

# Citopatološka diagnostika patoloških sprememb v dojki

Izr. prof. dr. Veronika Kloboves Prevodnik, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za citopatologijo

---

## Povzetek

Citopatološka preiskava je ekonomična, hitra in zanesljiva diagnostična metoda za opredelitev bolezenskih sprememb v dojki. Vzorce za preiskavo pridobimo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo (ABTI), skarifikatom ali brisom. Diagnozo večinoma postavimo s pregledom vzorcev s svetlobnim mikroskopom. V zapletenih primerih in za določitev napovednih dejavnikov, ki so pomembni za načrtovanje zdravljenja, uporabljamo tudi dodatne metode, predvsem imunocitokemične reakcije za določitev statusa hormonskih receptorjev in fluorescentno hibridizacijo *in situ* (FISH) za določitev pomnožitve onkogenega HER2.

## Uvod

Citopatološko preiskavo dojke uporabljamo za opredelitev neneoplastičnih in neoplastičnih procesov. Klinično se običajno kažejo kot zatrdline v dojki. Večina zatrdlin nastane zaradi cist in drugih fibrocističnih sprememb, vnetij ter benignih neoplazem, kot sta fibroadenom in papilom. Le manjši del zatrdlin nastane zaradi malignih neoplazem, ki so večinoma epitelijskega izvora (žlezni rak dojke). Z neoplazmami, ki vzniknejo iz maščobnega, vezivnega in žilnega tkiva dojke, se redko srečamo (lipom, filodni tumor, fibromiksosarkom, liposarkom, angiosarkom ...). Zatrdline v dojki lahko nastanejo tudi zaradi zasevkov različnih karcinomov, melanoma, levkemij in primarnih ali sekundarnih limfomov (1).

Bolezenske spremembe v dojki glede na klinično sliko razdelimo na tipne in netipne spremembe. Spremljajo jih lahko tudi drugi klinični znaki, kot so bolečina, izcedek iz prsne bradavice, pordelost kože, pomarančna koža, uvlečenost kože nad tumorjem ali uvlečena prsna bradavica. Večina tipnih sprememb je benignih in zdravljenje ni potrebno. Po ocenah je le 10 % tipnih sprememb malignih, ostalo pa so fibrocistične spremembe in benigne neoplazme ali pa celo normalno tkivo dojke. Zato za diagnostiko tipnih sprememb potrebujemo ekonomično, hitro in

zanesljivo diagnostično metodo, ki je neobremenjujoča in prijazna do bolnikov, kar aspiracijska biopsija s tanko iglo (ABTI) nedvomno je. Kljub nekaterim omejitvam in razvoju sodobnih slikovnih in bioptičnih tehnik je ABTI še vedno varna in zanesljiva diagnostična metoda, če jo uporabljamo v okviru trojnega diagnostičnega pristopa, ki temelji na rezultatih kliničnega pregleda, slikovne diagnostike in mikroskopske analize citološkega vzorca (2).

### **Odvzem vzorca za citopatološko preiskavo**

ABTI je poseg, kjer s tanko iglo premera 0,7 mm (22 G), ki je vpeta v 10-ml brizgo, posesamo (aspiriramo) celice iz bolezenskih sprememb v dojki. Iz tako dobljenega vzorca naredimo razmaze na objektna stekla za pregled vzorca s svetlobnim mikroskopom. Iz ostanka vzorca lahko po potrebi naredimo suspenzijo celic za dodatne imunofenotipske in molekularnogenetske preiskave. Ostanek vzorca lahko pošljemo tudi na dodatne mikrobiološke preiskave. ABTI uporabljamo predvsem za opredelitev tipnih sprememb. Za netipne spremembe največ uporabljamo ABTI, ki jo napravimo pod kontrolo ultrazvoka (UZ). Zdravstvenih zapletov po opravljeni ABTI praviloma ni ali pa so blagi in prehodni (krvavitev v podkožje, izjemoma vnetje). Resni zapleti so redki (huda bolečina, poškodba zaradi padca ob kolapsu, pnevmotoraks). Poseg je praviloma neboleč, podobno kot odvzem venske krvi, zato anestezija ni potrebna. Izvajamo ga ambulantno. Večinoma diagnozo postavimo v 24 urah, po potrebi pa tudi prej. Z ABTI hitro in zanesljivo opredelimo večino tipnih bolezenskih sprememb v dojki (1, 3).

Po podatkih v literaturi sta občutljivost in specifičnost ABTI in debeloigelnih biopsij (DIB) za diagnostiko raka dojk iz tipnih sprememb primerljivi, za netipne spremembe pa so rezultati DIB precej boljši od ABTI. Zato se v svetu in tudi pri nas za diagnostiko tipnih sprememb uporablja ABTI, za diagnostiko netipnih sprememb pa DIB (3–5).

Vzorcev vseh bolezenskih sprememb v dojki ne moremo pridobiti z ABTI. Zato za kožne spremembe uporabljamo tehniko skarifikata in za izcedke bris. Skarifikat je poseg, kjer z iglo postrgamo celice s površine spremembe na koži dojke. Poseg največ uporabljamo za opredelitev erozij, razjed in ekcematoidnih sprememb na prsni bradavici, ki nastanejo zaradi Pagetove bolezni, adenoma prsne bradavice ali vnetnih sprememb. Z mikroskopskim pregledom vzorca skarifikata zanesljivo diagnosticiramo neoplastične spremembe, vendar razlikovanje med Pagetovo boleznijo in adenomom prsne bradavice zaradi podob-

nosti v mikroskopski, morfološki sliki ni vedno možna (1). Bris je poseg, kjer na objektno steklo ujamemo kapljico izcedka, ki se na prsni bradavici pojavi spontano ali zaradi masaže dojke in stiskanja prsne bradavice. Iz kapljice, ki smo jo ujeli na objektno steklo, naredimo tanek enoslojni razmaz za pregled s svetlobnim mikroskopom. Odvzem brisa z vahirano palčko ni indiciran, ker se celice med nanašanjem na steklo izgubijo. Diagnostična vrednost pregleda izcedka je majhna, ker izcedek najpogosteje nastane zaradi fizioloških sprememb, kot so menstruacija, nosečnost ali dojenje. Zelo poredko je znak bolezenskih sprememb. Najpogosteje nastane zaradi intraduktalnih papilomov in fibrocističnih sprememb. Izcedek ima le 10 % bolnic z rakom dojke (6).

### **Zanesljivost citopatološke diagnostike raka dojke in domet preiskave**

Občutljivost in specifičnost citopatološke preiskave za odkrivanje raka dojke iz tipnih sprememb je 77- do 97-% oziroma 92- do 99-% (4–5). Na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OI) imamo s citopatološko preiskavo raka dojke dolgoletne izkušnje. Z vsakodnevnimi posveti, diskusijo o sumljivih in pozitivnih primerih na večglavem diskusijskem mikroskopu in korelacijo rezultatov s histološko preiskavo zagotavljamo visoko zanesljivost citopatološke diagnostike raka dojke (pozitivna napovedna vrednost je več kot 99-%). Občutljivost in specifičnost citopatološke preiskave sta odvisni predvsem od izkušenosti zdravnika, ki ABTI opravi, in izkušenosti patologa, ki pregleda vzorce. Rezultati so najboljši, če vzorce za citopatološko preiskavo odvzame in interpretira patolog, ki je specializiran za delo na področju citopatologije dojke. Prednost takega načina dela je, da patolog po opravljeni ABTI ob bolniku s svetlobnim mikroskopom preveri ustreznost vzorca za citopatološko preiskavo (ROSE angl. rapid on site evaluation), po potrebi ABTI ponovi, odvzame material za dodatne preiskave ali za določitev napovednih dejavnikov, ki so pomembni za načrtovanje zdravljenja (2). Tak način dela zmanjša delež nediagnosticskih vzorcev in omogoča optimalno pripravo vzorcev za pregled s svetlobnim mikroskopom in dodatne imunofenotipske in molekularne preiskave.

S citopatološko preiskavo zanesljivo opredelimo večino tipnih sprememb, ki nastanejo zaradi vnetij, maščobne nekroze, duktalnih ektazij, fibrocističnih sprememb, benignih neoplazem (fibroadenom, papilom, mioepiteliom, lipom) ter primarnih in sekundarnih malignih neoplazem (Tabela 1). Za neoplazme lahko večinoma določimo izvor (epitelijske, mehkotkivne in hematolimfoidne neoplazme) in biološki potencial (benigno, maligno). Glavna

omejitev preiskave je, da razlikovanje med *in situ* in invazivnim rakom ter različnimi histološkimi tipi rakov ni možno. Prav tako za večino benignih lezij specifična diagnoza ni možna (1). Čeprav je ABTI diagnostična metoda, ima pri izpraznitvenih punkcijah enostavnih in vnetnih cist tudi terapevtski pomen, ker bolečina, napetost in neprijeten občutek izginejo.

## **Interpretacija citopatoloških vzorcev**

Za opredelitev bolezenskih procesov v dojki običajno zadostuje mikroskopski pregled celičnih vzorcev, ki so pobarvani po Giemsi in Papanicolaou. Pri sumu na zasevke karcinomov iz drugih organov, hematolimfoidne neoplazme, melanom ali sarkom pa so za zanesljivo diagnozo potrebne dodatne metode. Največ uporabljamo imunocitokemične reakcije za opredelitev izvora maligne neoplazme in imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom v diagnostiki limfomov in levkemij. Z dodatnimi metodami določimo tudi napovedne dejavnike, ki so pomembni za načrtovanje zdravljenja. Estrogenske in progesteronske receptorje določimo z imunocitokemičnimi reakcijami, pomnožitev onkogene HER2 pa z metodo fluorescenčne hibridizacije *in situ* (FISH). Vzorci, ki jih pridobimo z ABTI, so primerni tudi za druge molekularnogenetske preiskave, med drugim tudi multigenetsko testiranje, ki se v zadnjem času hitro razvija in prihaja v redno diagnostiko.

## **Citopatološke ocene in izvid**

V svetu in tudi pri nas se za poročanje o rezultatih citopatološke preiskave dojke uporablja standardiziran sistem, kjer opisne ocene razdelimo v kategorije od C1 do C5 (1, 3, 7). Kategorija C1 pomeni neuporabno – material ni diagnostičen, kategorija C2 negativno, kategorija C3 negativno z atipijo epitela, kategorija C4 sumljivo – najverjetneje maligno in kategorija C5 maligno (tabela 1). Vzorec je neuporaben (C1), če vsebuje manj kot 6 skupin dobro ohranjenih duktalnih celic (1, 3). Slabo tipne spremembe, ki jih z ABTI ne zadenemo, hemoragični, nekrotični ali cistično degenerirani tumorji, tumorji z obilno vezivno stromo in maloštevilnimi neoplastičnimi celicami so najpogostejši razlogi za neuporabne vzorce. Po podatkih v literaturi se v diagnostični kategoriji (C1) skriva do 27 % malignih neoplazem (4), zato je v teh primerih nujna ponovna ABTI (3, 4). Negativno (C2) uporabljamo za benigne procese in tumorje (tabela1). Če je le mogoče, postavimo specifično diagnozo. Negativno z atipijo epitela (C3) je diagnostična kategorija, ki jo uporabljamo takrat, ko v citoloških vzorcih najdemo blago

celično in jedrno atipijo, ki je verjetno neneoplastična ali pa gre za papilarno proliferacijo duktalnih celic ali papilom. V teh primerih so potrebne nadaljnje diagnostične preiskave (mamografija, UZ), morebitna ponovna ABTI, DIB ali kirurška biopsija (3). Diagnostično kategorijo suspektno – najverjetneje maligno (C4) uporabljamo, ko so v vzorcu maloštevilne, najverjetneje maligne celice. Ker obstaja velika verjetnost, da smo tumor pri ABTI slabo zadeli, je indicirana ponovna ABTI. Kategorijo suspektno uporabljamo tudi, ko so v vzorcu številne skupine celic, ki imajo znake malignosti slabo izražene, ali pri papilarnih neoplazmah, ker v citopatologiji ne obstajajo jasni kriteriji za razlikovanje papiloma od dobro diferenciranega papilarnega karcinoma. V teh primerih ponovna ABTI ni indicirana, ker dokončna diagnoza iz citološkega vzorca ni možna. Treba je napraviti DIB ali kirurško biopsijo (3). Diagnostična kategorija maligno (C5) je rezervirana le za primere, kjer so izpolnjeni vsi diagnostični kriteriji za postavitve diagnoze raka dojke ali druge maligne neoplazme. Diagnoza je zanesljiva, indicirana je obravnava in zdravljenje v skladu s smernicami (3).

*Tabela 1. Razvrstitev opisnih citopatoloških ocen v kategorije C1–C5.*

Kategorije	Citopatološke ocene
C1 – neuporabno – material ni diagnostičen	manj kot 6 skupin dobro ohranjenih duktalnih celic
C2 – negativno	vnetje, absces, duktalna ektazija, maščobna nekroza, cista, fibrocistične spremembe, fibroadenom, hamartom, mioepiteliom, lipom
C3 – negativno z atipijo epitela	celična in jedrna atipija, papilarna proliferacija, papilom
C4 – suspektno – najverjetneje maligno	papilarne neoplazme, sumljive celice za karcinom, filoidni tumor, limfom, levkemija, sarkom, melanom ...
C5 – maligno	karcinom, limfom, sarkom, melanom ...

## Napovedni dejavniki

Z ABTI pridobimo svež, nefiksiran vzorec, ki je primeren za vse vrste imunofenotipskih in molekularnih preiskav, ki se uporabljajo tudi v histologiji. Na Oddelku za citopatologijo OI imamo z določanjem estrogenskih in progesteronskih receptorjev na citoloških vzorcih dolgoletne izkušnje. Rezultati na citoloških vzorcih so povsem skladni z rezultati na histoloških vzorcih. Pripnavljamo tudi vzorce za določitev pomnožitve onkogenega HER2 z metodo FISH,

ki jo naredijo na Oddelku za patologijo OI. V primarni diagnostiki raka dojke se hormonski receptorji in status onkogenega HER2 določajo na bioptičnih vzorcih tumorja dojke s histološko preiskavo. Na citoloških vzorcih jih naredimo le izjemoma, kadar tkiva za histološko preiskavo ni možno pridobiti ali če se pri starejših, oslabeledih bolnicah odločimo le za hormonsko zdravljenje (3). Pri ponovitvi raka dojke je hormonske receptorje in status onkogenega HER2 treba ponovno določiti, ker je izražanje hormonskih receptorjev lahko drugačno kot v primarnem tumorju. Tudi status onkogenega HER2 je ob ponovitvi bolezni lahko drugačen kot v primarnem tumorju (8). Določamo jih na citoloških vzorcih, ker je odvzem vzorca z ABTI v primerjavi z DIB in kirurško biopsijo manj invaziven poseg, ki bolnika manj obremeni, resni zapleti posega pa so izjemno redki.

### **Druge indikacije za citopatološko preiskavo pri bolnicah z rakom dojke**

Citopatološko preiskavo ne uporabljamo le v primarni diagnostiki tipnih sprememb v dojki, ampak tudi za oceno razširjenosti raka dojke, napoved uspešnosti zdravljenja in potrditev ponovitve maligne bolezni. Ocena razširjenosti raka dojke je odločilna za načrtovanje specifičnega onkološkega zdravljenja. Zasevke raka v pazdušne bezgavke lahko diagnosticiramo s prostoročno ali UZ-vodeno ABTI pred operacijo ali s pregledom odtisa prve drenažne bezgavke med operacijo. Ob pozitivnem izvidu bo kirurg med operacijo raka dojke odstranil tudi pazdušne bezgavke (5). Ob sumu na progres bolezni med zdravljenjem lahko z ABTI preverimo, ali se je tumor povečal zaradi tumorske rasti, nekroze, vnetja ali krvavitve. Pri sumu na ponovitev raka dojke s citopatološko preiskavo potrdimo ali ovržemo klinični sum na ponovitev bolezni in določimo napovedne dejavnike (3).

### **Napotitev na citopatološko preiskavo**

Bolnice s tipnimi spremembami v dojki napotimo na ABTI v najbližjo citološko ambulanto, kjer bo izkušen citopatolog odvzel vzorec za citopatološko preiskavo. Takoj po posegu bo preveril ustreznost vzorca za citopatološko preiskavo, poseg po potrebi ponovil in odvzel material za dodatne imunofenotipske in molekularne preiskave. V Sloveniji največ ABTI tipnih sprememb v dojki naredimo v citološki ambulanti na OI. Za punkcijo se je treba naročiti po telefonu (01 5879 080) vsak delovni dan med 10.00 in 12.00. Čakalna doba na poseg je do 3 delovne dni, izjemoma kašen dan več. Zato je treba bolnici izdati napotnico s stopnjo nujnosti zelo hitro. V ambulanti za citološke punkcije

UZ-vodenih punkcij ne opravljamo, zato je pri napotitvi bolnic treba paziti, da je napotitev pravilna. UZ-vodene punkcije izvajajo na zato usposobljenih oddelkih za radiologijo. Bolnice se morajo za UZ-vodeno punkcijo naročiti na Oddelku za radiologijo.

## Literatura

1. Tse G, Hoon Tan P, Schmitt F. Fine Needle aspiration of the breast. Atlas of cyto-histologic correlation. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2013.
2. Kocjan G, Bourgain C, Fassina A, Hagmar B, Herbert A, Kapila K, Kardun-Skelin I, Kloboves-Prevodnik V, Kirshnamurthy S, Koutselini HMAjak B, Onal B, Pohar-Marinsek Z, Shabalova I, Smith J, Tani E, Vielh P, Wiener H, Schenk U, Schmitt F. The role of breast FNAC in diagnosis and clinical management: a survey of current practice. *Cytopathology* 2008; 19(5): 271-8.
3. Perhavec A, Gazić B, Vidergar B, Matos E, Žgajnar J, Hertl K, Hočevar M, Krajc M, Bešič N, Borštnar S, Paulin Košir S, Marinko T, Klopčič U. Smerne diagnostike in zdravljenja raka dojk. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2017 (<http://www.onko-i.si>).
4. Yu JH, Wei W, Liu JL. Diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy of breast mass: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2012; 12:41.
5. Wang M, He X, Chang Y, Sun G, Thabane L. A sensitivity and specificity comparison of fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in evaluation of suspicious breast lesions: A systematic review and meta-analysis. *The breast* 2017; 31: 157-166.
6. Us-Krašovec M, Pogačnik A. Kaj je patološki izcedek iz dojke? Kaj naj s tem simptomom storimo? *Onkologija* 1997; 1 (1); 25-26.
7. Field AS, Raymond WA, Rickard M, Arnold L, Brachtel EF, Chaiwun B, Chen L, Di Bonito L, Kurtycz DFI, Lee AHS, Lim E, Ljung BM, Michelow P, Osamura RY, Pinamonti M, Sauer T, Segara D, Tse G, Vielh P, Chong PY, Schmitt F. The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine Needle Aspiration Breast Cytopathology. *Acta Cytol* 2019; 63(4): 257-73.
8. Rossi S, Basso M, Strippoli A, Dadduzio V, Cerchiaro E, Barile R, D'Argento E, Cassano A, Schinzari G, Barone C. Hormone Receptor Status and HER2 Expression in Primary Breast Cancer Compared With Synchronous Axillary Metastases or Recurrent Metastatic Disease. *Clin Breast Cancer* 2015; 15 (5): 307-12.