

Citodiagnostika tumorjev dojke Cytodiagnosis of the breast lesions

Ana Pogačnik

Oddelek za citopatologijo, Onkološki inštitut, Ljubljana

Povzetek: Aspiracijska biopsija s tanko iglo je tehnično nezahtevna, hitra in zanesljiva predoperativna diagnostična metoda lezij v dojki, ki jo lahko izvedemo brez kakršnih koli poprejšnjih priprav. Občutljivost in specifičnost metode sta v rokah izkušenega citopatologa približno 90 odstotni, napovedna veljavnost pozitivnega rezultata pa je okoli 99 %. Napačno pozitivni in tudi napačno negativni rezultati so redki, še posebno v primerih, ko citopatolog sam izvaja aspiracijsko biopsijo in interpretira spremembe.

Ključne besede: dojka; novotvorbe-patologija; citodiagnostika; biopsija aspiracijska

Abstract: Fine needle aspiration biopsy (FNAB) of the breast lesions is a rapid, cost-effective and reliable preoperative diagnostic procedure, which does not require any previous preparatory procedures. In the hands of experienced cytopathologist, the sensitivity and specificity is approximately 90 %, while positive predictive value should be around 99 %. False positive and false negative results are rare; best results are achieved when the cytopathologist himself performs FNAB, prepares the smears, and also interpretes the microscopic findings.

Key words: breast neoplasms-pathology; cytodiagnosis; biopsy, needle

Uvod

Med številnimi patološkimi procesi v dojki, ki se kažejo kot tumorji, je relativno le majhno število karcinomov, zato je aspiracijska biopsija s tanko iglo (ABTI) ena najbolj uporabnih predoperativnih diagnostičnih metod v diferenciaciji tipljivih lezij v dojki. Aspiracijsko biopsijo sta že leta 1930 opisala Martin in Ellis,¹ vendar se njuna metoda ni uveljavila predvsem zaradi tega, ker sta uporabila debelo iglo. Aspiracijsko biopsijo s tanko iglo pa sta v petdesetih letih uvedla Franzen in Zajicek iz Stockholma in tudi prva objavila rezul-

tate svojega dela.² Z uporabo tanke igle se je metoda hitro razširila po onkoloških centrih v Evropi, medtem ko so se v ZDA začeli zanjo navduševati šele v sedemdesetih letih. V začetku je imela metoda precej nasprotnikov, predvsem tistih, ki so dokazovali, da maligne celice pri posegu vnesemo v vbodni kanal ali pa zaidejo v krvne in limfne žile. Študije so dokazale, da je preživetje bolnic, ki so bile pred operacijo punktirane, enako preživetju tistih, ki niso bile punktirane.³

Prednosti ABTI pred kirurško biopsijo so predvsem: preprost način odvzema tkiva za preiskavo, nezahtevna tehnična obdelava materiala ter poceni in minimalna oprema. V številnih centrih je ABTI nadomestila intraoperativno histološko preiskavo.

Zanesljivost citopatološke diagnoze

Zanesljivost citopatološke diagnoze se po podatkih iz literature precej razlikuje. Pri benignih obolenjih se odstotek pravih diagnoz giblje med 50 in 98 %.⁴ Tako velike razlike nastajajo iz naslednjih vzrokov:

- različna tolmačenja uporabnosti vzorcev za preiskavo,
- različna stopnja izkušenosti pri izvajanju ABTI in indikacij za preiskavo,
- različna izkušnost citopatologov.

Nasplošno je pri benignih procesih več tako imenovanih neuporabnih oziroma neuspešnih aspiracijskih biopsij kot pri malignih, kajti pri fibrozni mastopatiji, pri skleroziranem fibroadenom ali pri hipertrofičnem maščobnem tkivu ne moremo pričakovati veliko epitela.⁵

Razlogi za nekonkluzivne diagnoze, kot so "sumljivo za karcinom", so različni:

- v vzorcu so sicer zelo atipične celice, vendar jih je premalo za diagnozo; v tem primeru lahko ABTI ponovimo, ker od vnovične punkcije pričakujemo boljši vzorec in dokončno diagnozo;
- karcinom ima unimorfno citološko sliko, tako da iz vzorca ABTI ne moremo dokončno diferencirati procesa.

Tudi pri benignih procesih lahko vzorec označimo kot "sumljivo za karcinom", zaradi izrazite atipije celic in jeder (povečanje in različna velikost jeder), kar velja zlasti za fibroadenome. Kadarkoli je citopatološki izvid sumljiv, je potrebna kirurška biopsija z intraoperativnim histološkim preverjanjem procesa.^{5,6}

Kljub omejitvam je citodiagnostika v rokah izkušenega citopatologa zanesljiva diagnostična metoda. Napovedna veljavnost pozitivnega izvida je skoraj 100 %, delež napačno pozitivnih izvidov pa ne sme presežati 1 %.⁷⁻¹⁰ Drugačen, lahko tudi večji problem, so napačno negativni izvidi (3 do 5 %). To so primeri, ko na podlagi same morfologije malignih celic ne spoznamo karcinoma in jih zato napačno opredelimo za benigni proces ali pa

pri aspiracijski biopsiji zgrešimo karcinom in aspiriramo celice iz okoliškega normalnega tkiva.¹¹ Po podatkih iz literature je napačno pozitivnih in napačno negativnih izvidov manj v središčih, kjer citopatologi sami izvajajo ABTI, delajo razmaze in diagnosticirajo procese.¹² Mnenja o pomenu napačno negativnih in napačno pozitivnih diagnoz so različna. Pri prvih odložimo zdravljenje in lahko zamudimo ugoden trenutek zdravljenja, pri drugih pa bolnico izpostavimo preveč radikalnemu zdravljenju.

Neizrazita morfološka slika dobro diferenciranih karcinomov je vzpodbudila citopatologe, da so skušali najti bolj zanesljive parametre, kot je subjektivna ocena morfologije celic. Merjenje količine DNA v jedrih se ni moglo uveljaviti v diferenciaciji benignih in malignih procesov, ker ima približno 20 % karcinomov enako količino DNA kot okoliško normalno tkivo.¹³⁻¹⁵ Sedaj uporabljamo meritve DNA predvsem kot prognostični dejavnik in le izjemoma kot pomoč pri diagnozi karcinomov, pri katerih zaradi nejasnih znakov malignosti nismo prepričani o diagnozi.

Zapleti

Z ABTI lahko pozročimo hematoma, kar obravnavamo kot manjši zaplet. Hematomom se izognemo s tem, da takoj po ABTI močno pritiskamo na vbodno mesto in skušamo kompresijo vzdrževati nekaj minut. Resnejši zapleti, kot je pnevmotoraks, so prav tako izjemno redki in lahko nastanejo predvsem pri bolnicah z majhnimi dojkami, ko z iglo nehote pridemo v pleuralni prostor.

Tehnična obdelava

ABTI izvajamo z iglami z zunanjim premerom 0.7 do 0.8 mm (23-22 G) in z 10 ccm brizgalke, ki je vpeta v držalo. Ta nam omogoča, da s prsti ene roke fiksiramo tumor, z drugo roko

pa punktiramo. Material, ki ga dobimo pri aspiraciji, izbrizgamo na objektno stekelce in ga z drugim stekelcem narahlo razmažemo.

Izbira barvanja je odvisna od osebnih izkušenj in navad. Pri nas uporabljamo kot osnovno metodo barvanje po Giemsi, kot dodatno barvanje, če imamo dovolj materiala, pa barvanje po Papanicolaouu. Za barvanje po metodi Giemsa preparate posušimo na zraku, preparate, ki jih bomo barvali po metodi Papanicolaoua, pa fiksiramo v Delauneju. Preparate, posušene na zraku, lahko barvamo takoj ko so suhi ali pa čez nekaj dni, kar nam omogoča, da lahko take preparate pošiljamo v preiskavo, ne da bi se kakovost preparata med pošiljanjem poslabšala.

Če pri ABTI dobimo tekočino, kar se večinoma zgodi pri benignih cističnih spremembah v dojki, to vsebino cetrifugiramo pri 800 g 10 min in iz sedimenta naredimo dva razmaza; enega barvamo po metodi Giemsa, drugega pa po metodi Papanicolaou. Če nimamo možnosti sedimentiranja, pošljemo v preiskavo aspirirano tekočino. Takojšnje razmazovanje tekočine na objektno stekelce ni primerno, ker je v tekočini malo celic, ki pri počasnem sušenju na objektnem stekelcu razpadejo.

Netipljive lezije v dojki

Netipljive lezije v dojki, odkrite z mamografijo, lahko opredelimo na različne načine. V nekaterih središčih zelo uspešno opravljajo vodene ABTI radiologi s pomočjo citopatologov,¹⁶ drugod, predvsem tam, kjer v strokovni skupini nimajo citopatologov, pa vodeno biopsijo z debelo iglo za histopatološko opredelitev procesa, tretji pa zagovarjajo odprto biopsijo po lokalizaciji sprememb v dojki. Dokončnega soglasja o tem, katera diagnostična metoda je najboljša, ni, verjetno pa velja pravilo, da je najboljša metoda tista, za katero imamo izkušene izvajalce in ki jo najbolj obvladamo.¹⁷

Literatura

1. Martin HE, Ellis EB. Aspiration biopsy. *Surg Gynecol Obstet* 1934; **59**: 578-89.
2. Zajcek J. *Aspiration biopsy cytology*. Monographs in clinical cytology. Part I: Cytology of supradiaphragmatic organs. Basel: Karger; 1974. p. 136-94.
3. Berg JW, Robbins GF. A late look at the safety of aspiration biopsy. *Cancer* 1962; **15**: 826-7.
4. Us-Krašovec M, Lamovec J, Golouh R. Aspiracijska biopsija tumorjev dojke. *Zdrav Vestn* 1982; **51**: 549-53.
5. Lindholm K. Breast. In: Orell SR, Sterrett GF, Walters MNI, Whitaker D, editors. *Manual and atlas of fine needle aspiration cytology*. Edinburg: Churchill Livingstone 1992; p. 132-66.
6. Pogačnik A. *Citomorfoloģija fibroadenoma dojke* [magistrsko delo]. Zagreb; 1977.
7. Barrows GH, Anderson TJ, Lamb J, Dixon JM. Fine needle aspiration of breast cancer. Relationship of clinical factors to cytology results in 689 primary malignancies. *Cancer* 1986; **51**: 1493-98.
8. Ciatto S, Cecchini S, Grazzini G, Iossa Bartoli D, Cariaggi MP, Bulgaresi P. Positive predictive value of fine needle aspiration cytology of breast lesions. *Acta Cytol* 1989; **33**: 894-8.
9. Nicosia SV, Williams JA, Horowitz SA, Ku NN, Shabaik AS, Mela N, Reintgen DS, Cox CE. Fine needle aspiration biopsy of palpable breast lesions. Review and statistical analysis of 1875 cases. *Surg Oncol* 1993; **2**: 145-60.
10. Zajdela A, Ghossein NA, Pilleron JP, Ennuyer A. The value of aspiration cytology in the diagnosis of breast cancer: experience at the Fondation Curie. *Cancer* 1975; **35**: 499-506.
11. Pogačnik A. *Morfoloģke značilnosti karcinoma dojke v vzorcih aspiracijske biopsije* [doktorska disertacija]. Ljubljana; 1987.
12. Rocha PD, Nadkarni NS, Meneses S. Fine needle aspiration biopsy of breast lesions and histopathologic correlation. An analysis of 837 cases in four years. *Acta Cytol* 1997; **41**: 705-12.
13. Auer GU, Caspersson TO, Wallgren AS. DNA content and survival on mammary carcinoma. *Anal Quant Cytol* 1980; **2**: 161-5.
14. Čufer T, Bračko M, Goehde W, Lamovec J, Košmelj K, Pogačnik A, Us-Krašovec M. Correlation of DNA-Ploidy and estrogen and progesterone re-

- ceptor content in primary breast cancer. In: Benulič T, Serša G, Kovač V, eds. *Advances in Radiology and Oncology*. Ljubljana: Radiol Jugosl; 1992. p. 280-3.
15. Us-Krašovec M, Bračko M, Čufer T, Goehde W, Košmelj K, Lamovec J, Pogačnik A. Flow-cytometric DNA Ploidy and clinicopathologic variables in primary breast carcinoma. In: Benulič T, Serša G, Kovač V, editors. *Advance in Radiology and Oncology*. Ljubljana: Radiol Jugosl; 1992. p. 275-9.
 16. Ballo MS, Sneige N. Can core needle biopsy replace fine needle cytology in the diagnosis of palpable breast carcinoma. A comparative study of 124 women. *Cancer* 1996; **78**: 773-7.
 17. Gabrielli M, Martella E, Maccarini PA, Piazza N, Conti GM, Pilato FP, Corcione L, Caruana P, Piccolo P, Paolucci R. Stereotactic Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) of no palpable breast lesions: cyto-histological correlations. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1994; **65**: 5-15.