

Citopatološka diagnostika raka dojk

Doc. dr. Živa Pohar Marinšek, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za citopatologijo

Izvleček

Citopatologija je diagnostična metoda, s katero postavimo diagnozo na osnovi mikroskopskega pregleda vzorca, ki ga najpogosteje dobimo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo. Metode ne smemo zamenjevati s histopatološkim pregledom debeloigelnne biopsije. Vzorce iz tipnih sprememb odvezamemo prostoročno, iz netipnih sprememb pa s slikovno vodeno biopsijo. Za uspešen odvzem tkiva je potrebna izkušnost in preverjanje ustreznosti vzorca ob bolnici, zato naj bi vzorce iz tipnih sprememb jemali citopatologi. Po potrebi del vzorca že ob odvzemu spravimo za dodatne preiskave. Citopatološka diagnoza sprememb v dojki je odvisna od količine dobljenega vzorca in narave procesa. Zato je lahko specifična ali pa je možno opredeliti le širšo kategorijo patološkega procesa, v katero sodi. Kadar tudi slednje ni mogoče, označimo spremembo kot sumljivo za raka. Obvezni del citopatološke diagnoze sprememb v dojki je mednarodna oznaka kategorije (C1 do C5). Ker imajo različne maligne spremembe podobno morfološko sliko, je za citopatologa pomemben podatek, ali je bila bolnica že zdravljena zaradi drugih rakov. Ob nejasnostih morfološki pregled dopolnimo še z imunocitokemičnim barvanjem. Citopatološki vzorec raka dojk je primeren tudi za opredelitev napovednih dejavnikov poteka bolezni in odgovora na zdravljenje, kot so prisotnost hormonskih receptorjev in status c-erb-B2.

Kaj je citopatologija

Citopatologija, veja patologije, je diagnostična metoda, s katero skušamo opredeliti naravo patološkega procesa z mikroskopskim pregledom celičnega vzorca. Neredko pride v našo ambulanto za odvzem vzorca bolnica z napotnico, s katero želi napotni zdravnik citopatološki odvzem vzorca in histološko preiskavo. Vzorca za citopatološko preiskavo so razmazi odvzetega tkiva. Vzorca za histopatološko preiskavo, ki jih odvezamemo s kirurško biopsijo, so večji od citopatoloških in jih pregledujemo v obliki tkivnih rezin. Zamenjava

obeh metod verjetno nastane zato, ker je najpogostejši način predoperativnega odvzema vzorca za obe metodi odvzem z iglo, v pogovornem jeziku punkcija. Vendar navidezno majhna razlika v premeru igle ene in druge metode pomeni povsem drugačen način pregleda vzorca. Za citopatološko preiskavo odvezamemo vzorec z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo (ABTI), za histopatološko preiskavo pa je treba narediti debeloigeln kirurško biopsijo.

Odvzem vzorca za citopatološko preiskavo

Večina sprememb leži v globini tkiva dojke. Večje spremembe in tiste, ki so blizu površine, so tipne. Iz takih sprememb odvezamemo vzorec z ABTI, ki jo vodimo prostoročno. Vzorec iz sprememb, ki niso tipne in so vidne le s slikovno preiskavo, odvezamemo na podoben način, le da poseg izvajamo pod nadzorom ultrazvoka. Vzorce iz sprememb na koži dojke, običajno v področju bradavice ali areole, odvezamemo s strganjem površine spremembe. Citopatološki vzorec je lahko tudi izcedek iz bradavice. Naredimo razmaz iz kapljice tekočine, ki priteče samostojno, ali po rahlem stisku dojke.

Citopatologi na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) uporabljamo pri ABTI sprememb v dojki igle z zunanjim premerom 0,7 mm in 3 cm dolžine. Izjemoma uporabljamo 5 cm dolge igle pri globoko ležečih spremembah v velikih dojkah. Za primerjavo naj navedem, da imajo igle za debeloigeln biopsijo zunanji premer 2,1 mm in z njimi dobimo stebriček tkiva.

Vzorce iz tipnih sprememb običajno odvezamejo citopatologi, iz netipnih sprememb pa radiologi. Izjemoma lahko vzorce odvezamejo tudi zdravniki drugih specialnosti, ki so za tak poseg usposobljeni. Čeprav je prostoročna ABTI navidezno enostavna, je za uspešen odvzem vzorca potrebna izkušnost. Specializante citopatologije usposabljammo za odvzem vzorcev dva do tri mesece. ABTI izvajajo vsak dan pod nadzorom mentorja. Samostojno lahko jemljejo vzorce šele, ko mentor oceni, da je odstotek uporabnih vzorcev zadovoljiv. Enak način usposabljanja bi moral veljati tudi za zdravnike drugih specialnosti.

Vzorec, ki ga dobimo iz sprememb v dojki, je lahko solidno tkivo ali tekočina. Del solidnega tkiva uporabimo za izdelavo razmaza, preostali del vzorca po potrebi spravimo v tekoči medij za ohranjanje celic, ki ga lahko kasneje uporabimo za dodatne preiskave. Tekoči vzorec centrifugiramo in iz sedimenta naredimo razmaz. Iz tekočega vzorca naredimo direkten razmaz le, ko tekočine ni dovolj za obdelavo s citocentrifugo.

Citopatologi preverjamo ustreznost celičnega vzorca ob bolnici. Del vzorca pobarvamo in pogledamo z mikroskopom. Preverimo, ali vzorec vsebuje

dovolj celic, ali so celice dovolj ohranjene, in skušamo postaviti orientacijsko diagnozo, ki nam je vodilo za ravnanje s preostankom vzorca. Zaradi preverjanja ustreznosti vzorca ob bolnici in pogostejšega izvajanja ABTI imamo citopatologi večji odstotek uporabnih vzorcev v primerjavi z zdravniki drugih specialnosti.

Interpretacija citopatološkega vzorca

Izvid citopatološkega pregleda vzorca iz spremembe v dojki vsebuje mikroskopski opis, diagnozo in diagnostično kategorijo po mednarodni klasifikaciji, zapisano z besedo in številko. Po potrebi zapiše citopatolog v opombi tudi pojasnilo k diagnozi ali priporočilo za nadaljnjo obravnavo bolnice.

Kadar je vzorec reprezentativen, je citopatološka diagnoza lahko specifična, na primer: fibrocistična sprememba, fibroadenom, karcinom dojke. Kadar je vzorec pičel ali če narava spremembe ne omogoča natančne prepoznave patološkega procesa, navedemo v diagnozi le širšo kategorijo, v katero sodi sprememba: benignen proces, karcinom, malignom. Kadar pa tudi biološkega potenciala ni mogoče opredeliti, označimo spremembo kot sumljivo za karcinom ali celo samo sumljivo za malignom.

Diagnostične kategorije citopatološkega izvida označimo z oznakami od C1 do C5. Mednarodna klasifikacija natančno opredeljuje razvrščanje sprememb v posamezne kategorije, ki vsebujejo tudi priporočila za nadaljnjo obravnavo bolnice. C1 označuje neuporaben vzorec, v katerem ni dovolj epiteljskih celic ali so te močno degenerirane, celo nekrotične. Neuporabni so tudi tehnično slabi vzorci, v katerih so celice nepregledne zaradi predebelih razmazov ali so prekrite s krvjo ali ultrazvočnim želejem. Iz takih sprememb je smotno ponovno odvzeti vzorec. S kategorijo C2 označujemo vse nerakaste spremembe, kadar v vzorcih ne vidimo celičnih atipij. Benigne spremembe, ki mestoma izražajo atipijo, označimo s C3. Atipija ni dovolj izražena, da bi vzorec lahko označili kot sumljiv za malignom. Ker pomena atipije ne moremo opredeliti, je v takih primerih potrebna primerjava citopatološkega izvida s slikovno preiskavo in v nekaterih primerih tudi kirurška biopsija s histopatološko preiskavo. V kategorijo C4 uvrščamo spremembe, ki so sumljive za malignom. Lahko so to tehnično slabi vzorci, ki imajo premalo tumorskih celic ali so celice degenerirane. Poleg tega sodijo v to kategorijo vzorci dobro diferenciranih karcinomov, katerih morfološka slika nima dovolj izraženih znakov malignosti za zanesljivo opredelitev. Če je vzorec tehnično slab, je smiselno ponoviti ABTI, če morfološka slika ne dovoljuje diagnoze, ponavljanje ABTI ni indicirano. Ka-

dar morfološka slika ustreza malignomu, označimo vzorec s C5.

Zanesljivost citopatološke diagnoze in njen domet

Citopatološka diagnoza malignega procesa v dojki je v rokah izkušenih citopatologov zelo zanesljiva, na OIL zanesljivost presega 99 %. Vendar vseh rakov dojk iz celičnih vzorcev ni mogoče prepoznati. Nekatere oblike raka dojk nimajo jasno izraženih znakov malignosti in celice v vzorcu so podobne duktalnemu epitelu. Zato je možno, da take vzorce napačno opredelimo kot benigne. Ob neskladju citopatološke diagnoze in slikovne/klinične diagnoze je potrebna histopatološka potrditev.

Poseben primer tumorjev dojke, kjer citopatološka diagnoza ni zanesljiva, so papilarne neoplazme. Večinoma je arhitekturna slika vzorca papilarnih neoplazem prepoznavna, celična morfologija pa ima le redko jasno izražene znake malignosti. Poleg tega je v vzorcih papilomov lahko celična atipija močno izražena in zavajajoča. Zato večino papilarnih karcinomov uvrstimo v kategorijo sumljivo (C4), vse papilarne neoplazme, ki nimajo izražene atipije, pa označimo s kategorijo C3, saj obstoja možnost, da dobro diferenciranega papilarnega karcinoma ne prepoznamo. Histološka opredelitev je v takih primerih nujna.

V citopatologiji ni mogoče razlikovati med posameznimi oblikami karcinoma dojk, kar pa ni pomembno za pričetek kirurškega ali systemskega zdravljenja. Zelo pomembno pa je, da večinoma ne moremo razlikovati med karcinomom dojk in zasevki v dojko. Morfološka slika karcinoma dojk je večinoma enaka slikam številnih adenokarcinomov, ki vzniknejo v drugih organih, lahko je morfološko enak tudi metastazi melanoma ali celo limfomu. Zasevki drugih malignomov v dojko so na srečo izjemno redka prva predstavitev raka pri bolnici. Poleg tega nekatere zasevke lahko prepoznamo s pomočjo imunocitokemičnega barvanja. Zato je pomembno, da lečeči zdravnik citopatologa opozori na druge rake, ki so bili pri bolnici že dokazani in zdravljeni.

Tudi pri benignih spremembah v dojki ni mogoče iz celičnega vzorca vselej postaviti specifične diagnoze. Lipoma, na primer, ni mogoče prepoznati s citopatološko preiskavo, ker je maščevje lipoma povsem enako maščevju dojke. Fibroadenom pa ima večinoma povsem značilno citomorfološko sliko. Možno je tudi, da se morfološka slika fibroadenoma prepleta s sliko fibrocistične spremembe. Kadar specifične diagnoze ne moremo postaviti, zapišemo v diagnozo le »benigen proces« in včasih navedemo tudi diferencialne diagnoze.

Določanje napovednih dejavnikov poteka bolezni in odgovora na zdravljenje

Citopatološki vzorci so primerni tudi za imunocitokemično barvanje in za molekularne preiskave. Na OIL opravljamo imunocitokemično barvanje za dokaz hormonskih receptorjev v vzorcih karcinoma dojke. Naročilo za izvedbo reakcije običajno izda lečeči zdravnik. Kadar bolnica ne pride iz ambulate OIL in citopatolog oceni, da zaradi starosti in slabega splošnega stanja bolnica ne bo operirana, sam odredi določitev hormonskih receptorjev. Na ta način večini bolnic prihranimo ponoven odvzem vzorca. V dvomljivih primerih del vzorca spravimo in v izvid zapišemo, da je mogoče naknadno določiti hormonske receptorje, če bi bilo treba.

Molekularno preiskavo za določitev statusa c-erb-B2 (HER2) tudi lahko opravimo na citopatoloških vzorcih. Izvajajo jo na Oddelku za histologijo OIL, kamor citopatologi predamo del vzorca, vselej samo po naročilu lečečega zdravnika.

Izdaja izvida in naročanje bolnic

Oddelek za citopatologijo pošilja izvide zdravnikom, ki so izdali napotnico za odvzem vzorca. Bolnice, pri katerih odkrijemo rak dojke in so napotene iz ambulante zunaj OIL, naročimo za prvi pregled v triažni ambulanti OIL, ne glede na starost in splošno stanje, če imajo ustrezno napotnico. Naročimo lahko le bolnice, ki imajo napotnico veljavno za najmanj mesec dni in na katerih je označena rubrika pooblastila za zdravljenje. Bolnici povemo, da bo na dom dobila obvestilo, kdaj je naročena in pri katerem zdravniku. Povemo ji tudi, da bo izvid dobil zdravnik, ki jo je napotil, in da se mora pri njem oglasiti približno teden dni po odvzemu vzorca. Bolnici diagnoze ne povemo.

Neredko pridejo na odvzem vzorca bolnice, pri katerih sprememba ni tipna, vendar imajo s seboj izvid ultrazvočne preiskave, na kateri je sprememba opisana. Take bolnice napotimo na Oddelek za radiologijo OIL, da se naročijo za slikovno vodeno ABTI.

Literatura

1. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojke, Onkološki inštitut, 2014: i.si/fileadmin/_migrated/content_uploads/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2014.pdf
2. Pohar Marinšek Ž: Indikacije za napotitev na citopatološko preiskavo in

interpretacija citoloških izvidov za družinskega zdravnika. V: kakovostna obravnava bolnika v družinski medicini. Zbornik predavanj, 37. Srečanje delovnih skupin 2011: 90-94.

3. Strojjan Fležar M.: Rak dojke : Značilnosti, ki jih lahko opredelimo iz vzorca aspiracijske biopsije s tanko iglo. Medicinski razgledi 2004: 43(3), 279-287.
4. Us Krašovec M, Pogačnik A: Kaj je patološki izcedek iz dojke? Kaj naj ob tem simptomu storimo? Onkologija 1997: 1 (1), 25-26.