssudater, væsentligst pga. forskelle i proteinindholdet (under eller over 30 g/l). Væsker angives sjældent som transsudater eller ekssudater af prøvetageren. Begge væsketyper modtages til cytologisk undersøgelse og derfor er det vigtigt for undersøgeren at vide, at celleindholdet i serøse væsker kan variere særdeles meget af ætiologiske årsager.

Et transsudat (af latin *transsudere*, sive igennem) indeholder ganske få celler, da de dannes over fysiologisk intakte, serøse membraner. Transsudater er oftest forårsaget af mekaniske faktorer og forbundet med systemiske sygdomme. De hyppigste årsager er levercirrose eller hjerte- og nyreinsufficiens. Makroskopisk er et transsudat en klar, lysegul væske pga. det lave proteinindhold. Mikroskopisk er celleindholdet meget lavt, men det kan være øget, hvis væsken dannes over længere tid. Cellerne er oftest benigne.

Transsudater kendetegnes ved:
Intakte serøse membraner
Forsages af mekaniske faktorer
Forbundet med systemiske sygdomme
Oftest klar og lysegul
Lavt proteinindhold
Lavt celleindhold
Aldrig selvdannede (spontane) koagler
Oftest benigne

Et ekssudat (af latin *exsudare*, svede pga. betændelse) ligner makroskopisk ufiltreret plasma og forårsages af irritation eller beskadigelse af den serøse membran, hvilket resulterer i en øget permeabilitet af kapillærerne. Irritationen er oftest forårsaget af inflammation eller cancer. Makroskopisk er et ekssudat uklart, skyet, gulligt eller blodigt pga. et højt proteinindhold, der kan udfælde som spontankoagler. Celleindholdet er højt. Serøse væsker med maligne celler er som regel ekssudater, men ekssudater er ikke altid maligne.

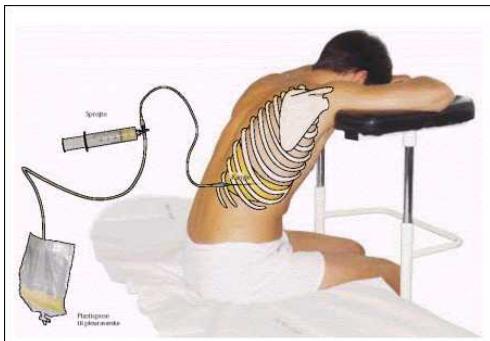
Ekssudater kendetegnes ved:
Beskadigede serøse membraner (ofte dobbeltsidige)
Forårsages af inflammation og cancer
Oftest uklar og blodtilblandet
Højt proteinindhold
Højt celleindhold
Indeholder spontankoagler
Malign og/eller inflammation

PRØVETAGNING

Prøvematerialet fra de serøse hulheder er pleuravæsker, perikardievæsker, ascites og peritonale skyllevæsker, der opsamles efter skyldning af peritoneum og oment under en operation. Det er vigtigt, at rekvirenten oplyser indikationen for undersøgelsen, herunder billeddiagnostiske fund. Desuden skal det oplyses, hvilken materialetype og hvor meget væske der er tappet, da disse parametre sammen med den anvendte præparationsteknik influerer på celleindholdet, cellemorfologien og tolkningen af den enkelte prøve.

Aspiration af en serøs væske

Aspiration af en pleuravæske foretages ofte i lokalbedøvelse under ultralydsvejledning. Dette gøres ved indstik af en kanyle direkte i den serøse hulhed, således at væsken kan tömmes over i en container. Dette kaldes pleuracentese ved tapning af pleura (Figur 3), perikardiocentese i perikardium og abdominal paracentese (eller ascitespunktur) i peritonealhulen. Væsken kan tappes i forbindelse med diagnostisk udredning af patienten, terapeutisk for at lindre symptomer eller i forbindelse med den almindelige pleje efter operation eller traumer. Det vides ikke, hvor mange af de tappede serøse væsker, der sendes til cytologisk udredning.



Figur 3. Tapning af pleuravæske (Ref.: PS Clementsen. Ugeskr Læger 2639-40;163/19; 7.maj 2001)

Peritoneal skyllevæske

I forbindelse med operation ved mistanke om en malign tumordannelse i endometriet eller ovarierne undersøges det først, om tumor har bredt sig i peritoneum. Hvis der står ascites i peritoneum, aftappes denne, ellers skylles der i peritoneum med fysiologisk saltvand. Derefter aspireres skyllevæsken og den sendes til cytologisk undersøgelse. Skyllevæske er ikke alment udbredte og omtales derfor ikke yderligere.

LABORATORIEPROCEDURER

Fiksering

Miljøet i serøse væske er meget sammenligneligt med normale fysiologiske tilstande i kroppen, så materialet kan med fordel sendes ufikseret til afdelingen, da holdbarheden af cellerne er god. En serøs væske er et glimrende vækstmedium. Desuden kan en alkoholfiksering give præparationsproblemer, idet den ofte store mængde protein (herunder fibrin) i serøse væske vil koagulere. Desuden kan fiksering vanskeliggøre efterfølgende immunkemiske analyser. Såfremt materialet ikke præparereres straks, kan materialet med fordel opbevares på køl, hvilket nedsætter autolysehastigheden. Alternativt kan det fikseres i 50 % etanol v/v i forholdet 1:1.

Modtagelse

Der kan tappes fra få milliliter til flere liter. Hvorvidt man ønsker at få tilsendt alt aftappet væske eller kun en begrænset mængde, fx 50-250 ml., afhænger af den enkelte patologiafdelings præparationsprocedurer.

Efter registrering af en serøs væske i cytologisk laboratorium kan væsken beskrives makroskopisk med hensyn til mængde, farve og konsistens samt om der er vævsfragmenter eller et selvdannet spontankoagel. Væskemængden kan give oplysning om restmaterialets volumen, mens udseende og konsistens væsentligst kan give en ide om, hvorvidt der er tale om et transsudat eller ekssudat. Transsudater er klare og lysgule, mens ekssudater er uklare pga. øget proteinindhold og evt. blodtilblanding. Rødbrune væske tyder på blodtilblanding.

Præparation af serøs væske

Ved præparation af serøse væsker gælder det om at få koncentreret velbevarede celler på objektglas. Det er desuden vigtigt, at der fremstilles en eller flere formalinfikserede, paraffinindstøbte celleblokke, så der er velegnet materiale til supplerende immunkemiske og molekylære analyser.

Væsken skal centrifugeres for at koncentrere cellematerialet og så skånsomt, at cellerne forbliver intakte. Den videre procedure afhænger af det enkelte laboratories præferencer. Kombinationen af Papanicolaou (PAP) -farvede og May Grünwald Giemsa (MGG)- farvede celleprøver bidrager til et nuanceret billede af cellemorfologien. PAP-farvningen giver en god visualisering af kernestrukturer, mens MGG viser cytoplasmadetaljer samt baggrundsmaterialets art. PAP-farvet materiale skal altid alkoholfikseres inden farvning. Man skal være opmærksom på, at materialet ikke på noget tidspunkt lufttørrer. MGG farvning giver det mest optimale resultat efter forudgående luftfiksering. Alkoholfiksering vil få cellerne til at skrumpe og de MGG-farvede celler bliver vanskelige at vurdere mikroskopisk. Der henvises til Kompendiet: Den cytologiske undersøgelse på Dansk Cytologforenings hjemmeside.

I ufikserede, serøse væsker kan der dannes et spontankoagel pga. fibrinindholdet i væsken. Fibrinnettet "fanger" cellerne og disse koagler er ofte cellerige og yder derfor et vigtigt supplement til diagnosen. Derudover kan man fremstille et slygningskoagel ved centrifugering. I Danmark anvendes oftest plasma-trombin metoden (Se Kompendiet: Den cytologiske undersøgelse.) Koagler fikseres i 4 % neutralt buffet formaldehyd, indstøbes i paraffin, mikrotomeres efter lokal praksis og snittene farves HE. Koagelmaterialet er velegnet til supplerende immunkemiske og molekylære analyser.

NORMAL CYTOLOGI

Som undersøger er det vigtigt at vide, at der ikke opstår en serøs væskedannelse uden en bagvedliggende sygdom, men ikke nødvendigvis en malign sygdom, da størsteparten (ca. 80 %) vil vise sig at være benigne. Cellemængden i en serøs væske påvirkes af mange faktorer fx ætiologiske (transsudat/ekssudat), samtidig inflammation og blødning, tilsendt væskemængde, præparationsteknik, men også om der er tale om en nydannet væske eller en længerevarende ophobning af væske, der kan være særdeles cellerig. I det følgende vil de normale cellefund i serøse væsker gennemgås.

Egnethedsriterier

Ved non-gynækologisk eksfoliativ cytologi generelt og således også gældende for serøse væsker er prøven som udgangspunkt egnet til diagnostik, uafhængigt af om der er for mange eller ganske få celler til stede. I sjældne tilfælde kan prøven kaldes uegnet på grund af præparationstekniske fejl, fx hvis man har forsøgt at fremstille nye udstrygninger af restmateriale, der er blevet tilblandet med mikroorganismer.

Normale celler

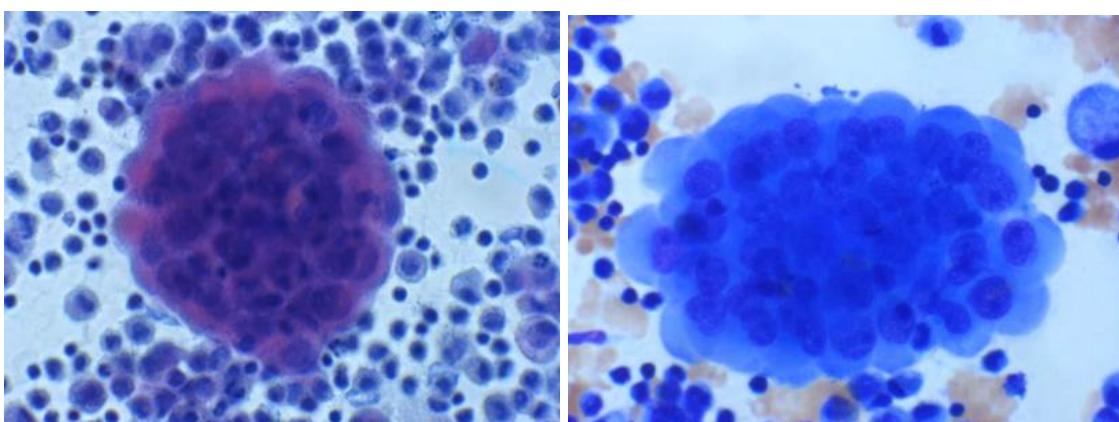
Mesotelceller, makrofager og leukocytter er til stede i så godt som alle serøse væsker i varierende mængder. Erythocytter kan også ses, enten som en komponent eller som en form for tilblanding i forbindelse med prøvetagningen.

Celler der almindeligvis ses i serøse væsker
Mesotelceller
Makrofager
Lymfocytære celler
Andre blodceller

Reaktive mesotelceller

Cytologisk vil det ikke være muligt at se helt normale mesotelceller, da cellerne altid vil være mere eller mindre reaktive pga. væskeophobningen. Mesotelceller er ekstremt sensitive over for patologiske processer, der involverer de serøse membraner fx af inflammatoriske, neoplastiske eller mekaniske årsager. I sådanne tilfælde vil mesotelcellerne reagerer med proliferation. Når påvirkningen ophører, vil proliferationen også forsvinde.

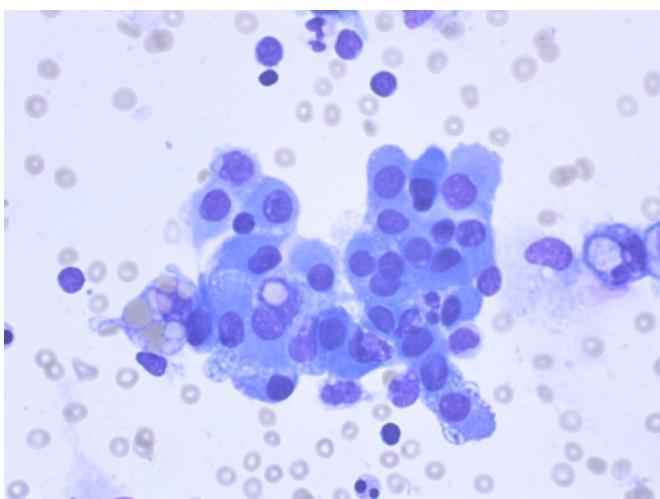
Til trods for mesotelcellernes mesodermale oprindelse kan også de udvise epithiale og histiocytære træk. Fritliggende mesotelceller, der er skadedyne eller stimulerede, kan dele sig i en serøs væske og derfor kan der både ses mitoser og varierende celle- og kernemorfologi i benigne væsker. Mesotelceller er typisk runde, enkeltliggende celler med en diameter på 15-30 µm eller de lejres i grupper. Cellegruppen vil typisk have en uregelmæssig afgrænsning som en drueklase (Figur 4). Grupperinger synes hyppigere forekommende i ascites end i pleuravæsker, men generelt er tilstedeværelsen af kohæsive, tredimensionale mesotelcellegrupper ikke almindelige i benigne væsker.



Figur 4. PAP og MGG. Drueklase-lignende grupper af mesotelceller.

Mesotelceller kan variere meget i størrelse og det tætte, rigelige cytoplasma farves typisk blåligt både i PAP og MGG. Mesotelcellen kan have et karakteristisk tofarvet cytoplasma: en mørkere farve zone (endoplasma) omkring kernen, mens de ydre del af cytoplasmaet (ektoplasma) er

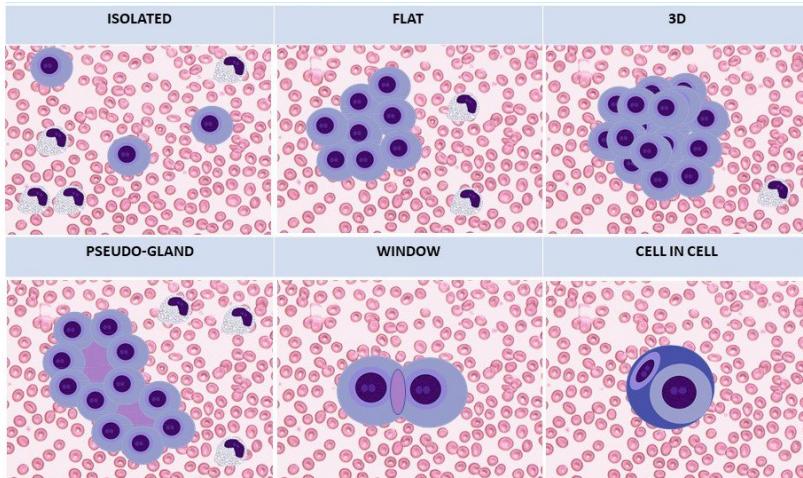
lysere pga. mange små, ufarvede vakuoler i cellen. Cytoplasmakanten ses også som en lyst farvet, uskarp zone ved høj forstørrelse i mikroskopet. Det kaldes børstesøm (eng. brush border) og skyldes tilstedeværelsen af talrige mikrovilli, der er mikroskopiske udposninger af cellemembranen. Mikrovilli kan også samles i større totter på cellemembranen. Disse forøger celleoverfladen betragteligt og magedobler cellens evne til at optage og udskille stoffer. Karakteristisk for mesotel bevirket disse mikrovilli, at der ofte ses en intercellulær spalte, dvs. et smalt, ufarvet "vindue" mellem to mesotelceller (eng. doublets), der ligger tæt op ad hinanden eller når flere celler lejrer sig i et puslespilsarrangement (Figur 5 og 6). Maligne mesotelceller lejres sjældent på denne måde.



Figur 5. MGG. Benigne mesotelceller lejret i en todimensional flage.

Mesotelceller er oftest mononukleære, men to- og mangekernede mesotelceller kan ses ved reaktive forandringer. Kernen er rund og centreret i cellen. Kromatinmønstret er tæt eller fint granuleret, men kan variere meget. Kernen indeholder ofte en enkelt nukleole.

Cytologiske træk ved benigne mesotelceller
Overvejende enkeltlejrede
Windows mellem cellerne
Runde celler
Kraftig cytoplasmafarvning
Mikrovilli
Rund central kerne
Fint granuleret kromatin
En nukleole



Figur 6. Karakteristiske lejringsformer for mesotelceller (Pseudoglandulær lejring og cell in cell beskrives under maligne mesotelceller) Ref.: Aurélien Morini Twitter #Cytopath

Mesotelproliferation er cytologisk karakteriseret ved et cellerigt materiale bestående af en relativt ensartet population af mesotelceller. Disse kan dog udtrykke et spektrum af cytomorfologiske forandringer, der kan forveksles med malignitet. Reaktive mesotelceller er forstørrede og kan have en grov kromatinstruktur, men kromatinet er jævnt fordelt. Der kan ses makronukleoler. Trods dette virker cellebilledet monotont. Enkeltejrede celler dominerer, samtidigt med at reaktivt mesotel har en tendens til at danne cellegrupper á 20-40 celler, der lejer sig i pseudoacinarære, roset- eller celleboldlignende formationer. Disse tredimensionale strukturer er karakteristiske for fritflydende celler, der deler sig efter at være afstødt fra overfladen. Reaktive mesotelceller kan imitere celler både fra et malignt mesoteliom og et adenokarcinom. Hvis de atypiske mesotelceller er i tæt relation til tydeligt benigne mesotelceller, peger det i retning af, at alle cellerne er benigne. Selvom de reaktive forandringer kan virke atypiske, involverer de stort set alle mesotelcellene i materialet. Når man har dette diagnostiske dilemma, om hvorvidt der er tale om benigne eller maligne mesotelceller, kan immunkemiske undersøgelser understøtte diagnosen ved at vise cellernes fænotype og proliferative potentiale. Generelt bør man være forsiktig med at foreslå malignitet i ascites fra en patient med aktiv leversygdom, da der her ofte ses særdeles udbredte reaktive forandringer i mesotelet.

Reaktive mesotelceller kan ses ved:
Længerevarende effusion
Perikardievæske
Asbestose
Hjerteinsufficiens
Aktiv leversygdom (fx cirrose, hepatitis)
Lungeinfarkt
Bindevævssygdomme
Kronisk nyresvigt
Peritoneal dialyse
Pancreatitis
Efter stråle- og kemoterapi
Store intraabdominale, benigne neoplasier

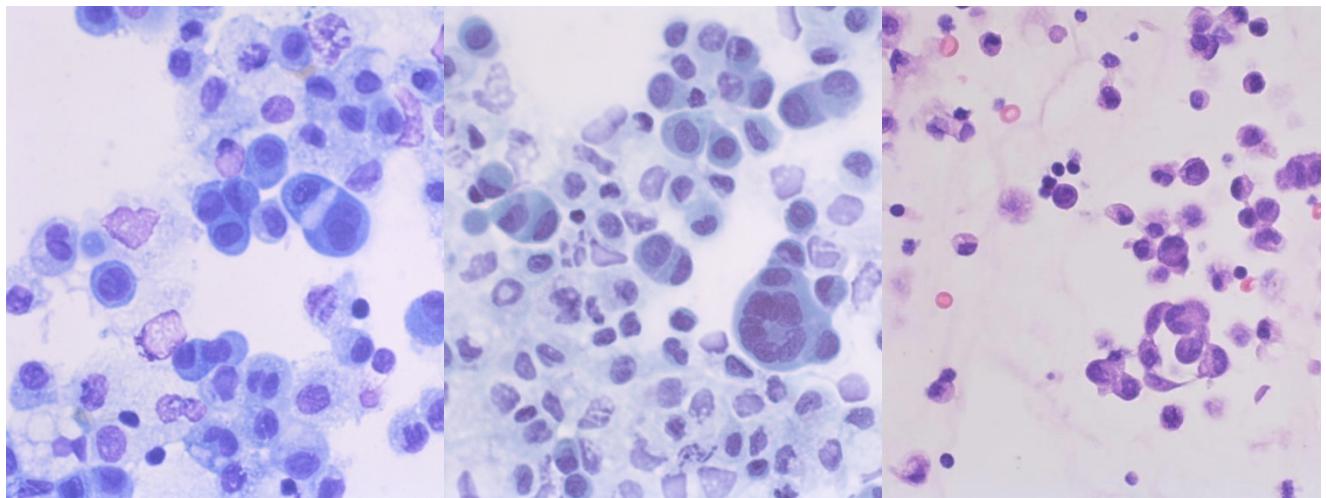
Makrofager

Det kan være vanskeligt cytomorfologisk at skelne mellem makrofager og mesotelceller, da mesotelceller til tider har et ret skummende eller vakuoliseret cytoplasma. Makrofager er fagocytende celler, der optager cellulært affald, og de er til stede i stort set alle væskedannelser. Antallet af makrofager i en serøs væske kan variere meget både ved benigne og maligne forhold. Makrofager er enkeltlejrede celler og danner aldrig tredimensionale grupper, men kan danne løst sammenhængende cellestrøg.

Cellerne kan være meget varierende, men cytoplasmaet er almindeligvis vakuoliseret pga. fagocytose eller degeneration. Makrofager har omrent samme størrelse som mesotelceller. Det mest sikre cytomorfologiske træk for makrofager er, at de ikke har det intenst og evt. tofarvede cytoplasma, som mesotelceller kan have. Hvis cytoplasmaet derimod indeholder pigment eller bakterier, anses cellen for at være en makrofag. De kan dog være umulige at adskille cytomorfologisk (Figur 6). Specifikke immunkemiske markører vil tydelig kunne adskille de to celletyper.

Når cellen indeholder en stor vakuole, der skubber kernen helt ud i kanten af cellen, kaldes den en signetringscelle. Kernen opfylder kun få malignitetskriterier i modsætning til metastatiske, maligne signetringsceller, som kan være en vigtig differentialdiagnose. Makrofager har ingen børstesøm, men kan have pseudopodier, der er uregelmæssige udposninger af cytoplasma på celleoverfladen. Kerneformen kan variere fra rund til bønneformet og makrofager kan indeholde flere ensartede kerner (Figur 6). Mangekernede histiocytære celler (Langhans celler) er ualmindeligt fund i benigne serøse væsker.

Cytologisk træk hos makrofager
Varierende celleform
Granulært eller vakuoliseret cytoplasma
Bleg cytoplasmafarvning i MGG
Kernen er ofte bønneformet
Overvejende enkeltliggende
Ingen brush boarder eller windows
Ofte eccentricisk placeret kerne



Figur 6. Ascites. Udstrygninger (MGG/PAP) og koagelsnit (HE) fra en 58 årig mand med alkoholisk betinget levercirrose. Der ses reaktive mesotelceller med tæt cytoplasma omgivet af talrige vakuoliserede makrofager.

Forskelle på makrofager og mesotelceller		
	Makrofager	Mesotelceller
Cytoplasma	Homogen, skummende, lyst	Intenst, mørkt centrale, lyst perifert
	Ofte inklusioner	Sjældent inklusioner
	Ingen moulding	Ofte moulding
	Ofte vakuoler	Kun degenerative vakuoler
	Uskarpe cellegrænser	Skarpe cellegrænser
	Ingen "vinduer"	"Vinduer" mellem celler
Kerne	Mørkere kromatin	Lysere kromatin
	Excentrisk	Central
	Bønneformet	Rund-oval
	Utydelige nukleoler	Tydelig nukleole
Lejring	Enkeltliggende	Enkeltliggende, to-og to Smågrupper < 30 celler

Leukocytter

Leukocytter ses i baggrunden i praktisk talt alle serøse væsker, enten som tilblanding af perifert blod eller som del af en inflammatorisk reaktion. Der kan ses både lymfocytter, neutrofile og eosinofile granulocytter. Er der kun få leukocytter tilstede, tyder det mest på tilblanding fra det perifere blod.

Inflammatoriske effusioner	
Lymfocytær (kronisk)	> 50% lymfocytter
Granulocytisk (akut)	50-90 % neutrofile granulocytter
Pleuraemfysem	90 % neutrofile granulocytter, debris og makrofager
Eosinofil	> 10% eosinofile granulocytter

BENIGNE SYGDOMME

Generelt er årsagen til de fleste benigne effusioner uspecifik. Cellebilledet i en ascites pga. levercirrose svarer fuldstændigt til cellebilledet i en ascites forårsaget af nyreinsufficiens. I få tilfælde, som det beskrives i det følgende, kan det benigne cellebilledede dog pege i retning af en specifik årsag.

Rheumatoid pleuritis

Leddegigt (rheumatoid arthritis) er en kollagen-vaskulær, autoimmun sygdom, der forårsages af en kronisk granulomatøs inflammation i knogleled. Sygdommen kan også forårsage inflammation i andre organer. Rheumatoide væsker opstår oftest i pleura, men kan også forekomme i peritoneum. Rheumatoid inflammation i pleura kaldes rheumatoid pleuritis, der forårsager brystsmerter ved dyb vejrtrækning eller hoste. Kun ca. 5 % af patienter med rheumatoid arthritis får pleuraeffusion. Væskeansamlingen er som regel ensidig og udvikler sig langsomt.

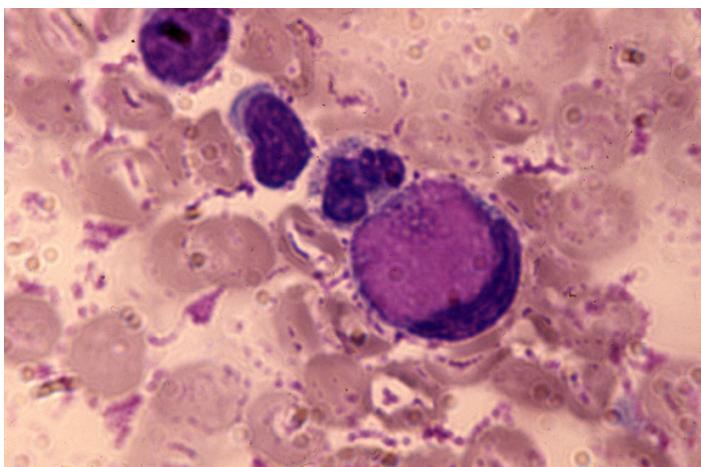
Væskens makroskopiske udseende er grågrønt og plumret (purulent) med silkeagtig glans pga. indholdet af kolesterolkristaller. En rheumatoid væske har særlige cytologiske karakteristika, der afspejler det nekrotiserende granulom. Cellebilledet er domineret af en baggrund bestående af nekrotisk, granulært debris fra den centrale del af nodulus samt neutrofile granulocytter og spredte, aflange mononukleære eller flerkernede makrofager med pyknotiske kerner. Disse makrofager er karakteristiske for rheumatoid pleuritis og de farves ofte kraftigt eosinofile i PAP, fordi de er degenerativt prægede. Der ses ingen mesotelceller. Der kan ses aftryk af kolesterolkristaller og sammenfiltret, trådformet baggrundsmateriale.

Rheumatoid pleuritis/ascites
Granulært (eosinofilt) debris i baggrunden
Typisk store mængder serøs væske
Ses hyppigere hos mænd
Epiteloidceller (aflange makrofager med fodformede kerner)
Aflange eller runde mangekernede eosinofile makrofager
Ingen/få mesotelceller
Kolesterolkrystaller
Neutrofile granulocytter

Systemisk lupus erythematosus (SLE)

SLE er en autoimmun bindevævssygdom, der kan involvere forskellige organer, inklusivt de serøse hulheder. Pleurakaviteterne er som oftest påvirkede, perikardiet kan være involveret, hvorimod peritoneum sjældent er det. Væskemængden er lille og processen er ofte bilateral. Diagnosen er som regel allerede stillet klinisk og man kan derfor lede efter LE (lupus erythematosus) celler, der vil være særdeles fåtallige. LE cellen er en polymoftkernet, neutrofil granulocyt med en relativ stor cytoplasmatiske inklusion bestående af fagocyteret antistof-coatet, degenereret kernemateriale (eng. hematoxylin body). Cellekernen bliver halvmåneformet og excentrisk lejret (Figur 7).

LE celler kan også ses ved andre tilstænde fx rheumatoid arthritis, multipel myelom og Hodgkin's lymfom eller som følge af medikamenter. Har man en uforklarlig (idiopatisk) pleuravæske fra en kvinde i den fertile alder, så kig efter LE celler.



Figur 7. LE celle. Ref.www.med.upenn.edu/synovium/SFLupusgallery/index.html

Purulente serøse væske

Cirka halvdelen af alle serøse væske opstår på grund af en akut inflammatorisk proces. Desuden har størsteparten af ekssudater, der forårsages af en malign tilstand, også en markant inflammatorisk reaktion. Tumornekrose og vævsdestruktion øger tilstedeværelsen af neutrofile

granulocytter i en væske. I ekssudater øges antallet af både makrofager og lymfocytter sædvanligvis uanset årsag. Andre celletyper, som plasmaceller, granulocytter og mangekernede histiocytter, er knyttet til mere specifikke processer. Pneumoni er en af de vigtigste årsager til pleuravæske og emfysem i pleura. Pleuraemfysem er pusophobning i pleurahulen. Neutrofile granulocyter er ofte degenererede i infektiøse effusioner, hvorimod de er velbevarede i ikke-infektiøse væsker.

Bakterielle infektioner fremkalder akut inflammation i de serøse hulheder i form af pleuritis, peritonitis eller perikarditis, der alle kræver hurtig behandling. Væskens makroskopiske udseende er grågrønt. Cellebilledet er domineret af neutrofile granulocytter, degenereret debris og lejlighedsvis makrofager. Mesotelceller ses sædvanligvis ikke. Et eksempel på et purulent ekssudat er emfyem pga. abscesruptur. Tuberkulose i et tidligt stadium kan optræde som en serøs væske domineret af neutrofile granulocytter. Som hovedregel er maligne serøse væsker ikke domineret af neutrofile granulocytter, med mindre der er en sekundær infektion til stede samtidigt.

Lymfocytære serøse væsker

Lymfocytære serøse væsker har ofte været længe undervejs. Generelt vil cellebilledet være domineret af lymfocytter, der er let størrelsesvarierende og fortrinsvis består af T-lymfocytter. Lymfocytære effusioner forårsages ikke af nogen specifik tilstand. De kan fx ses ved tuberkuløs pleuritis, efter en pneumoni og i forbindelse med metastatisk karcinom.

Tuberkulose

Hos patienter med tuberkulose er den pleurale infektion forårsaget af *Mycobacterium tuberculosis* (TB), der fremkalder en nekrotiserende, granulomatøs inflammation. Hos mere end 80 % af patienterne ses et lungeinfiltrat. Hver 5. patient med TB udvikler pleuravæske, der ofte er unilateral. I 2016 blev der konstateret 11 tilfælde af pleural TB i Danmark. Cellebilledet er helt domineret af små modne lymfocytter, bortset fra i det tidlige stadium (de første par uger) af sygdommen hvor neutrofile granulocytter dominerer. Der ses ingen mesotelceller og dette er karakteristisk for en tuberkuløs pleuravæske. Langhan's kæmpeceller ses sjældent. Man skal være opmærksom på, at dette cellebillede i principippet også kunne repræsentere kronisk lymfatiske leukæmi (CLL) eller et småcellet lymfatisk lymfom, hvor ca. 80 % af lymfocytterne vil være B-lymfocytter, eller et sarkom. Her kan immunkemiske analyser anvendes til differentialdiagnostik. Den definitive diagnose af TB kræver påvisning af mykobakterier ved specialfarvning eller med fluorokrom, dyrkning eller PCR. Kun i under 10 % af tilfældene kan bakterien identificeres i pleuravæsken, derfor er en grovnålsbiopsi af pleura ofte påkrævet.

Ved tilstedeværelsen af mange plasmaceller skal man overveje plasmacytom, da det også kan være primært forekommende i serøse hulheder.

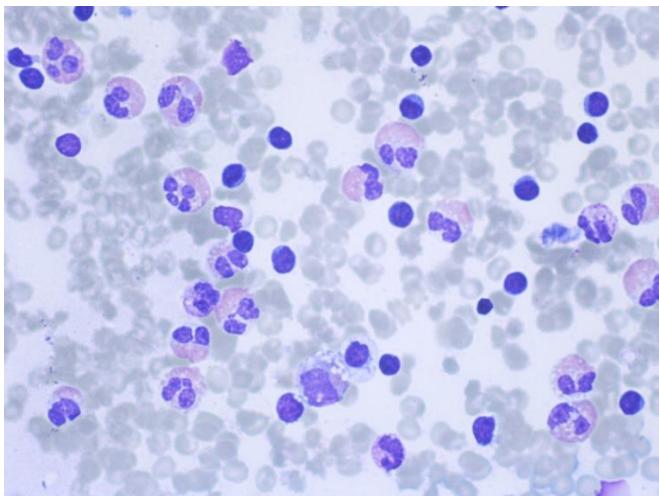
Årsager til lymfocytære effusioner
Tuberkulose
Virale infektioner
Lungekarcinomer

Hjerte-kar sygdom
Sarkoidose
Hjerteinsufficiens
Mononukleose
Idiopatisk pleuritis
Levercirrose
Rheumatoid sygdom
Karcinose/lymfom (CLL)

Tuberkuløs pleuritis
Makrofager
Få mesotelceller (< 10%)
Celler fra granulom ses sjældent, da det er tuberkuløst emfysem.
Definitiv diagnose kræver påvisning af mykobakterier

Eosinofile serøse væsker

Der er eosinofi til stede, når mere end 10 % af leukocytterne er eosinofile granulocytter (Figur 8). Det ses med faldende hyppighed i pleuravæsker, ascites og perikardievæsker. Eosinofile pleuravæsker er oftest unilaterale og ses hos begge køn og i alle aldersgrupper. Eosinofili er en uspecifik forandring, men ses almindeligvis hos patienter med pneumoni eller patienter, der har fået foretaget gentagne thoracenteser pga. forekomst af luft og måske støvpartikler i kaviteten. Det kan også ses ved en allergisk reaktion fx i forbindelse med medicinindtag. Er der tale om en patient, der har været i tropiske områder, kan en parasitær infektion overvejes. Hos patienter med asbestose er pleuravæske det mest almindelige symptom i de første 20 år af sygdomsforløbet. Pleuravæsken vil typisk vise eosinofili.



Figur 8. MGG. Pleuravæske med talrige eosinofile granulocytter.

Som hovedregel mindskes sandsynligheden for at finde cancer ved eosinofili. Det udelukker dog ikke malignitet, da ca. 5 % af alle maligne væsker har eosinofili. Af maligne sygdomme med et eosinofilt respons i pleuravæsken kan Hodgkin's lymfom nævnes, om end det er meget sjældent forekommende. Eosinofile væsker forsvinder ofte spontant og har dermed en god prognose.

Årsager til eosinofile effusioner		
Pleura	Perikardium	Peritoneum
Pneumothorax	Hypersensitiv reaktion	Allergisk reaktion
Hæmorthorax	Hodgkin's lymfom	Parasitær infestation
Autoimmun sygdom	Non-Hodgkin's lymfom	Peritoneal dialyse
Pneumoni		
Lungeinfarkt		
Tuberkulose		
Hodgkin's lymfom		
Metastaser		
Lungecancer		

TILBLANDING

Celler fra lunger, lever, muskelvæv, brusk, hud, fedtvæv eller tarm kan ses i serøse væsker. Det er mere sandsynligt, at de er samlet op af nålen i forbindelse med indstikket, end at de repræsenterer en fistel (dvs. abnorm forbindelse mellem to organer), hvor man kan se vegetabilsk materiale og bakterier. Cytologisk undersøgelse af pleuravæske med påvisning af føderester vil være diagnostisk for Boerhaave's syndrom, der er en spontan ruptur af øsofagus fremkaldt af hastigt forøget intraluminalt øsofagealt tryk ved hoste eller opkastning.

Cilierede celler er benigne og kan stamme fra bronkieslimhinden, et cystadenom eller teratom fra ovarierne eller endosalpingiose. Afstødte cilietotter (ciliocytophthoria) stammer fra salpinges og kan forekomme sekretionsfasen i menstruationscyklus. Praktisk talt er fund af alle typer af mikroorganismer beskrevet i effusioner. I sådanne tilfælde er det væsentligt at overveje, om der kunne være tale om vækst i selve væskeren.

Tilblanding der kan ses i serøse væsker
Leverceller
Fragmenter fra lungeparankym
Flager fra epidermis
Planteceller
Talkumkristaller
Skeletmuskelfibre
Esofagus slimhinde
Kolesterolkristaller
Afstødte ciliætoter
Colonslimhinde
Bruskfragmenter
Fæcesdråber
Endometrieceller
Celler fra tubae
Celler fra ovariecyster
Mikroorganismer

Betydningen af baggrundens cellulære komposition	
Dominans af blod	Aftapning ifm. trauma, infarkt, malignitet, endometriose
Dominans af lymfocytter	Tuberkulose, malignitet (malignt lymfom og andre neoplasmer)
Dominans af eosinofile	Uspecifikt, postpneumothorax, tuberkulose
Dominans af neutrofile	Akutte inflammatoriske tilstænde fx pleuraemfysem, SLE

MALIGNE FORANDRINGER

Mere end halvdelen af patienter med malign sygdom i pleura har tumorceller i pleuravæsken. Sensitiviteten ved første prøve er ca. 60 % og øges ved gentagen punktur og cytologi. Mere end to cytologiske undersøgelser er som udgangspunkt ikke indiceret. Der er større sandsynlighed for at finde metastatisk adenokarcinom (fra andre organer) end primært malignt mesoteliom og andre typer af metastaser. Den primære cancerform i serøse hulheder, malignt mesoteliom, er ret sjældent forekommende med 124 nye tilfælde pr. år i Danmark i perioden fra 2012-2016. Metastaser eller gennemvækst af andre maligne tumorer (sekundær cancer) er tegn på spredning af invasivt voksende tumorer andre steder i kroppen. Mange maligne tumorer har særlige cytologiske karakteristika, som kan være en hjælp til at identificere specifikke tumorceller. Fund af metastatiske tumorceller har stor indflydelse på stadieindddelingen af den primære cancersygdom. Det er derfor en væsentlig information til klinikerne, hvis det er muligt at identificere cancercellernes type og udgangspunkt, da det er afgørende for patientens udredning og behandlingsmuligheder.

Klassifikation

Diagnostik af serøse væsker har primært til formål at identificere maligne tumorceller. Cytologisk kan det være vanskeligt at stille en specifik diagnose, derfor anvendes overordnet følgende diagnoser, der kan præciseres med en deskriptiv diagnose:

- *Atypiske celler*
Prøve med afvigende celler af usikker diagnostisk betydning, som kan skyldes inflammation, men malignitetssuspekte celler kan ikke udelukkes.
- *Malignitetssuspekte celler*
Prøve med malignitetsdiagnose med forbehold pga. begrænsede antal abnorme celler eller for dårligt bevarede maligne tumorceller.
- *Maligne tumorceller*
Prøve med utvetydigt maligne tumorceller.

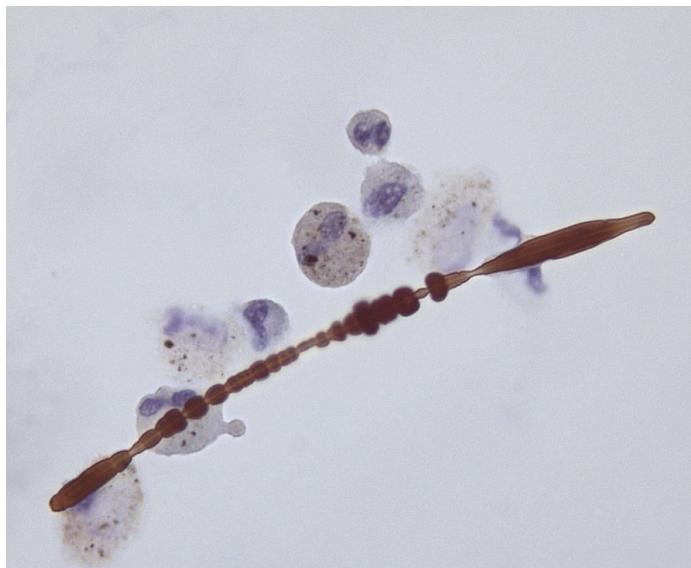
PRIMÆR CANCER

Malignt mesoteliom er en sjælden og aggressivt voksende cancer med en dårlig prognose og den er samtidig en diagnostisk udfordring. Malignt mesoteliom har sit primære udgangspunkt i mesotelet, som beklæder de serøse hulrum. Sygdommen forekommer hyppigere i pleura (lungehindekræft) end peritoneum. Pleurale maligne mesoteliomer er næsten dobbelt så hyppige i højre som i venstre side.

Maligne mesoteliomer opdeles i tre undertyper. Den epiteliale type udgør ca. 50-70 % af alle maligne mesoteliomer. Den afstøder abnorme mesotelceller i tredimensionale grupper. Den sarkomatøse (sarkomlignende) type udgør 10-20 % og afstøder tenformede maligne celler. De resterende er blandingsformer, der har et bifasisk mønster dvs. at de indeholder både epiteliale og sarkomatoide elementer. Den sarkomatøse variant danner sjældnere serøs væske end den epiteliale og har den dårligste prognose. Det betyder, at den vigtigste prognostiske faktor ved denne sygdom stadigvæk er den histologiske undertype.

Ætiologi og patogenese

Indånding af asbest er den eneste risikofaktor, der er sikkert dokumenteret som årsag til udvikling af malignt mesoteliom (Figur 9).



Figur 9. PAP. Et coatet asbestlegeme i et bronkialt sekret omgivet af alveolemakrofager.

Udviklingen af sygdommen er relateret til varigheden og intensiteten af asbesteksposeringen. Der findes flere former for asbest med kemiske og fysiske egenskaber, der har været anvendt i bl.a. bygge- og bilindustrien. På trods af at anvendelsen af asbest i Danmark blev forbudt i 1986, har man herefter set en stigning i antallet af patienter med malignt mesoteliom pga. sygdommens lange latenstid, der varierer fra 15 år til 70 år. Man mener derfor ikke, at incidensen har toppet endnu.

Ca. 80 % af patienterne er mænd. Medianalderen på diagnosetidspunktet er 74 år. To til 10 % af personer, som har været utsat for langvarig asbesteksposering, udvikler malignt mesoteliom. Af de patienter, der udvikler malignt mesoteliom, har ca. 80 % været utsat for asbest, enten direkte gennem arbejde eller indirekte ved f. eks håndtering af arbejdstøjet. Dette tyder på, at der findes andre ko-faktorer, fx genetisk disponering, der også har betydning for cancerudviklingen. Rygning er ikke en risikofaktor. Patienter med pleuralt malignt mesoteliom skal henvises til arbejdsmedicinsk udredning og anmeldelse til Arbejdsmarkedets Erhvervssikring skal udføres, idet de er erstatningsberettigede. Halvdelen af alle anerkendte, erhvervsbetingede kræfttilfælde i Danmark er asbestrelateret malignt mesoteliom.

Til trods for den tætte relation mellem asbestpåvirkning og malignt mesoteliom er det uhyre sjældent at finde asbestfibre i en serøs væske. Asbestfibrene danner toksiske iltradikaler i mesotelet og ved inhalation kan fibrene pga. størrelsen ikke fagocytieres af makrofagerne (Figur x). Asbestlegemerne penetrerer lungevævet og pleura og pga. den mekaniske irritation induceres der inflammation og på sigt plagues (fortykkede områder af pleura), pleuritis og asbestose (asbestrelateret bindevævsdannelse i lungerne).

Symptomer

Malignt mesoteliom i pleura kan give ukarakteristiske pulmonale symptomer i form af åndenød (dyspnøe), brystsmerter og hoste. Dyspnøe er det første symptom i 90 % af tilfældene. Årsagen til symptomerne er især pleuraeffusion, men de kan også skyldes indvækst i thoraxvæggen. Almene symptomer som træthed, feber og sværdtendens kan ses senere i sygdomsforløbet og indikerer en dårlig prognose.

Hvis sygdommen er lokaliseret til bughulen, er symptomerne udspillet mave og smerter samt øget mængde ascites.

Der kan opstå symptomer fra andre organer på grund af spredning. Det er veldokumenteret, at malignt mesoteliom kan metastasere til lymfeknuder i mediastinum og abdomen. Der kan desuden ses hæmatogen spredning til modsatte lunge, til lever, thyroidea, binyrer, knogler, muskler og sjældnere til hjernen.

Overvej diagnosen malignt mesoteliom, når der er tale om en ældre mand, som klager over kortåndethed, som har persistente serøs væske og hvor bronkoskopien er negativ for malignitet.

UDREDNING

Kliniske undersøgelser

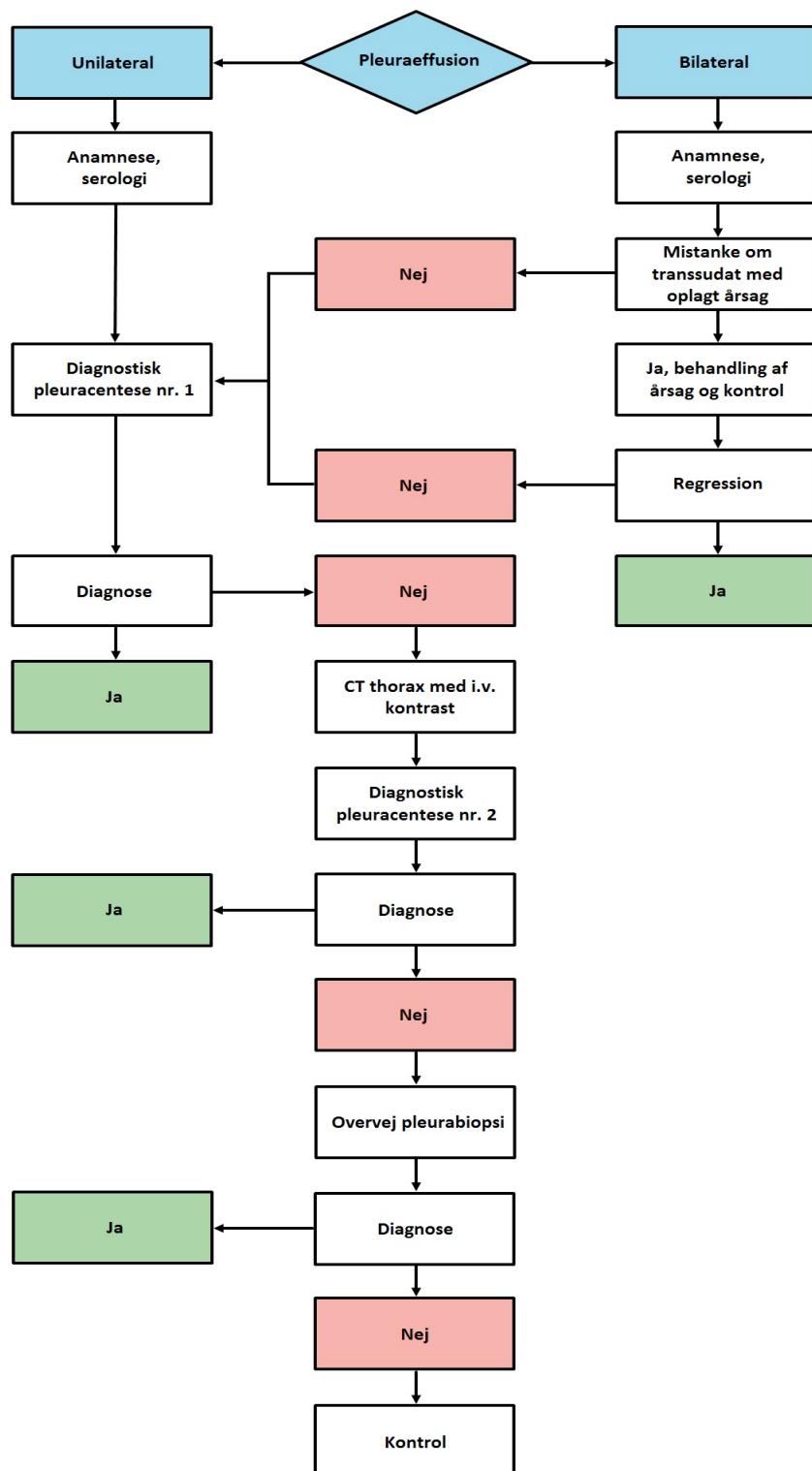
De fleste pleuraeffusioner opdages ved røntgen af thorax. Ved anamnesen forsøger man at afklare varigheden af effusionen og mulige udløsende faktorer som grundsygdom eller medikamenter. Åndenød og hoste er klassiske symptomer på pleuravæske. Afhængig af årsagen kan der opstå andre symptomer som fx smerter og feber ved pleuraemfyem eller symptomer ved organsvigt, der medfører væske retention fx hjerte-, lever- og nyreinsufficiens.

Der suppleres med billeddiagnostiske undersøgelser som ultralydsundersøgelse (UL) af fx pleura. Det er den mest sensitive undersøgelse. CT skanning evt. med kontrast kan afsløre selv mindre væskeansamlinger. PET-CT kan bruges ved mistanke om malignt mesoteliom. Undersøgelserne kan vise om de serøse hinder er fortykkede eller har fortykkede områder (plaques).

Makroskopisk kan hele eller dele af både den indre og ydre mesotelmembran ses med en 0,5-3 cm tyk massiv kappelignende tumormasse, uden at der nødvendigvis ses infiltration i underliggende bindevæv. En så massiv tumormasse i lungehinderne vil besværliggøre vejetrækning og kvæle patienten til sidst.

Derudover undersøger man, om patienten har øget væskedannelse og abnormt forstørrede lymfeknuder. Pleuracentesen er central ved udredning af pleuraeffusion og udføres UL-vejledt. Cytologisk undersøgelse af den serøse væske kan i ca. 1/3 af tilfældene påvise maligne mesotelceller. Pleurabiopsi og thorakoskopi kan laves UL-vejledt, når den udløsende faktor ikke findes de to pleuracenteser. Diagnosen malignt mesoteliom skal så vidt muligt bekræftes ved biopsitagning af pleura. Den cytologiske undersøgelse kan suppleres med biokemiske undersøgelser fx differentialtælling af leukocytter og mikrobiologiske undersøgelser til mikroskopi og dyrkning.

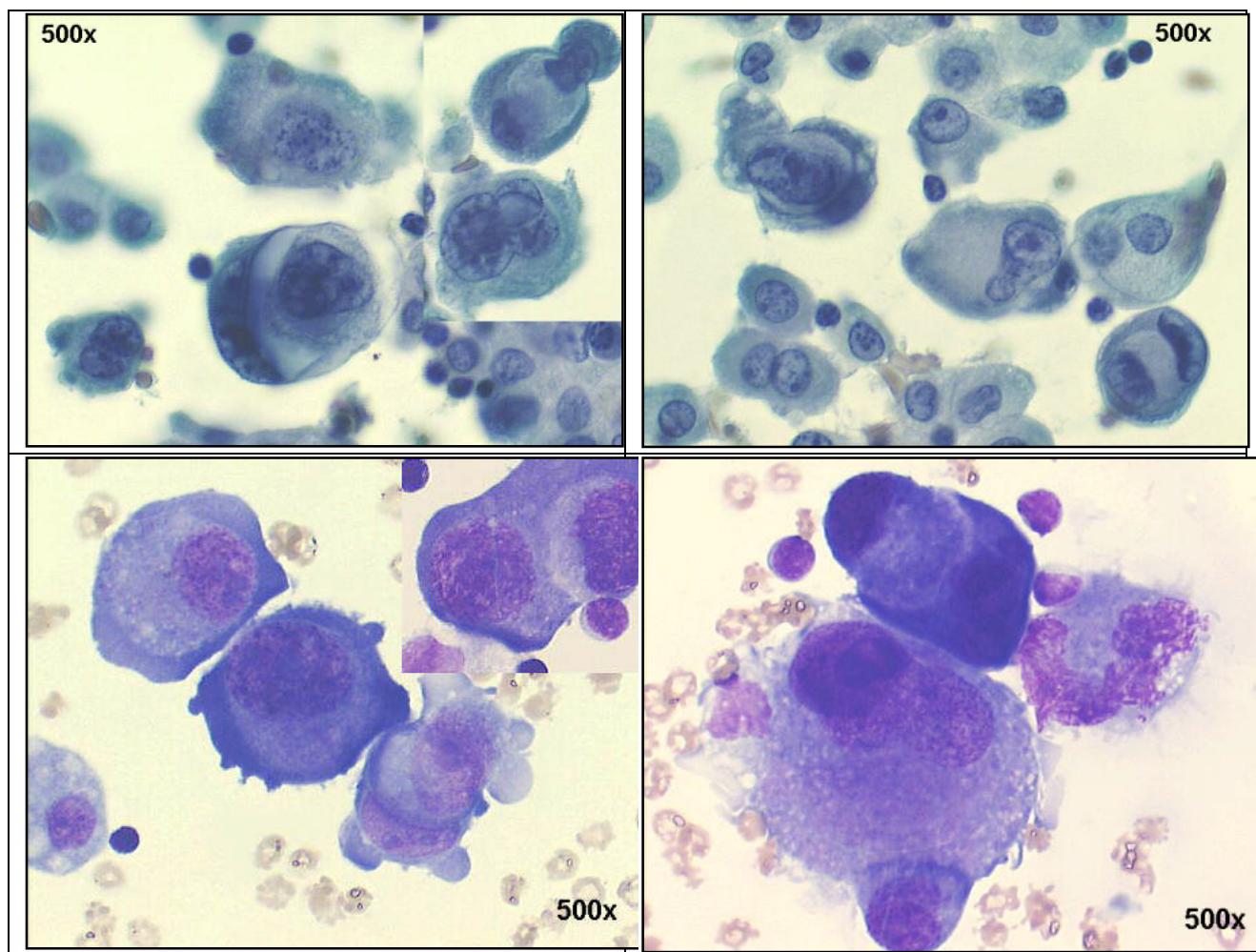
Den følgende figur viser et forslag til et flowchart om udredning af patienter med pleuravæske fra Dansk Lungemedicinsk Selskab (2017).



Malignt epithelialt mesoteliom

Epiteliale mesoteliomer giver oftere anledning til øget væskedannelse end den sarkomatøse type. Den epitheliale type afstøder mange flere abnorme celler, fordi abnorme cellers evne til at hænge sammen er nedsat. Tumorcellerne er ofte forstørrede, men ligner reaktivt mesotelceller. De har samme karakteristika med et forholdsvis rigeligt, fint vakuoliseret og lyst perifert cytoplasma og en mere tætfarvet central zone omkring kernen. Tumorceller med store vakuoler kan også ses (Figur 10).

Tumorcellerne har ofte kun én kerne, men flerkernede abnorme mesotelceller og kæmpeceller er almindeligt forekommende. Mere end seks størrelsesvarierede kerner, der har en tendens til at søge mod cellens midte, taler for malignt mesoteliom. Kernerne er forstørrede, uregelmæssige og optræder såvel hyperkromatiske, som lyse og vesikulære. Lyse områder i kernen er tegn på, at cytoplasma er trængt ind i kernen. Dette fænomen kaldes intranukleære cytoplasma invaginationer.



Figur 10. Maligne tumorceller fra et epithelialt malignt mesoteliom. PAP øverst og MGG nederst.

Der ses ofte et varieret antal uregelmæssige og meget store makronukleoler, som kan være på størrelse med erytrocytter. Da både celler og kerner er forstørrede, vil kerne- og cytoplasma ratio

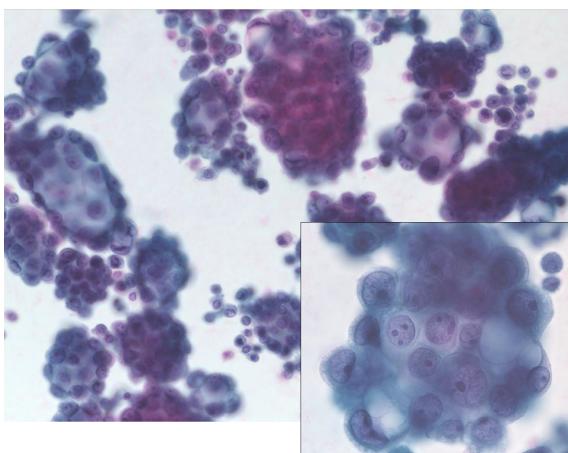
ikke altid være forstørret, men det vil som regel være muligt at finde nogle celler med forøget K/C ratio.

Mitoser i stort antal vil oftest bekræfte en malign diagnose, vedvarende at stærkt reaktiv mesotel og mesotelproliferation også kan undergå mitose, men sjældent i samme omfang som ved malign tilstand.

Sammenligning af cytomorfologiske træk for reaktivt mesotel og epithelialt mesoteliom		
	Reaktivt mesotel	Malignt mesoteliom
3 D grupper	Få, små < 12 celler	Mange, meget store > 30 celler
K/C ratio	Lav	Varierer fra lav til høj
Cellestr.	Ensartet	Kan være stærkt forstørret
Kernemembran	Tynd	Fortykket
Flerkernet	Typisk 1-2 kerner	>6 midtsøgende kerner
Kromatin	Varierende	Hyperkromatisk
Nukleoler	Kan være store	Makronukleoler (~erythrocytstr.)

Cellelejring

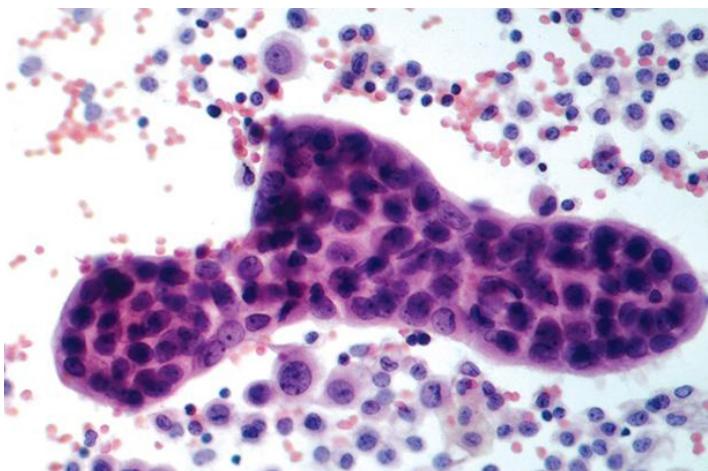
Specielle celleformationer, som afviger fra det normale, kan give mistanke om abnorm tilstand. Cellerne lejrer sig såvel enkeltvis som i mange afrundede, tredimensionale grupper, hvor cellerne poser sig ud fra gruppen og kanten ligner en drueklase (Figur 11). Grupperne består oftest af mere end 30 celler i modsætning til benigne tilstande, som afstøder færre celler i grupper. De afrundede grupper kan overlejre hinanden og ligne overlappende cirkler, der ligner papillære strukturer. Af og til kan der ses en central kerne af bindevæv i grupperne. Sådanne komplekse mesoteliale grupper ses aldrig ved benigne tilstande.



Figur 11. PAP. Abnorme celler fra malignt epithelialt mesoteliom, der lejrer sig i tætte, afrundede cirkulære grupper.

De papillære mesotelcellegrupper adskiller sig fra adenokarcinomsceller, ved at kernerne er mere centraliserede og omgivet af en perifer bræmme af cytoplasma (Figur 12), mens kerner i

afrundede glandulære grupper ved adenokarcinom har tendens til at lejre sig perifert i gruppen. Derudover er acinære formationer evt. med lumen mere karakteristiske for adenokarcinomer.



Figur 12. MGG. Malignt mesoteliom. Papillær formation med 3 dimensionale cellegrupper bestående af mere end 30 mesotelceller. Kernerne er centraliseret med perifer bræmme af cytoplasma.

De enkeltlejrede celler eller smågrupper af forstørrede maligne celler kan danne kløverblads-lignende eller tungeformede strukturer med "vinduer", som er karakteristisk for mesotel. Disse hulrum skyldes, at maligne mesotelceller kan have lange og komplekse mikrovilli på overfladen. Disse lange mikrovilli kan optræde i totter og give tumorcellen en tjavset, hårlignede cellemembran. Fænomenet er ikke så fremtrædende, når cellerne ligger i større grupper. Hvis der samtidigt ses fiberlignende (sarkomatøse) celler, er der stor sandsynlighed for en malign tilstand.

Når der ses "celle i celle" arrangement (Figur 6), hvor en abnorm mesotelcelle har fagocytet en anden (kannibalisme) og hvis der samtidig er størrelsesvariation mellem de to cellers kerner, taler det for malign tilstand. På samme måde kan reaktive mesotelceller, som ligger på række (indian file) give mistanke om abnorme mesotelceller, men også metastatiske tumorceller kan lejre sig sådan.

Psammonlegemer kan ses ved papillært voksende mesotheliomer, men er ikke specifikt for mesotheliom. Psammonlegemer optræder også ved metastaser fra andre serøse, papillære tumorer fx fra ovariet.

Baggrunden vil være skyet (proteinøs) og vil i MGG farves metakromatisk pga. hyaluronsyre. Der ses sjældent tumordiatese eller nekrose.

Malignt epithelialt mesoteliom	
Clue	Maligne mesotelceller, der kan være meget store og imitere benigne mesotelceller i udseende og lejring dvs. samme celletype og ingen fremmed cellekomponent
Lejring	Cellerigt materiale Abnorme celler i flere og større grupper (> 30 celler) Boldagtige og uregelmæssige papillære grupper i 3D formationer med centralisering af kerner omgivet af en perifer cytoplasmabræmme Kannibalisme (cell-in-cell) Indian file
Kerner	Ofte to – og mangekernede mesotelceller med kernepleomorfi Betydeligt forstørret og uregelmæssig kerne og fortykket kernemembran Uregelmæssige makronukleoler, der fylder mere end 1/3 af kernen Intranukleære invaginationer, som er skarpt afgrænsede lyse cytoplasmatiske indtrængende områder i kerne
Cytoplasma	"Vinduer" Størrelsesvarierede mikrovilli Opdelt cytoplasma i to zoner – indre tæt og ydre lyst farvet Rigeligt og lyst evt. fint vakuoliseret (lipid, glykogen - ikke slim)
Baggrund	Skyet baggrund, metakromatisk farvet i MGG

Sarkomatøst mesoteliom

Denne tumortype giver som regel ikke anledning til hverken øget væskedannelse eller afstødte tumorceller. Sygdommen opdages derimod ved røntgenundersøgelse foranlediget af symptomer som vejtrækningsproblemer og brystsmerter. Materialet fra en serøs væske vil typisk være særlig cellefattigt (transsudat) og ikke repræsentativt for de maligne forandringer, i modsætning til finnålsaspiration, som vil være en mere oplagt undersøgelsesmetode. Hvis materialet tages direkte fra området med sarkomatøst mesoteliom, vil det være muligt at se pleomorfe fibroblast- eller fiberlignende celler med forstørrede, hyperkromatiske kerner. De maligne tumorceller har intet mesotelcellepræg og adskiller sig således tydeligt morfologisk fra et epithelialt mesoteliom.

STADIEINDELING

De tre typer af mesoteliomer er ikke lige aggressivt voksende. Det epithiale mesoteliom er mindst aggressivt i forhold til den sarkomatøse type og blandingsformerne. Alle kræftformer inddeltes efter TNM systemet og i fire stadier, afhængig af hvor meget canceren har bredt sig. Når man

stадieinddeler et malignt mesoteliom, vurderes tumorens vækst i forhold til den indre, viscerale membran, den ydre, parietale membran, indvækst i de organer, som membranerne beklæder samt evt. spredning til lymfeknuder eller andre fjerntliggende organer.

Stadieinddeling af malignt mesoteliom		
Stadium 1a	Tumor er lokaliseret til område af den ydre membran evt. den membran, der dækker diaphragma. Ingen lymfeknude eller fjernmetastaser.	T1a N0 M0
Stadium 1b	Tumor er lokaliseret til område af den indre membran og for lungernes vedkommende er det kun på den ene lunge. Tumor vokser ikke igennem membranen og dermed ikke ind i organet, som den indre membran beklæder. Tumor vokser heller ikke ind i mellemgulvet. Ingen lymfeknude eller fjernmetastaser.	T1b N0 M0
Stadium 2	Tumor vokser på begge membraner og danner en tumor, som kan være vokset ind i organet eller ind i mellemgulvet. For lungernes vedkommende er tumor kun på den ene lunge. Ingen lymfeknude eller fjernmetastaser.	T2 N0 M0
Stadium 3	Tumor har spredt sig igennem den ydre membran til væv væk fra organet eller til lymfeknuder i samme side af kroppen. Ingen fjernmetastaser	T3 N1-2 M0
Stadium 4	Tumor har spredt sig til flere områder af yder membranen eller vokset gennem mellemgulvet til de andre serøse hulrum eller spredt sig lymfeknuder og andre organer	M1

BEHANDLING

Efter undersøgelse af pleuravæske og/eller pleurabiopsi vil der hos ca. 30-40 % af patienter med pleuraeffusioner ikke kunne findes en årsag. Langt de fleste vil have en god prognose, men ca. 10 % udvikler en malign sygdom. Man følger derfor patienter med rediciverende pleuraeffusion uden kendt årsag i mindst 2 år.

Behandling af malignt mesoteliom har til formål at bringe sygdommen i ro, da sygdommen sjældent kan helbredes. Behandlingsstrategien lægges efter følgende faktorer:

1. Sygdommens stadie (TNM-systemet), spredning og histologi
2. Performancestatus
3. Kardiopulmonal status
4. Komorbiditeter

Omkring 75 % af patienterne er inoperable og derfor uhelbredeligt syge. Behandlingen i dag er kemoterapi og den hyppigst anvendte er kombinationsbehandling med pemetrexed og cisplatin. Kirurgi er som behandlingsvalg kontroversiel. Rigshospitalet er det skandinaviske center for behandlingen af patienter med pleurale maligne mesoteliom. Årligt opereres ca. 20 patienter.

Kirurgien omfatter radikal pleurektomi. Strålebehandling bruges ikke mere, da den har vist sig ikke at forlænge overlevelsen.

Ved inoperable epitheliale samt sarkomatøse- og bifasiske maligne mesoteliomer uanset stadium tilbydes palliativ behandling.

Palliative behandlingsmuligheder
• Kirugi efter kemoterapi (ukontrolleret pleuradannelse)
• Strålebehandling (som smertebehandling)
• Kemoterapi
• Udtømning af pleuravæske (pleuracentese) kan lette vejtrækningen
• Medicinsk sammenklæbning af lungehinder kan hindre pleuravæskedannelse.
• Smertestillende medicin

PROGNOSÉ

Malignt mesoteliom er generelt næsten altid en dødeligt forløbende sygdom. Medianoverlevelsen er dårlig 6-12 mdr. og den er bedst for den epitheliale type. I perioden 2010-2014 var overlevelsen efter et år hos danske patienter 54 % for mænd og 59 % for kvinder og efter fem år 6 % for mænd og 12 % for kvinder.

SEKUNDÆR CANCER

Finder man abnorme celler i en serøs væske, er den diagnostiske udfordring at vurdere om de repræsenterer metastatiske tumorceller, reaktive eller maligne mesotelceller og om muligt at typebestemme og identificere cellernes primære udgangspunkt. Den tumortype, der hyppigst metastaserer til serøse hulheder, er adenokarcinomer, men de fleste maligne tumorer kan med tiden metastasere til eller vokse ind i disse hinder, der udgør store overflader i organismen. Opstår der i den forbindelse en serøs væske, skyldes det skader på kapillærer og lymfedrænagen i forbindelse med koloniseringen af tumorceller. Den serøse væske fungerer som et vækstmedium for tumorceller.

Metastatiske tumorceller viser ikke altid de cellulære træk, der er karakteristiske for det primære udgangspunkt. Det skyldes fx klonal variation og forskellig differentieringsgrad. Derudover kan stærkt reaktive mesotelceller imiterer maligne tumorceller cytomorfologisk og man kan risikere at stille en falsk positiv diagnose. Da den cytologiske diagnose ofte er afgørende for prognosen og beslutningen om, hvorvidt patienten er operabel eller ej, skal fejldiagnoser undgås.

Forskelle mellem reaktivt mesotel og metastaser i serøse væsker		
	<i>Reaktive mesotelceller</i>	<i>Metastatisk adenokarcinom</i>
Lejringsformer	Monoton cellepopulation Enkeltlejrede celler eller to og to med vinduer 2- dimensionale celleflager Mindre grupper < 12 celler	Fremmede cellepopulation og reaktivt mesotel Uregelmæssige 3-dimensionale Evt. papillære eller acinære clusters med glatte kanter Store grupper > 12 celler
Kernemorfologi	Mononukleære centralt placerede tokernede og flerkernede celler kan ses Centrale, runde til ovale kerner med fint granuleret kromatin og 1-2 små nukleoler Lav K/C ratio	Uregelmæssige kerner Ofte flerkernede Excentrisk lejret Groft granuleret kromatin Makronukleoler Høj K/C ratio
Cytoplasma	Rigeligt, vakuoler, skummende eller kompakt cytoplasma evt. tofarvet Uskarpe cellegrænser Signetringslignende celler kan ses, men kernen er excentrisk	Homogen, men varierende struktur fra case til case Ofte skarpt afgrænset cytoplasma Signetringsceller kan ses, hvor vakuolen skubber kernen ud i kanten af cellen
Baggrund	Inflammeret	Blodig, nekrotisk, evt. inflam. Evt. psammonlegemer eller slim

Kliniske oplysninger kan være både vildledende og vejledende, med hensyn til hvilken årsag der ligger til grund for patientens symptomer. Oplysninger som f. eks hypoproteinæmi, højresidig hjerteinsufficiens, lungeinfarkt, akutte og kroniske tilstande i indre organer, mikroorganismer og levercirrose taler alle for benign tilstand, men udelukker selvfølgelig ikke samtidig cancer. Generelt bør man undgå at stille en konklusiv diagnose på en serøs væske, hvis cytomorfologien ikke er optimal. Findes der ingen maligne tumorceller i materialet, er det også en betydningsfuld diagnose at stille, da patienten i så fald kan være operabel og det har ofte en stor betydning for patientens prognose. Alternativt kan det betyde, at dannelsen af serøs væske ikke var forbundet med malign sygdom.

Er der tegn på akut eller kronisk inflammation, skyldes væskedannelsen oftest en reaktiv tilstand, med mindre der ses maligne tumorceller i materialet.

Maligne tumorceller identificeres ved at bruge malignitetskriterierne, dvs. kerne- og cytoplasma størrelse, form og relation til hinanden (K/C ratio), kromatinstruktur, indhold af nukleoler, lejringsformer, tilstedeværelse af mitoser samt baggrundsmaterialet (se Kompendiet om cervixcytologi). Hvis det er muligt, kan man beskrive tumortypen cytomorfologisk eller ved hjælp af tumorcellernes fænotypiske profil vhja. immunkemiske analyser. Desuden kan man koble fundet af maligne celler på overvejelser om primær tumors mulige lokalisation ved at vurdere størrelsen af de maligne celler samt viden om, hvilke cancertyper der hyppigst metastaserer til de serøse hulheder afhængig af patientens køn og alder (se følgende to tabeller).

Tumorceller **STØRRE** end mesotelceller kan være malignt mesoteliom eller metastase fra forskellige karcinomer som mucinøst ovarie-, colon-, duktalt mammakarcinom, maligne melanomer eller sarcomer.

Tumorceller med **SAMME STØRRELSE** som mesotelceller er langt den vanskeligste gruppe og her kan nævnes adenokarcinom fra mamma*, lunge, ventriklen, galdeveje, pancreas eller prostata.

Tumorceller **MINDRE** end mesotelceller kan være lymfomer, småcellet karcinom, lobulært mammakarcinom samt andre små blå maligne celler (fx neuroblastom, Wilms tumor, sarkom).

*Størrelsen af tumorcellerne varierer afhænger af subtype og tumors differentieringsgrad

Hvilke primære cancerer der metastaserer til de serøse hulheder fordelt på hyppighed, køn og alder

	<i>Pleura</i>	<i>Peritoneum</i>	<i>Perikardium</i>
Mænd	Lunge	Gastrointestinal	Lunge
	Lymfom/leukæmi	Lymfom/leukæmi	Lymfom/leukæmi
	Gastrointestinal	Pancreas	Gastrointestinal
	Pancreas	Genitalia/urinveje	
	Mesoteliom		
Kvinder	Mamma	Ovarie	Mamma
	Lunge	Uterus	Lunge
	Ovarie	Mamma	Lymfom/leukæmi
	Gastrointestinal	Lymfom/leukæmi	
	Pancreas		
Børn	Lymfom/leukæmi	Lymfom/leukæmi	Lymfom/leukæmi
	Andre små blå celler	Andre små blå celler	Andre små blå celler

Ref. Davidson, Firat, Michael (red) Serous Effusions – Etiology, Diagnosis, Prognosis and Therapy. Springer 2011

Da det vil være alt for omfattende at beskrive alle tumorformer her, vil kun de hyppigst forekommende metastaser til hhv. pleura og peritoneum blive omtalt i det følgende. Ved mistanke om mere sjeldne tumorer henvises til specialliteraturen.

METASTASER TIL PLEURA

Mamacancer er den hyppigste cancerform hos danske kvinder og der diagnosticeres ca. 4.700 nye tilfælde årligt. Næsten samme antal patienter ligeligt fordelt på de to køn får konstateret lungekræft i Danmark hvert år. Da disse to organer samtidigt er tætte naboorganer til

lungehinderne, er hyppigheden af gennemvækst og metastasering fra karcinomer i disse organer særlig høj.

Mammacancer

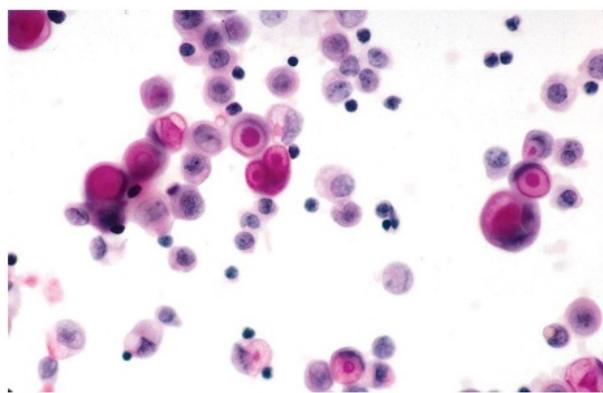
De to hyppigst forekommende subtyper af adenokarcinom i mammae er det duktale karcinom (ca. 80 %) og lobulært karcinom (ca. 15 %) og disse vil blive beskrevet nærmere i det følgende. De øvrige typer beskrives i specialliteraturen. Det duktale karcinom udgår fra epitelet i udførselsgangene i mammae og det lobulære karcinom fra selve kirtelepитеlet i endestykkerne.

Duktalt karcinom

Tumor afstøder relativt store, afrundede celler, der sædvanligvis er større end mesotelceller. Cellerne lejres såvel enkeltvis, som i store, afrundede kirtelformationer. Cellerne ses ofte med excentriske kerner og kan ligne plasmaceller (plasmacytoid). Kernerne er som regel forstørrede og generelt kan man sige, at kernestørrelsen stiger med tumors faldende differentieringsgrad. Kernerne er uregelmæssige med grov kromatinstruktur og kan indeholde synlige nukleoler af varieret størrelse. Cytoplasma kan indeholde slimvakuoler, som farves positiv med slimfarvning.

Lobulært karcinom

Lobulært mammakarcinom afstøder maligne celler, som er mindre end mesotelcellerne. Den karakteristiske lejringsform for denne type er Indian file, hvor cellerne ligger tilnærmelsesvis på række og støder tæt op til hinanden. Histologisk ses de karakteristiske rækker af små maligne celler imellem bindevævslagene ved infiltrerende lobulært karcinom. Kernerne er også små og upåfaldende med relativt lyst kromatin sammenlignet med celler fra det duktale karcinom. Cytoplasmaet kan indeholde karakteristiske intracytoplasmatiske inklusioner med en central, mørk sliminklusion ("bull's eye" dvs. som en skydeskive), som farves positiv med slimfarvning (Figur 13).



Figur 13. Mucicarmin. Maligne tumorceller fra et lobulært mammakarcinom med intracytoplasmatiske inklusioner.

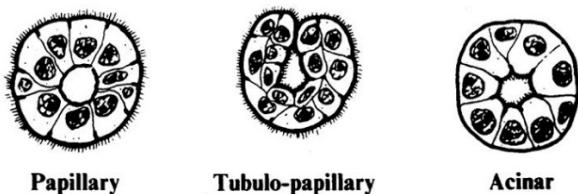
Hyppigste metastaser fra mammacancer		
	Duktalt karcinom	Lobulært karcinom
Lejring	Enkeltvis Grupper med kirtel/boldformationer	Rækker – indian file
Cellestørrelse	Store afrundede celler større end mesotelceller	Små afrundede celler Mindre end mesotelceller
Kerner	Store og uregelmæssige Hyperkromatiske Excentrisk placeret Størrelsevarierede makronukleoler	Små Let hyperkromatiske Ingen nukleoler Signetring kerner
Cytoplasma	Slimvakuoler	Intracytoplasmatiske sliminklusioner

Lungecancer

Lungekarcinomer er den hyppigste årsag til pleuradannelse ved malign sygdom hos mænd. Spredningen sker ved blokering af de hilære lymfeknuder eller ved direkte indvækst i pleura. Det begynder som regel som et transsudat og bliver efterhånden til et ekssudat pga. en inflammatorisk reaktion eller tilstedeværelsen af maligne tumorceller. Lungekarcinomer inddeltes generelt i småcellet lungecancer (13 % i 2018) og ikke-småcellet lungecancer (74 % i 2018), som omfatter alle andre typer end de neuroendokrine. De hyppigste bronkogene癌typer i lungerne er adenokarcinom, planocellulært karcinom og småcellet karcinom. De øvrige histologiske typer er beskrevet i specialliteraturen.

Adenokarcinom

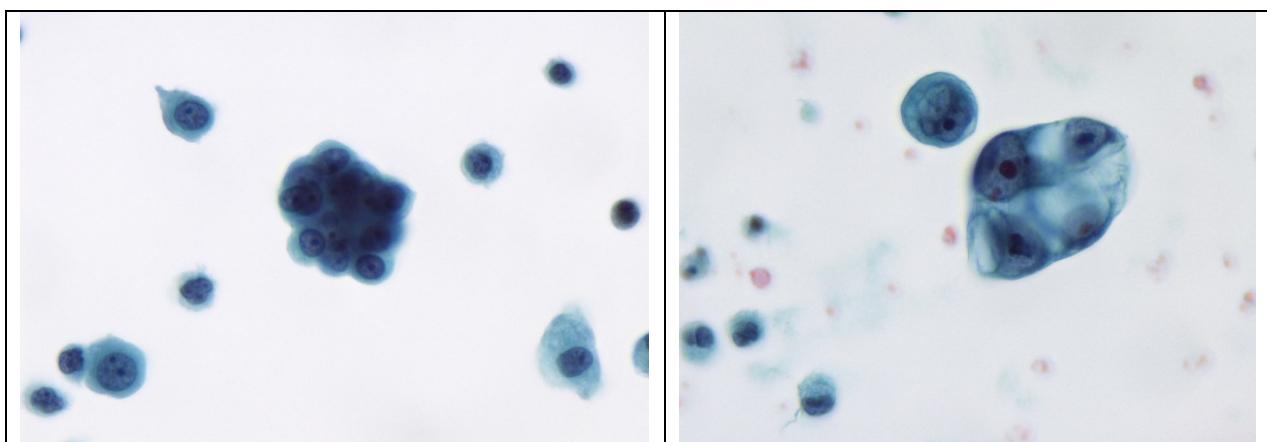
Det brokogene adenokarcinom er langt den hyppigste type af lungekarcinomer, der ses i serøse væsker. Måske skyldes det primær tumors perifere lokalisation. Cellerne fra et bronkogent adenokarcinom ses hyppigt lejret i tredimensionale, glandulære syncytier (acinære, pseudopapillære, tubulære eller som cellebolde) (Figur 14). Ved lavt differentierede tumorer aftager de karakteristiske morfologiske kendeteogn ved adenokarcinom og kohæsionen mellem celler bliver nedsat. Enkeltliggende maligne tumorceller vil derfor dominere cellebilledet. Cellerne vil overvejende ligge enkeltvis i serøse væsker. Enkeltejrede celler er mere afrundede og ovale og sjældent cylindroide.



Figur 14. Eksempler på glandulære (kirtelformede) strukturer: **Papillær** med mikrovilli på overfladen, **tubulo-papillær** med mikrovilli på både ydre og indre overfladen og **acinar** med mikrovilli i lumen. Ref.: Koss LG m.fl. Advances in clinical cytology vol. 2 New York, Masson 1984.

Kernerne er generelt forstørrede med uregelmæssig kernemembran og der ses forøget K/C ratio. Kromatinet kan variere fra fint til groft granuleret, men er sjældent så hyperkromatiske, som det ses ved planocellulært eller småcellet karcinom. Det er karakteristisk, at næsten alle kerner indeholder én central makronukleole (Figur 15). Der kan dog også ses multiple nukleoler.

Cytoplasmaet er oftest basofilt og homogent eller med sekretholdige vakuoler, som kan variere i størrelse. Mikrovilli kan forekomme (Se forsidebilledet). Ved autolyse kan cytoplasmaet optræde eosinofilt og med utydelige cellegrænser.



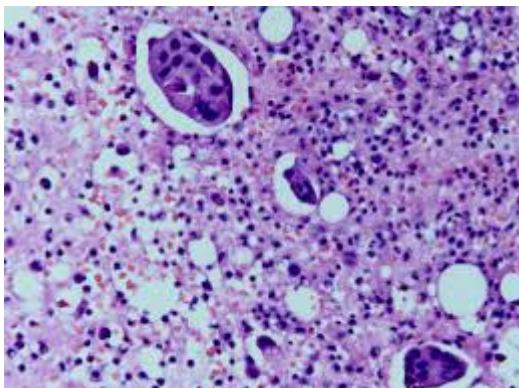
Figur 15. PAP. Til venstre ses en gruppe reaktive mesotelceller. Til højre ses maligne tumorceller fra et metastaserende højt differentieret bronkogent adenokarcinom.

Planocellulært karcinom

Planocellulært lungekarcinom vokser langsomt og metastaserer sent til de hilære lymfeknuder. Disse ses derfor sjældent i serøse væsker, men de højt differentierede tumorceller har til gengæld et karakteristisk udseende. Denne type ses oftest hos ældre, mandlige storrygere med emfysem. Det er det ikke-keratiniserende, planocellulære karcinom, som kan give diagnostiske overvejelser, da det kan være vanskeligt at typebestemme lavt differentierede tumorer. I disse tilfælde kan immunkemiske analyser hjælpe med at bestemme tumortypen.

Højt differentieret, planocellulært karcinom er karakteriseret ved keratinisering, der ses som abnorme celler, enkeltliggende eller i flager, med et eosinofilt, pleomorf og tæt cytoplasma i PAP. I MGG farves keratin med en klar blå farve. Kernerne er størrelsесvarierede og ofte med udalt hyperkromasi eller opake kerner.

Celler, der stammer fra et lavt differentieret planocellulært karcinom, har et basofilt, homogent cytoplasma. Kernen er forstørret og uregelmæssig, med hyperkromatisk og groft granuleret kromatin. Hyperkromasi gør det vanskeligt at se makronukleoler, men de kan forekomme, dog ikke i alle celler som ved adenokarcinom. Cellerne lejrer sig typisk i kernetætte, 3-dimensionale grupper, der mangler glandulære træk (Figur 16).

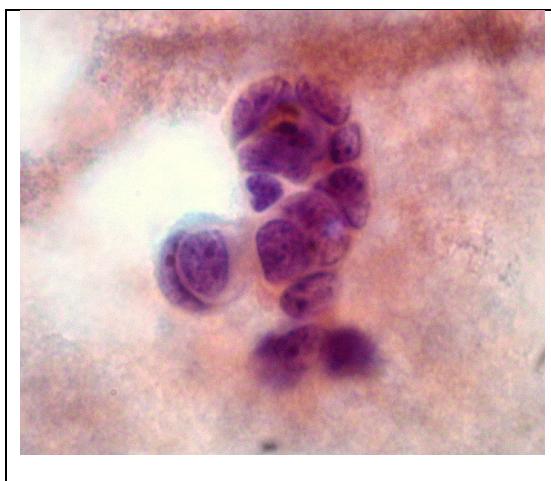


Figur 16. HE. Koagel med øer af maligne tumorceller fra et metastaserende planocellulært karcinom. Ref: twitter.com

Småcellet karcinom

Småcellet lungecancer spredes tidligt til de mediastinale lymfeknuder og involverer hyppigt både pleura og perikardium. De små maligne celler lejrer sig i uorganiserede 2- eller 3-dimensionale cellegrupper. Kernerne er små, 2 til 4 gange størrelsen af en lymfocyt (størst efter luftfiksering i MGG) og hyperkromatiske og tager form efter hinanden (moulding) (Figur 17). Hyperkromasien kan være mindre udtaalt i degenerende tumorceller, som har opholdt sig længere tid i den serøse væske. Cytoplasma er yderst sparsomt. Pga. hyperkromasien ses sjældent nukleoler. Mitoser ses sjældent i cytologisk materiale, men kan ses i koagelmaterialet. Cellerne fra et småcellet karcinom er meget påvirkeligt af fiksering. De skrumper i alkoholfiksering før PAP farvning og flyder ud og bliver større ved luftfiksering før MGG farvning. I koagelsnittet er de maligne celler meget små og skrøbelige – så udtrukne kerner (fehår) ses ofte her. Dette fænomen kan også forekomme i luftfikserede præparater.

Størstedelen af småcellede karcinomer har neuroendokrin hormonproduktion, som fx påvises med antistofferne synaptotofisin og chromogranin. Cellernes proliferationsrate er ofte høj og kan vurderes med antistoffet Ki67.

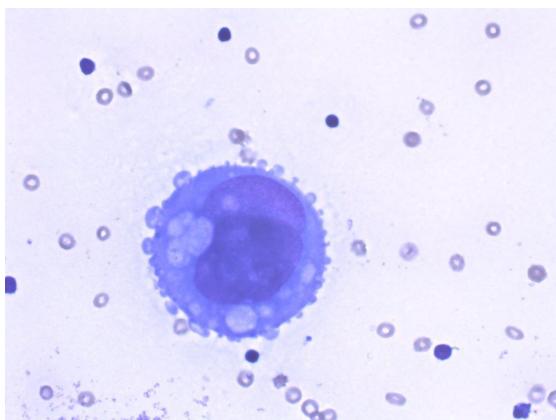


Figur 18. PAP. Maligne celler fra et metastaserende småcellet karcinom. Bemærk de karakteristiske lejringsformer: moulding og omklamring. Ref: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Small_Cell_Carcinoma,_Pleural_Fluid_Cytology.jpg

Morfologiske karakteristika ved de hyppigste metastaser fra lungecancer			
	Adenokarcinom	Planocellulært karcinom (Lavt/højt differentieret)	Småcellet karcinom
Lejring	Glandulære formationer (Papillær,tubulær,acinær) Cellebolde 3-D grupper med kerneoverlap Enkeltlejrede celler ses	Lavt diff.: Uorganiserede grupper Højt diff.: Enkeltliggende celler Celleflager	2-3-dimensinale, uorganiserede grupper Moulding
	Som mesotelceller	Lavt diff.: Som mesotelceller Højt diff.: Varierende	Større end lymfocytter Kernedomineret
Kerner	Forstørrede Uregelmæssig kernemembran Fint til groft granuleret kromatin Forøget K/C ratio Solitære makronukleoler	Lavt diff.: Størrelsesvarierede uregelmæssige Hyperkromatiske Groft granuleret kromatin Makronukleoler kan ses Højt diff.: Størrelsesvarierede Meget hyperkromatiske Opaque og strukturløse	- Runde-kantede - 2-4 gange lymfocyt - Hyperkromatiske - Apoptoser - Makronukleoler meget sjældent
	Basofilt Homogent Størrelsesvariede vakuoler ses Evt. mikrovilli	Lavt diff.: Basofilt homogent Højt diff.: Homogent, orangeofilt	Yderst sparsomt Basofilt

METASTASER TIL PERITONEUM

I peritoneum vil størstedelen af maligne tumorceller stamme fra metastaser fra cancer i gastro-intestinal kanalen (ventrikkel, colon, rectum og pancreas), prostata samt ovarier og endometrium. Alle nævnte cancerformer er adenokarcinomer og har derfor mange cytomorfologiske fællestræk. Særlige karakteristika for nogen af cancerformerne vil blive fremhævet i det nedenstående. Generelt for adenokarcinomer, der metastaserer til de serøse hulheder, fungerer den serøse væske som vækstmedium, hvilket kan ses, ved at kirtelformede strukturer bevares. Kirtelformede strukturer med lumen navngives afhængigt af mikrovillus placering. Papillære formationer har mikrovilli placeret på den ydre overflade, modsat acinære hvor mikrovilli ses luminalt. Ved tubulo-papillære formationer ses mikrovilli på både ydre og indre overflader (Figur 14). Mikrovilli er generelt et benigt træk, men kan i sjældne tilfælde ses ved adenokarcinom (Figur 19).



Figur 19. MGG Gigant tumorcelle med varierende mikrovilli.

Cancer i gastro-intestinalkanalen

Maligne celler fra adenokarcinomer i gastro-intestinal systemet med primært udgangspunkt i ventriklen, colon og rectum ligner hinanden en hel del. Der er generelt tale om relativt store, slimproducerende abnorme celler, som cytomorfologisk kan ligne det før omtalte bronkogene adenokarcinom.

Adenokarcinomer, der udgår fra ventriklen, adskiller sig ofte ved at danne karakteristiske signettingceller, som har samme størrelse som mesotelceller og mindre end adenokarinomsceller fra colon og rectum. Signettingsceller er ofte enkeltliggende afrundede celler, hvor den forstørrede, hyperkromatiske kerne ligger presset ud perifert pga. en stor lys sekretvakuole, som udfylder det meste af cellen, som hullet i en fingerring. Sekretet kan påvises ved slimfarvning f. eks Alcian Blue.

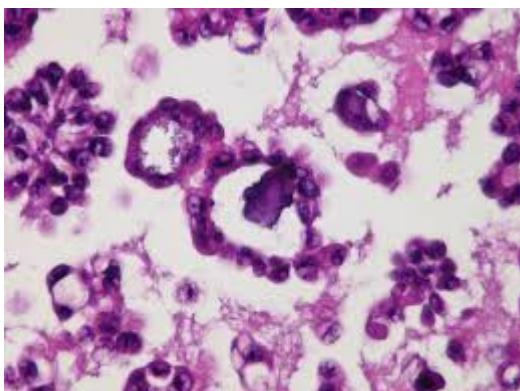
Maligne tumorceller af signettingstypen kan forveksles med makrofager, som almindeligvis er til stede i serøse væsker. Makrofagerne har fint vacuoliseret, lyst cytoplasma, som ofte indeholder fagocyteret materiale og kernen er rund til bønneformet og på størrelse med mesotelcellekernen. Især ved højt differentieret colonkarzinom kan cellerne ses med cylinderform og cigarformede kerner i modsætning til næsten alle andre adenokarcinom metastaser i serøse hulrum.

Makrofager kan dog fagocytere rester af sekretet fra tumorcellerne, hvorved de fremstår positive i slimfarvningen. Reaktionen vil i så fald ses i hele cellen, der også har en normal kerne, og ikke koncentreret i en vakuole. Desuden vil makrofager også kunne identificeres med immunkemiske makrofagmarkører.

Ovariecancer

Ovariecancer er en af de hyppigste sygdomme, der metastaserer til bughulen hos kvinder. Der findes flere varianter fx serøst, mucinøst, endometroidt, clearcelle, udifferentieret karcinom eller blandingsformer.

Mest karakteristisk er den serøse type, der typisk afstøder talrige papillære formationer af store abnorme celler og psammonlegemer kan ses (Figur 20). I sjældne tilfælde kan de maligne celler have lange slanke mikrovilli. Disse karakteristika er ikke organspecifikke, dvs. at andre papillært voksende



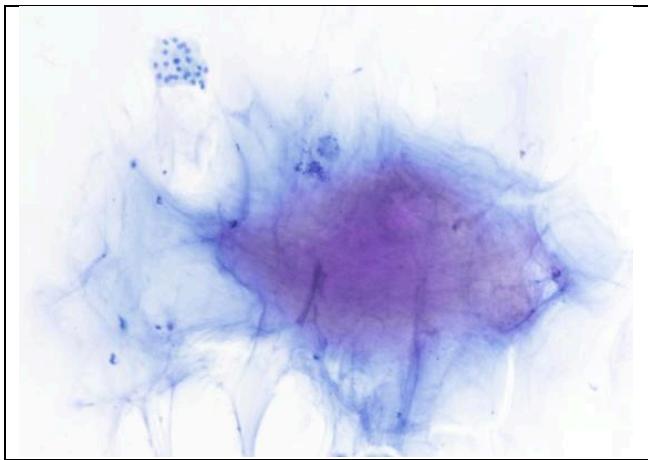
Figur 20. HE. Koagelsnit med glandulære formationer af maligne tumorceller fra et metastaserende serøst cystadenokarcinom. Centralt i billedet ses et psammonlegeme. Ref. flickr.com

karcinomer fra andre organer har samme karakteristika. Derfor kræves immunkemi for at identificere det primære udgangspunkt. Ovariekarcinomer har ofte høj ekspression af CA125, som dog ikke er specifik.

Pseudomyxoma peritonei

Sygdommen er meget sjælden (5-6 nye tilfælde/år i DK) og en langsomt voksende sygdom, men den har et meget karakteristisk cellebillede i ascites. Den starter ofte som en godartet slimproducerende polyp i appendix. Herfra spredes de mucinøse cylinderepitelsceller til peritoneum og slimen ophober sig her. Cellerne kan ad åre udvikle sig til maligne mucinøse adenokarcinomsceller. Symptomerne er fx langsomt øget taljemål og tyngdefornemmelse, mavesmerter, udvikling af brok eller symptomer som appendicitis. Behandlingen er en meget kompliceret operation sammen med lokal kemoterapi.

Cellebilledet er domineret af store slimsøer, der farves blåligt i PAP og violet i MGG. Heri kan man finde langagtige, slimproducerende, benigt udseende cylinderepitelsceller. Man kan også se mere fibroblastlignende spindle cells.



Figur X. PAP. Blålig mucin med spredte benigt udseende mucinproducerende celler. Ref: <https://cytology.ch>

METASTASER TIL PERIKARDIET

Metastaser til perikardiet er langt mere sjældent end metastaser til pleurahulen og bughulen, men væskedannelsen kan få alvorlige følger for patienten. En øget mængde perikardievæske påvirker hjertets funktion og kan derfor hurtigt blive livstruende, hvorfor der kræves hurtig udredning og behandling. De cancerformer, der spredes til perikardiet, adskiller sig ikke væsentligt fra de cancerformer, der allerede er omtalt.

SUPPLERENDE ANALYSER

Immunkemi er et uundværligt redskab til udredning af såvel primære som metastatiske tumorceller og den endelige diagnose baseres på at sammenholde af kliniske oplysninger på patienten, det morfologiske cellebillede og tolkning af immunprofilen.

Antallet af antistoffer stiger i takt med løbende udvikling af nye antistoffer. Flere antistoffer er følsomme overfor antigenernes forbehandling i alkohol, der kan forårsage falsk negative resultater, hvorfor ufikseret materiale bør anvendes til immunkemi. Teknikken kan anvendes på såvel cytologiske udstrygninger og tyndlagspræparerater, som formalinfikseret og paraffinindstøbt celleblokke af restmaterialet. Celleblokken er det foretrukne materiale til immunkemi, fordi forskrifterne er valideret til formalinfikseret og paraffinindstøbt væv samt at histologiske kontroller anvendes til cellekoaglerne. Alternativt skal antistofferne valideres til cytologisk materiale. En anden fordel er, at de samme cellegrupper og formationer vil gå igen i flere på hinanden følgende snit. Herved bliver det mere præcist at aflæse det immunkemiske udtryk fra forskellige immunmarkører. Generelt anvendes der immunpaneler, da ingen markør er tilstrækkelig specifik til at kunne stå alene.

Differentialdiagnoser

Cytomorfologisk kan det være vanskeligt at afgøre, om der er tale om makrofager eller reaktive mesotelceller, da begge typer kan forekomme i stort antal. Det er som regel først de immunhistokemiske markører der afslører, hvilken af celletypene der dominerer. Til gengæld er der vigtige diagnostiske udfordringer i at forsøge at skelne dels mellem reaktive mesotelceller og det sjældne maligne mesoteliom og dels reaktive mesotelceller og metastatisk adenokarcinom. Man kan få mistanken vhja. de cytomorfologiske forskelle, som er beskrevet i det tidligere i detaljer, men det vil være et immunpanel, der kan hjælpe med differentiere mellem disse tilstande. Vil man have mere detaljeret og opdateret viden om immunkemi, henvises til specialliteraturen.

Molekylærbiologiske metoder

Brugen af molekylærbiologiske metoder på de patologiske afdelinger er i rivende udvikling. Både cytologisk og histologisk materiale kan anvendes, idet tumorceller fx i MGG farvede udstrygninger kan skrabels af og bruges til molekylærbiologiske metoder. Materiale fra serøse væske vil som regel kun blive anvendt, hvis der ikke er andet tilgængeligt vævs- eller cellemateriale fra patienten. Der henvises til specialliteratur for yderligere viden.

PAKKEFORLØB

I 2016 udgav Sundhedsstyrelsen et Pakkeforløb for metastaser uden organspecifik kræfttype, der bl.a. omhandler patienter med fund af isolerede maligne tumorceller, men hvor den primære tumors lokalisation ikke er klinisk oplagt. Det kan dreje sig om abnorme celler i en serøs væske, uden at patologisvaret kan stadfæste primærtumors lokalisation. Den patologiske udredning af koagelsnit inkluderer immunkemiske undersøgelser, der målrettes efter køn, lokalitet og det histologiske fund. Hvis primær tumor identificeres, skal patienten henvises til det organspecifikke pakkeforløb.

Peritoneal karcinose med serøst adenokarcinom stammer oftest fra ovarier, sjældnere lunger, bryst eller gastro-intestinalkanalen. Hos kvinder foretages ultralydsundersøgelse (UL) af mammae og mammografi, gynækologiske undersøgelse med transvaginal UL samt palpation og UL af thyreoidea. Ved gastrointestianle symptomer foretages endoskopi af gastrointestinalkanalen. Hos mænd fortages palpation af prostata, måling af prostataspecifikt antigen, palpation af mammae, palpation og UL af thyreoidea,. Ved gastrointestianle symptomer foretages endoskopi af gastrointestinalkanalen. Ved fund af maligne tumorceller i de serøse hulheder henvises patienten til udredning på relevant afdeling.

Peritoneale metastaser fra planocellulært karcinom kan stamme fra genitalierne (penis, vulva, vagina, cervix uteri, urinblære eller anus). Hos begge køn foretages undersøgelse af genitalia externa, cystoskopi og anoskopi. Lavt differentieret karcinom hos mænd med to ud af tre karakteristika: yngre end 55 år, tumor lokaliseret i mediastinum eller forhøjet HCG eller α -fætoprotein undersøges for primær testikelcancer.

Læs mere her:

- F Geneser. Histologi – på molekylærbiologisk grundlag. Munksgaard Danmark. 1.udgave, 2008
- M Fally, S B Reuter, K Ambruster et al. Pleuraeffusion. Dansk Lungemedicinsk Selskab 2017.
- B Shambayati (edi). Cytopathology. Oxford University Press, 2011.
- CWM Bedrossian. Malignant effusions. IGAKU-SHOIN New York, 1994.
- L-C Tao. Cytopathology of malignant effusions. Vol. 6. ASCP theory and Practice of Cytopathology, 1996.
- SZ Ali, ES Cibas. Serous Cavity Fluid and Cerebrospinal Fluid Cytopathology. Springer 2012.
- RM DeMay. The Art and Science of Cytopathology. ASCP 1995
- G Kocjan et al. Diagnostic Cytopathology Essentials. Elsevier 2013.
- Pakkeforløb for metastaser uden organspecifik kræfttype. Sundhedsstyrelsen, 2016.
- LG. Koss, MR Melamed L. Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases. 5. Udgave. Vol. II. Lippincott Williams & Wilkins forlag, 2006.
- SS Sritharan, JL Frandsen, Ø Omland et al. Malignt mesoteliom. Ugeskr Læger 2018;180:V06170439
- WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4. udgave. 2015