

MORFOLOŠKE ZNAČILNOSTI KARCINOMA DOJKE V VZORCIH ASPIRACIJSKE BIOPSIJE

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BREAST CANCER IN ASPIRATION BIOPSY SAMPLES

Pogačnik A, Us-Krašovec M

Abstract — In breast cancer, aspiration biopsy is usually able to provide a rich cell specimen. The cells are arranged in groups or dissociated. The cells in some specimens are greatly enlarged, their size varying within a sample and especially between different samples. The nuclei are mostly enlarged, polymorphous, with visible anisonucleosis. In 20% of cases, small regularly shaped nuclei showing no evidence of malignancy can be seen. Most relevant characteristics of carcinoma can be found in chromatin. Nucleoli are sometimes present in the form of macronucleoli, whereas in others they are small or are not present at all. Mitotic figures are present in a low percentage of cases. An analysis of fibroadenomas revealed that also in fibroadenomas a rich cell specimen could be found in approximately 50% of cases. The cells are found in groups and dissociated. In dysplasias the obtained sample is usually not rich with cells; the cells are predominantly arranged in smaller groups and are rarely dissociated. In benign processes, similar nuclear changes, such as enlarged nuclei, anisonucleosis, hyperchromatism and accentuated nucleoli that are usual in carcinomas, can be encountered, though in the former they are less pronounced and are present in a lower percentage of cases.

UDC: 618.19-006.6-076

Key words: breast neoplasms-pathology, biopsy needle

Orig. sci. paper

Radiol lugosl 1989; 23: 267—72

Uvod — Klinična preiskava (inspekcija in palpacija) je najstarejša metoda odkrivanja raka dojke, vendar je nezanesljiva, ker imajo vsi patološki procesi na dojki enak kliničen simptom — tumor. Moderen koncept zdravljenja neoplastičnih obolenj zahteva že pred pričetkom zdravljenja morfološko opredelitev bolezni (1). Kirurška biopsija je sicer najzanesljivejša diagnostična metoda, vendar je ne moremo uporabljati masovno. Zato se je v petdesetih letih v mnogih evropskih onkoloških centrih uveljavila aspiracijska biopsija s tanko iglo (ABTI). Prva sta jo uvedla Franzen in Zajiček iz Stockholma (2). Uporabila sta iglo s premerom 0,7 mm. Aspiracijsko biopsijo sta že leta 1930 opisala Martin in Ellis, vendar sta uporabljala debelejšo iglo (3), kar je bil eden od razlogov, da se njuna metoda ni uveljavila. Prednost ABTI je zlasti v enostavnosti odvzema tkiva za preiskavo, hitra in nezahtevna tehnična obdelava materiala, oprema, ki jo potrebujemo, je minimalna in poceni. Največja prednost ABTI pa je v tem, da omogoča predoperativno morfološko diagnozo. Tako lahko bolnico seznanimo z boleznijo že pred kirurškim posegom, skupaj z njo načrtu-

jemo zdravljenje, obenem pa se izognemo dvostopenjski operaciji (4, 5).

Pri citopatološki preiskavi tumorjev dojke smo omejeni pretežno na morfološke spremembe celic. ABTI karcinoma omogoča v rokah izkušene citologa v približno 80% pravilno diagnozo (6). V 10—15% pa celice karcinoma dojke nimajo v vzorcih ABTI izrazitih morfoloških sprememb. Pri teh bolnicah moramo patološki proces diagnosticirati s kirurško biopsijo (7).

Namen naše naloge je bil, da s študijo morfoloških karakteristik malignih celic karcinomov dojke v vzorcih ABTI poiščemo njihove specifične značilnosti in izoblikujemo občutljivejše diagnostične kriterije. Slednje smo poizkušali ugotoviti s podrobno primerjalno analizo celic karcinoma dojke in fibroadenoma ter benigne displazije, dveh najpogostejših benignih patoloških procesov, ki ju moramo največkrat upoštevati v diferencialni diagnostiki patoloških procesov v dojki.

Gradivo in metode — V retrospektivno raziskavo smo uvrstili 630 bolnic, med njimi 263 s histološko potrjenim karcinomom, 240 s fibroa-

denomom in 127 z displazijami, ki so se v letih 1978—1980 zdravile v Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Pri vseh bolnicah smo pred kirurškim posegom opravili ABTI. Za analizo morfoloških značilnosti karcinoma dojke v vzorcih aspiracijske biopsije smo izbrali primere, pri katerih smo že predoperativno diagnosticirali karcinom, za analizo fibroadenomov in displazij pa primere, pri katerih je preiskava tkivnega vzorca pokazala fibroadenom oziroma displazijo. ABTI smo izvajali z 10 cm veliko brizgalko za enkratno uporabo ter z iglo notranjega premera 0,7 mm in dolžine 3—3,5 cm. Pri delu smo uporabljali tudi držalo za brizgalke znamke CAMECO, ki nam je omogočalo izvajanje aspiracije z eno roko. Pripravljene razmaze smo barvali po metodi Giemsa. vsak celični preparat smo v celoti pregledali pri 200-kratni povečavi, celične detajle pa smo analizirali pri 400-kratni povečavi. Pregledali smo razmaze 263 karcinomov in v vsakem preparatu ugotavljali: število in razporeditev tumorskih celic, velikost in obliko tumorskih celic, količino in strukturo citoplazme, velikost in obliko jeder, razporeditev kromatina, velikost in obliko nukleolov (jedrc), mitoze ter neepiteljske elemente (stromo, kri, prosto maščobo, vnetne elemente, makrofage). Enako smo analizirali 240 fibroadenomov in 127 displazij ter dobljene izsledke primerjali med seboj.

Rezultati — Prva skupina: 263 karcinomov dojke: — V reprezentativnem vzorcu aspiracijske biopsije karcinoma je veliko malignih celic, ki so disociirane ali pa urejene v različno velike skupine (slika 1). Ugotovili smo, da so bile v 123 vzorcih (47 %) samo skupine malignih celic, v 114 vzorcih (43 %) skupine in disociirane celice, v 26 vzorcih (10 %) pa smo našli samo disociirane celice.

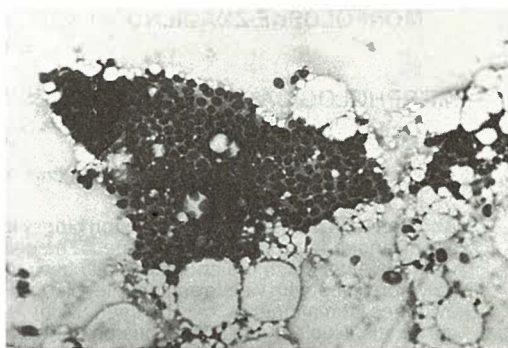
Skupine smo razdelili po obliki in po ureditvi celic v njih na:

— skupine »tridimenzionalnih oblik«, pri katerih so celice naložene druga vrh druge in ležijo v več slojih (slika 1),

— skupine, v katerih so celice razporejene v enem sloju. Povezava med celicami je trdna, vidne so celične meje (slika 2),

— skupine, v katerih celice med seboj nimajo trdnega stika zaradi oslabiljenih kohezijskih sil.

Velikost celic je bilo v vzorcih aspiracijske biopsije pogosto težko ocenjevati, ker je citoplazma največkrat slabo vidna. Jedra so se večinoma zelo razlikovala tako po velikosti kot po obliki. V naši skupini 263 karcinomov dojke smo videli 210 karcinomov (80 %), pri katerih so bila jedra povečana in različno velika. V 53 vzorcih (20 %) so prevladovala majhna jedra, ki niso od-



Slika 1 — Karcinom dojke. Skupina celic »tridimenzionalnih oblik«, v katerih so celice naložene ena vrh druge in so zato slabo pregledne. Aspiracijska biopsija, Giemsa, obj. 20 x.

Fig. 1 — Carcinoma of the breast. Three-dimensional groups of cells which are indistinct due to overlapping. Aspiration biopsy, Giemsa, obj. 20 x.



Slika 2 — Skupina celic žleznega epitela pri karcinomu dojke, kjer so celice razporejene v enem sloju. Ta skupina je podobna krpam celic ravnih robov pri fibroadenomom. Aspiracijska biopsija, Giemsa, obj. 20 x.

Fig. 2 — Carcinoma of the breast. A cluster of malignant epithelial cells resembling monolayered sheet of ductal cells from fibroadenoma. Aspiration biopsy, Giemsa, obj. 20 x.

stopala od velikosti jeder normalnih celic. Podrobna analiza vzorcev z majhnimi jedri pa je pokazala, da tudi v teh primerih lahko vidimo anizonukleozo, ki je sicer manj izražena (39 vzorcev), in polimorfizem jeder (33 vzorcev). Jedra so se pri karcinomu dojke zelo razlikovala tudi po obliki. Jedrna membrana v preparatih, barvanih z Giemso, ni bila vidna.

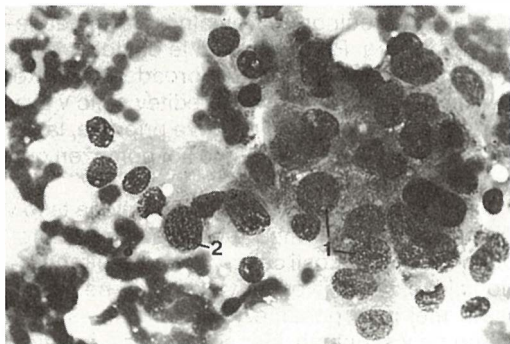
Kromatin je bil v večini malignih celic pomnožen in različno razporejen. V preparatih, barvanih po Giemsi, se je prikazal v treh oblikah:

a) Mrežast kromatin: kromatin je razporejen v obliki drobnih, okroglih zrn (heterokromatin) in kratkih nitk, ki povezujejo zrnca med seboj.

Mrežasto razporeditev kromatina smo videli v pretežnem delu 128 vzorcev (49%), vendar pa smo v istih vzorcih lahko našli tudi posamezne celice z neenakomerno zrnato razporeditvijo kromatina.

b) Enakomerno zrnat kromatin (slika 3); v teh jedrih je kromatin razporejen podobno kot v prvi skupini, le da so zrnca kromatina in nitke med njimi večja in temnejše obarvana. Tako razporeditev kromatina smo videli v 148 vzorcih (56%), večinoma v kombinaciji z jedri, v katerih je bil kromatin neenakomerno razporejen.

c) Grobo zrnat in neenakomerno razporejen kromatin (slika 3). Najpogosteje smo videli v vzorcih grobo zrnato in neenakomerno razporeditev kromatina. Pri tej razporeditvi so zelo povečani in močno obarvani kromocentri, med njimi pa izstopajo veliki svetli predeli. Včasih vidimo v enem predelu jedra zrnčasto strukturo, v drugem predelu pa svetleje obarvano jedro, kromatinska struktura pa je zabrisana. V naši skupini smo videli nepravilno razporejen kromatin v 196 vzorcih (75%).



Slika 3 — Enakomerno zrnat kromatin (1) in grobo zrnat kromatin (2) v vzorcu karcinoma dojke. Aspiracijska biopsija, Giemsa, obj. 45 x.

Fig. 3 — Carcinoma of the breast. Finely granular chromatin pattern (1), and coarse chromatin pattern (2). Aspiration biopsy, Giemsa, obj. 45 x.

V 13 vzorcih (5%) smo ugotovili v jedra vrinjene otočke citoplazme, ki so se v preparatih, barvanih po Giemsi, kazali kot ostro omejeni, blede bazofilni obarvani areali v jedru brez kromatinske strukture.

Mitose najdemo v vzorcih aspiracijske biopsije le redko v analizirani skupini karcinomov smo mitoze našli v 47 vzorcih (18%). Nukleoli se v malignih celicah razlikujejo po obliki, velikosti in številu. Našli smo jih v 178 vzorcih (68%).

Elementi strome. V 60 vzorcih (23%) smo v razmazu našli manjše fragmente strome. V citološkem preparatu so imeli ti fragmenti delno ho-

mogeno, delno nitasto ali neizraziti mreži podobno eosinofilno obarvano strukturo, v kateri so včasih ležala vretenasta jedra.

Kri smo videli v razmazih aspiracijskih biopsij karcinomov v 214 vzorcih (81%). Kapljice proste maščobe smo našli v 90 vzorcih (34%), maligne celice vrinjene med kapljice proste maščobe pa v 52 vzorcih (20%). Limfociti in nevtrofilni granulociti so bili redko prisotni; v naši študijski skupini smo jih zasledili v 38 vzorcih (14%), makrofage pa v 65 vzorcih (25%).

Druga skupina: 240 fibroadenomov: V reprezentativnem vzorcu aspiracijske biopsije intrakanalikularnih fibroadenomov najdemo zelo številne celice. Urejene so v skupine različnih oblik, veliko celic pa je disociiranih. Disociirane celice smo našli v 180 vzorcih (75%), predvsem so bila to gola jedra epiteljskih, mioepiteljskih in vezivnih celic.

V večini vzorcev so bile celice unimorfne, pravilno okroglih in nakazano poligonalnih oblik in so bile enake velikosti. Celične meje so bile na nekaterih mestih jasno vidne, drugod pa nejasne. Jedra v gostih skupinah so bila okroglo-ovalnih oblik, le v 42 vzorcih (17%) smo našli nepravilno oblikovana jedra. V večini vzorcev se jedra po velikosti niso razlikovala; samo v 37 vzorcih (15%) pa smo vendar našli razlike v velikosti jeder. Izrazito, vendar enakomerno povečana jedra smo našli v 25 vzorcih (10%). V jedrih fibroadenomov je količina kromatina izjemoma povečana. V večini, to je v 224 vzorcih (93%), smo našli mrežasto razporeditev kromatina, enakomerno zrnat kromatin v 47 vzorcih (19%) in nepravilno razporejen kromatin v 71 vzorcih (30%).

Mitoz v tej skupini fibroadenomov nismo našli. Nukleole smo opazovali v 40 vzorcih (16%). Nukleoli so bili majhni, svetlo modro obarvani.

Elementi strome. Različno velike elemente strome smo našli v 101 vzorcu (42%), kapljice proste maščobe pa v 40 vzorcih (16%). Včasih so se epiteljske celice vrvale med kapljice proste maščobe, kar smo opazili v 26 vzorcih (11%). Približno polovica vzorcev je vsebovala večjo ali manjšo količino krvi.

Tretja skupina: 127 benignih displazij: Z aspiracijsko biopsijo benigne displazije smo dobili malo ali kvečjemu srednje veliko celic. Razporejene so bile predvsem v skupine, redko smo videli posamezno ležeče celice in gola jedra. Pravladovale so majhne skupine celic nepravilnih oblik in sicer smo jih našli vokrog 70% vzorcev. Le v 9 vzorcih (7%) smo našli velike krpe celic, podobno kot pri fibroadenomom.

Poleg normalnih celic duktalnega epitelija so bile v razmazih prisotne tudi apokrino-metaplastične celice. Disociirane celice so bile v vzorcih benignih displazij zelo redke.

V večini vzorcev so bile celice pravilnih, okroglih in nakazano poligonalnih oblik ter se po velikosti niso razlikovale. Jedra so bila od okroglih do ovalnih oblik, le v 13 vzorcih (10 %) smo našli jedra nepravilnih oblik: anizonukleozo pa smo videli v 15 vzorcih (12 %).

Količina kromatina je bila izjemoma povečana. V 44 vzorcih (35 %) smo poleg mrežaste razporeditve videli tudi enakomerno zrnatno razporeditev kromatina. Nepravilno razporejen kromatin smo našli v 35 vzorcih (27 %).

V večini vzorcev aspiracijskih biopsij benignih displazij v jedrih nismo videli nukleolov. V naši študijski skupini smo jih našli v 18 vzorcih (14 %) in sicer v manjšem delu celične populacije. Po velikosti so bili ti nukleoli majhni, po obliki pa pravilno okroglo oblikovani. Mitoz v naši študijski skupini nismo našli.

Razprava — Celična populacija karcinoma dojke se v vzorcih ABTI lahko zelo razlikuje, vendar večinoma nahajamo pri njej bogat celični vzorec. Tumorjeva zgradba, ki jo tvorijo izrojene epiteljske celice z malo strome, ter zmanjšana kohezivnost med malignimi celicami sta najvažnejša vzroka za veliko število celic v vzorcih. Nasprotno pa pri karcinomi z obilno stromo z aspiracijo dobimo malo celic in običajno v teh primerih karcinomov ne moremo diagnosticirati (8). Bogat celični vzorec ni specifičen le za karcinom; lahko ga dobimo tudi pri fibroadenomom. V pregledni seriji 240 fibroadenomov smo našli pri približno polovici primerov obilo celic v vzorcu aspiracijske biopsije. Pri displazijah je vzorec običajno reven, pri 25 % primerov pa sploh ne dobimo ustreznega materiala za postavitve diagnoze. Izjema so proliferativne displazije, pri katerih dobimo obilo celic, ker sta lahko hiperplastična oba sloja epitelija ali pa so pomnožene epiteljske enote lobulov. To dokazuje, da sama celularnost vzorca ni dovolj značilen znak, ki bi ga lahko uporabili za diagnosticiranje karcinoma.

Vzorec ABTI je običajno sestavljen iz skupin in disociiranih celic. Za karcinom sama velikost skupin pravzaprav ni toliko značilna kot je oblika skupin oz. način razporejanja celic in odnos med celicami v skupinah. Prekrivanje (nalaganje) celic v skupinah trodimenzionalnih oblik je ena najbolj značilnih lastnosti karcinoma v vzorcih ABTI (slika 1). Eden od razlogov za nalaganje celic je morda nebrzdana delitev malignih celic v omejenem prostoru, verjetno zaradi izgube kon-

taktne inhibicije oz. zaradi drugih še nepojasnjenih vzrokov. Pri pregledanih 263 karcinomi smo v 78 % našli tako velike kot tudi majhne skupine z izrazitim nalaganjem jeder. Prekrivanje jeder v skupinah je po naših izkušnjah eden od pomembnejših značilnosti karcinoma, vendar ga opažamo tudi pri benignih procesih, displazijah in fibroadenomih. Razlika med prekrivanjem celic v benignih procesih in v karcinomi je v tem, da je prekrivanje v karcinomi pravilo, pri benignih procesih pa le izjema. V vzorcih aspiracijskih biopsij karcinoma dojke so celice lahko urejene tudi v skupine, v katerih celice med seboj nimajo trdnega stika, verjetno zaradi morfoloških in biokemičnih sprememb. Tudi pri tem parametru so razlike med karcinomi in benignimi procesi samo kvantitativne in ne kvalitativne. Zelo redko vidimo pri karcinomu celice, razporejene v tako imenovano krpo z ravnimi robovi, ki je značilna za fibroadenom.

Disociirane celice najdemo pri karcinomu med različnimi skupinami, v 10 % vzorcev pa smo dobili izključno disociirane celice. Pri fibroadenomih je zelo veliko disociiranih celic, vendar so te večinoma stromalnega in mioepiteljskega izvora. Pri displazijah je odstotek disociiranih celic manjši kot pri fibroadenomih. Ker pa domnevamo, da na razporeditev celic v preparatu vpliva tudi način njegove priprave, lahko upoštevamo disociacijo samo kot pomožen diagnostični parameter.

Velikost celic je pri karcinomu različna tako v enem vzorcu kot med posameznimi vzorci. Ocenjevanje velikosti celic v vzorcu aspiracijske biopsije ni zanesljivo, ker v skupinah ne vidimo ostrih mej med posameznimi celicami, še posebej ne v skupinah, kjer se celice prekrivajo.

Za oceno biološkega potenciala nekega tumorja je zanesljivejša analiza jeder. Praviloma so jedra malignih celic večja od jeder celic, iz katerih se je razvil maligni tumor. Jedra celic karcinoma dojke so lahko nekajkrat večja od jeder normalnih celic, lahko pa so tudi majhna in jih po velikosti komaj ločimo od benignih jeder. V naši študiji smo imeli 53 karcinomov (20 %), v katerih smo našli majhna jedra, po velikosti enaka jedrom benignih celic.

Ta odstotek se ujema s podatki Zajička (9), ki je med invazivnimi duktalnimi karcinomi našel 21 % karcinomov z majhnimi jedri. Karcinomi z majhnimi jedri so od nekdaj vzbujali večjo pozornost, ker jih iz vzorcev aspiracijske biopsije težko pravilno diagnosticiramo. Drobnost celičnih karcinomov so v 70 % primerov vzrok za napačno negativno diagnozo (9).

Iz vzorca aspiracijske biopsije diagnosticiramo več karcinomov, kot bi pričakovali glede na

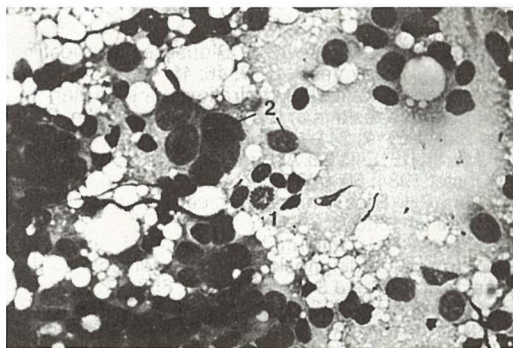
odstotek drobno celičnih karcinomov, ki po velikosti in obliki jeder posnemajo benigne lezije. V diagnostiki namreč ne upoštevamo izolirano le velikost jeder, ampak še druge parametre, kot npr. količino in strukturo kromatina, nukleole in še druge, že opisane parametre.

Najbolj značilna morfološka sprememba, ki jo opazimo pri maligni celici, je količina in struktura kromatina (slika 3). Naša analiza ni kvantitativna, ampak subjektivna primerjava kromatinske strukture med jedri benignih in malignih celic. Pri karcinomu se kromatinska struktura razlikuje v enem in še bolj v različnih vzorcih. V nekaterih jedrih vidimo mrežasto razporeditev, v drugih pa zrnato do grobo zrnato strukturo kromatina. Mrežasta razporeditev je bolj značilna za benigne procese, vendar jo najdemo tudi pri karcinomu. Pogosteje vidimo pri karcinomih zrnato in grobo zrnato strukturo kromatina. Zrnato strukturo najdemo tudi v fibroadenomih (19%), vendar zrnca niso nikoli tako groba kot pri karcinomu. Pri displazijah smo opazovali predvsem mrežasto razporejen kromatin; le v posameznih skupinah je nekoliko bolj zrnat. Pri benignih procesih dojke nikoli ne najdemo grobo zrnate strukture kromatina, ta je značilna le za karcinom.

Pri karcinomih le izjemoma najdemo majhne nukleole, večinoma so izrazito povečani in številnejši. V naši seriji smo jih našli približno v dveh tretjinah vzorcev. Pri fibroadenomih smo našli drobne, pravilno oblikovane nukleole v 16% vzorcev in v 14% displazij. Izrazito povečani in številnejši nukleoli so pri karcinomu dojke absoluten znak malignosti.

V tkivnih rezinah karcinoma dojke je število mitoz eden glavnih prognostičnih faktorjev (10). V vzorcih aspiracijskih biopsij, barvanih po metodi Giemsa, zelo redko vidimo mitoze. Zanesljivih podatkov o številu mitoz v vzorcih aspiracijskih biopsij nimamo. V naši skupini smo jih videli le pri 18%. Pri fibroadenomih in displazijah v naši skupini sicer nismo videli mitoz, vendar pa iz izkušenj vemo, da jih lahko najdemo tudi v vzorcih benignih procesov (slika 4). Zato menimo, da mitoze v vzorcih aspiracijskih biopsij procesov v dojki niso pomembni diagnostični kriterij.

Iz opazovanj s svetlobnim mikroskopom vemo, da se celica odziva na različne dražljaje z nespecifičnimi morfološkimi spremembami. Tudi pri neoplastičnih procesih, tako benignih kot malignih, kjer se spremenijo biološke lastnosti celične populacije, lahko najdemo spremembe, ki so si med seboj podobne. Zato imamo v citodiagnostiki suspektno izvide, ki se jim ne bomo mogli popolnoma izogniti. Z našo analizo



Slika 4 — Mitoza (1) in velike razlike v velikosti jeder (2) v fibroadenomiu. Aspiracijska biopsija, Giemsa, obj. 45x.

Fig. 4 — Fibroadenoma Mitozis (1), anisonucleosis (2). Aspiration biopsy, Giemsa obj. 45x.

smo potrdili že znane ugotovitve, da je tako pri malignih kot pri benignih tumorjih spekter morfoloških sprememb velik. Skrajna konca tega spektra se zelo razlikujeta, vmesne stopnje sprememb pa so si bolj ali manj podobne in se prekrivajo. Kljub temu, da nismo našli za karcinom specifičnih sprememb, nam kombinacija znakov omogoča, da v večini primerov pravilno diagnosticiramo karcinom. Za razlikovanje benignih procesov od malignih je najvažnejša struktura kromatina. Ker so razlike v razporeditvi kromatina majhne, so težje dostopne očesu, zato domnevamo, da bi bilo vredno najti za karcinom značilno razporeditev z računalniško analizo.

Izvleček

Z aspiracijsko biopsijo karcinoma dojke večinoma dobimo bogat celični vzorec. Celice so razporejene v skupine ali pa so disociirane. Celice so v nekaterih vzorcih zelo povečane in se razlikujejo po velikosti v posameznem in še bolj med različnimi vzorci. Jedra so prav tako večinoma povečana, polimorfna, vidna je anizonukleoza. Pri 20% vidimo drobna, pravilno oblikovana jedra, ki ne kažejo znakov malignosti. Najbolj značilni sta za karcinom količina in struktura kromatina. Nukleoli so včasih prisotni kot makronukleoli, včasih pa so drobni ali pa jih sploh ni. Mitoze so v jedrih redko prisotne.

Analiza fibroadenomov je pokazala, da tudi pri njih v približno 50% nahajamo bogat celični vzorec. Celice so razporejene v skupine in so disociirane. Pri displazijah običajno ne vidimo bogatega vzorca, celice pa so razporejene predvsem v manjših skupinah, redko so disociirane. Tudi pri benignih procesih so lahko vidne spremembe na jedrih: povečana jedra, anizonukleoza, hiperkromazija in poudarjeni nukleoli, le da je odstotek teh sprememb majhen in da so manj izražene kot pri karcinomih.

Slovnstvo

1. Golouh R, Us Krašovec M, Biopsijska diagnostika v onkologiji. *Zdrav Vestn* 1977; 46: 45—7.
2. Franzen S, Zajiček J. Aspiration biopsy in diagnosis of palpable lesions of the breast. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1968; 7: 241—62.
3. Martin HE, Ellis EB. Aspiration biopsy. *Surg Gynecol Obstet* 1934; 59: 578—89.
4. Leis PH. Breast niopsy indications and techniques. *Breast* 1980; 6: 2—6.
5. Ulanow RM, Galblum L, Canter JW. Fine needle aspiration in the diagnosis and management of solid breast lesions. *Am J Surg* 1984; 148: 653—7.
6. Us Krašovec M, Golouh R, Lamovec J, Mavec P, Novak J, Pogačnik A. Aspiracijskabiopsija pri tumorjih dojke. Onkološki inštitut, Ljubljana 1980.
7. Wanebo HJ, Feldman PS, Wilhelm MC, Covell JL, Binns RL. Fine needle aspiration cytology in lieu of open biopsy in management of primary breast cancer. *Ann Surg* 1984; 199: 569—79.
8. Schöndorf H. Aspiration cytology of the breast. Saunders, Philadelphia 1978.
9. Zajiček J. Aspiration biopsy cytology. Part I: Cytology of supradiaphragmatic organs. Monographs in clinical cytology. Karger, Basel, 1974: 136—94.
10. Wallgren A, Zajiček J. The prognostic value of the aspiration biopsy smear in mammary carcinoma. *Acta Cytol* 1976; 20: 479—85.

Naslov avtorja: Dr. Ana Pogačnik, dr. med., Onkološki inštitut v Ljubljani, Zaloška 2, 61105 Ljubljana