

## Citodiagnostika netipljivih lezij v dojkah

Ana Pogačnik, Margareta Strojan Fležar

Oddelek citopatologijo, Onkološki inštitut, Ljubljana, Slovenija

**Izhodišča.** Aspiracijska biopsija s tanko iglo (ABTI) je uveljavljena metoda za diagnostiko sprememb v dojki. V pričujoči študiji smo želeli ugotoviti zanesljivost ultrazvočno (UZ) ali rentgensko (RTG) vodene ABTI za diagnostiko netipljivih lezij v dojki na podlagi cito-histološke korelacije in izračunati občutljivost, specifičnost, napovedno veljavnost pozitivne in negativne diagnoze.

**Bolniki in metode.** V retrospektivno študijo smo vključili 179 žensk, pri katerih je bila v letu 2003 izvršena UZ ali/in RTG vodena ABTI netipljive lezije v dojki, ki je bila kasneje histološko opredeljena na vzorcu biopsije z debelo iglo, vodeni ekscizijski biopsiji ali na kirurškem resektatu.

**Rezultati.** V 66 (36,8%) primerih je bil histološko dokazan karcinom, v 113 (63,1%) primerih pa benigna lezija. Citopatološke diagnoze v skupini karcinomov so bile: karcinom v 41 primerih (62,1%), sumljivo za karcinom v 12 (18,2%), napačno negativna diagnoza v 3 (4,5%), v 10 (15%) primerih pa niso dobili dovolj materiala za diagnozo.

**Zaključki.** V skupini benignih lezij smo iz vzorca ABTI postavili pravilno negativno diagnozo v 55 primerih (48,7%), napačno sumljivo v 18 (15,9%), napačno pozitivno diagnozo v enem primeru (0,88%) in v 39 (34,5%) primerih nismo dobili dovolj materiala za diagnozo. Občutljivost metode v naši študiji je bila 91%, specifičnost 98%, napovedna veljavnost pozitivne diagnoze 97,6% in napovedna veljavnost negativne diagnoze 94,8%.

**Ključne besede:** rak dojk, netipljive lezije, diagnostika, citopatologijo, aspiracijska biopsija s tanko iglo

### Uvod

Z uvajanjem mamografskih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje raka dojk najdemo številne netipljive lezije v dojkah, pri tem pa se srečujemo s problemom, kako s kar največjo zanesljivostjo diagnosticirati te lezi-

je. Po podatkih iz literature je med mamografsko odkritimi spremembami približno 75% (od 65-85%) benignih lezij.<sup>1,2</sup> Atipične oziroma sumljive spremembe moramo morfološko opredeliti, da bi zgodaj odkrili karcinome, vendar se moramo po možnosti izogniti odprti biopsiji. Tehnično nam opredelitev sprememb omogoča slikovno vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo (ABTI) ter slikovno vodena biopsija z debelo iglo (BDI), radiolog pa se glede na vrsto spremembe in njeno lego odloči, kateri diagnostični postopek bo uporabil.

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani za preoperativno diagnostiko tipljivih tumorjev

Avtorjev naslov: dr. Ana Pogačnik, dr.med, Oddelek za citopatologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija; telefon: +386 1 522 3987; faks: +386 1 5879 400; e-pošta: apogacnik@onko-i.si

v dojki že več kot 40 let uporabljamo ABTI. Zadnja leta pregledamo okoli 4000 ABTI dojk letno, kar nam daje veliko izkušenj pri ocenjevanju tako benignih kot malignih tumorjev dojk. Prav zaradi izkušenj je v diagnostiko netipljivih lezij v dojkah vključena tudi ABTI vodena z ultrazvokom (UZ) ali rentgensko (RTG) vodena ABTI.

Namen študije je bil ugotoviti zanesljivost UZ ali RTG vodene ABTI za diagnostiko netipljivih lezij v dojki. Na podlagi cito-histološke korelacije smo izračunali občutljivost, specifičnost ter napovedno veljavnost pozitivne in negativne diagnoze.

### Bolniki in metode

V retrospektivno študijo smo vključili bolnice, pri katerih je bila v letu 2003 napravljena UZ ali/in RTG vodena ABTI netipljive lezije v dojki, ki je bila kasneje histološko opredeljena. Indikacije za slikovno vodene biopsije s tanko iglo so bile spremembe odkrite ob mamografiji ali z UZ preiskavo dojke. RTG vodena ABTI je bila izvršena na aparatu na Cyto-guide Mammodiagnost UC (Philips). UZ pregled dojke in UZ vodena ABTI pa je bila opravljena na aparatu Power Vision 8000 (Toshiba), z 12 MHz linearno sondo s posebnim kovinskim nastavkom, ki omogoča, da iglo vodimo poševno pod določenim kotom do lezije pod kontrolo UZ. Aspiriran material je bil razmazan na objektna stekelca, posušen na zraku in barvan po metodi Giemsa. Citopatološka diagnoza je obsegala štiri kategorije: pozitivno za karcinom, sumljivo za karcinom, benigna sprememba in neuporabno za diagnozo. Histološka diagnoza sprememb je bila narejena na vzorcih BDI ali na ekscizijskih biopsijah po markaciji lezije, na tumorrektomijah ali mastektomijah. Senzitivnost citološke diagnoze je bila izračunana kot razmerje med citološko pravilno pozitivnimi in histološko ugotovljenimi karcinomi. Specifičnost citopatološke diagnoze pa kot razmerje med pravil-

no citološko pravilno negativnimi in histološko benignimi procesi.

### Rezultati

V študijo smo vključili 179 netipljivih lezij dojk, od katerih je bilo 66 (37%) histološko ugotovljenih karcinomov in 113 (63%) benignih procesov. Med karcinomi je bilo neinvazivnih karcinomov 20 (14 duktalnih karcinomov in situ [DCIS], 1 lobularni karcinom in situ [LCIS], 5 kombinacija LCIS in DCIS) ter 46 invazivnih karcinomov (42 intraduktalnih karcinomov [IDC] in 4 intralobularnih karcinomov [ILC]). Velikost karcinomov je variirala od 0,4 do 6 cm, s povprečno vrednostjo 1,4 cm, veliki karcinomi so bili tipa ILC. V skupini histološko potrjenih karcinomov smo iz vzorca ABTI pravilno diagnosticirali karcinom v 41 (62,1%) primerih, pravilno sumljivo diagnozo smo postavili v 12 (18,2%), v 10 (15%) nismo dobili materiala za diagnozo in v 3 (4,5%) primerih smo postavili napačno negativno diagnozo. V vseh treh napačno negativnih primerih so bili histološko ugotovljeni neinvazivni karcinomi (2 DCIS in 1 LCIS). V skupini benignih sprememb smo s citopatološko diagnozo prišli do naslednjih rezultatov: 55 (48,7%) primerov je bilo pravilno negativno ocenjenih, 18 (15,9%) napačno sumljivih, 1 (0,88%) napačno pozitiven, v 39 (34,5%) primerih pa nismo dobili dovolj materiala za diagnozo (tabeli 1 in 2).

Občutljivost metode v naši študiji je bila 91%, specifičnost 98%, napovedna veljavnost pozitivne diagnoze 97,6% in napovedna veljavnost negativne diagnoze 94,8%.

### Razprava

Pri mamografskem presejanju pogosto odkrijemo pri asimptomatskih ženskah spremembe, ki jih je potrebno morfološko opredeliti. ABTI je edina neagresivna metoda, ki omogo-

ča hitro in zelo zanesljivo morfološko opredelitev procesov v dojki, kar potrjujejo rezultati naše študije. Naši rezultati so primerljivi s podatki iz literature, kjer navajajo specifičnost ABTI okoli 98 do 100%, občutljivost pa od 80 do 95%.<sup>3</sup>

Metoda ima nekatere omejitve, ki botrujejo napačno negativnim ali napačno pozitivnim diagnozam. Vzrok za napačno negativno diagnozo je lahko tehnične narave, ko ABTI zgreši majhno lezijo,<sup>4</sup> lahko pa tudi napačno ocenimo morfološke spremembe, kar se najpogosteje primeri pri lobularnih karcinomih.<sup>5</sup> V naši študiji so bili v vseh treh primerih, pri katerih smo postavili napačno negativno diagnozo, karcinomi neinvazivni. V enem primeru je v tumorju prevladovala proliferativna fibrocistična bolezen, v kateri so pri histološkem pregledu našli samo mikrofokus lobularnega karcinoma *in situ* (LCIS), ki ga s tanko iglo verjetno niso zadeli. V drugem primeru je bil potrjen duktalni karcinom *in situ* (DCIS), gradus II, velikosti 19 x 7 mm, v tretjem primeru pa je v tumorju prevladovala atipična duktalna hiperplazija (ADH) s fokusi DCIS. Napačno pozitivne diagnoze so izjemno redke, v naši študijski skupini smo postavili eno napačno pozitivno diagnozo. Napačna diagnoza je bila postavljena pri 75-letni bolnici, pri kateri je bila histološko ugotovljena kolumnarna hiperplazija, papilomatoza ter proliferativna fibrocistična bolezen (PFB). S slikovno vodeno ABTI smo dobili veliko duktalnega epitelija z atipijo, kar je neobičajna najdba v tej starostni skupini, saj je tkivo dojke praviloma že atrofično, to pa je zavedlo citopatologa, da je postavil napačno pozitivno diagnozo.

S pridobivanjem izkušenj je napačnih ocen manj, zato je pomembno, da se oblikujejo centri z velikim številom primerov, kar pripomore k pridobivanju izkušenj in izboljšanju rezultatov na tem novem diagnostičnem področju. Enako velja za radiologe, ki z vsakodnevnim izvajanjem ABTI<sup>6,7</sup> bolj natančno zadenejo spremembo v dojki in dobivajo bolj celularne vzorce. Tudi na Onkološkem inšti-

tutu smo z analizo našega dela ugotovili boljše rezultate v letu 2003, ko smo jih primerjali s tistimi iz začetnih let uvajanja slikovno vodene ABTI.

#### Pozitivni primeri

V skupini 41 citopatološko pravilno diagnosticiranih karcinomov je bilo 7 DCIS. Opredelitev invazivnosti karcinoma pred operacijo je zelo zaželenja, ker vpliva na obseg operacije in tudi na odločitev o odstranitvi prve varovalne bezgavke. Kadar so celični in jedrni znaki malignosti jasno izraženi, citološki vzorec opredelimo kot malignen, ne glede na to, ali gre za invaziven ali neinvaziven karcinom. Invazijo lahko povsem zanesljivo ocenimo le na podlagi histopatološkega pregleda, kjer vidimo arhitekturno zgradbo neoplazme, vključno z njenim odnosom z okolico. Neinvazivnost karcinoma lahko v citološkem vzorcu ocenimo posredno glede na določene morfološke značilnosti, ki pa zaenkrat še niso dokončno opredeljene. Pri spremembah, ki so citološko prepoznane kot karcinom, vendar imajo rentgensko izražene znake za neinvazivni karcinom, je zato prav gotovo smiselna še BDI za oceno invazivnosti, saj to omogoči boljše načrtovanje operativnega zdravljenja.

#### Sumljivi primeri

Skupino sumljivih diagnoz v citopatologiji delimo na pravilno sumljive in napačno sumljive. Pravilno sumljive diagnoze so tiste, ki smo jih postavili pri spremembah, ki so bile kasneje histološko dokazani karcinomi, napačno sumljive pa tiste, pri katerih so bili histološko dokazani benigni procesi. Najpogostejše razloga za citopatološko diagnozo sumljivo sta dva: v vzorcu je bodisi zelo malo celic, ki so zelo atipične, vendar zaradi pičlega materiala ne moremo z zanesljivostjo diagnosticirati procesa; ali pa je v vzorcu veliko celic, vendar po citopatoloških kriterijih znaki malignosti niso dovolj izraženi. V skupini

pravilno sumljivih diagnoz (12) sta 2 bolnici imeli DCIS, 2 LCIS, ostale pa IDC. Napačno sumljive diagnoze (18) pa smo postavljali pri histološko potrjenih papilomih (3), ADH (2), PFB (8), fibroadenomom (2), ter drugih benignih procesih (3). Tudi v literaturi navajajo, da je najpogostejši razlog za napačno sumljive diagnoze PFB, ker v teh procesih lahko dobimo veliko celičnega materiala z atipijami, ki jih na citoloških vzorcih ocenjujemo po drugih kriterijih kot na histopatoloških vzorcih. Podobne rezultate smo dobili tudi v naši študiji tipljivih benignih lezij dojk, kjer smo pri papilomu postavili sumljivo diagnozo v 19,2% in 13,7 pri PFB.<sup>8</sup>

#### Neuporabni vzorci ABTI

V naši študiji smo v 49 primerih ocenili, da je bilo v razmazih premalo materiala za diagnozo. V vzorcih je bilo zelo malo duktalnega epitelija ali pa samo maščobno tkivo. V 39 primerih so s histološkim pregledom iste spremembe ugotovili benignen proces, v 10 primerih pa karcinom (tabela 1). Neuporabne vzorce dobimo v primeru, da je igla zgrešila tarčno spremembo, kar je pogosto pri majhnih spremembah. Po drugi strani pa glede na naše izkušnje in tudi navedbe v literaturi vemo, da z ABTI težko aspiriramo celice iz benignih in malignih bolezenskih procesov, ki jih pretežno sestavlja gosto vezivo. Večinoma pa so karcinomi z obilnim vezivom bolj celularni kot benigne spremembe, kar se odraža v nižjem deležu neuporabnih primerov v tej kategoriji. Razlog za relativno visok odstotek neuporabnih

**Tabela 1.** Primerjava citopatološke in histološke diagnoze slikovno vodenih ABTI netipljivih lezij v dojkah

Citologija	Histologija		
	benigno	pozitivno	skupaj
pozitivno	1 (0,88%)	41 (62,1%)	42
benigno	55 (48,7%)	3 (4,5%)	58
sumljivo	18 (15,9%)	12 (18,2%)	30
neuporabno	39 (34,5%)	10 (15%)	49
skupaj	113 (100%)	66 (100%)	179

vzorcev v naši študiji je tudi v tem, da citopatolog ne sodeluje pri izvedbi ABTI. V centrih, kjer imajo boljše rezultate, citopatolog ob posegu oceni pod mikroskopom celularnost in tudi reprezentativnost vzorca.<sup>5,7,9</sup> Na našem inštitutu nimamo dovolj citopatologov, da bi lahko redno sodelovali pri ABTI netipljivih lezij dojk.

V primeru neuporabnega vzorca se moramo zavedati, da je tak vzorec nekonkluziven, zato ne smemo zaključiti, da bolnica nima karcinoma, ampak moramo lezijo v tem primeru diagnostično opredeliti na drug način.

#### Negativni primeri

Zelo pomembna vloga slikovno vodene ABTI je, da med mamografsko odkritimi netipljivimi spremembami v dojki izloči benigne procese, ki zavzemajo večino teh sprememb in ne potrebujejo nadaljne kirurške obravnave. Slikovno vodena ABTI je neagresivna metoda, s katero te spremembe zelo zanesljivo opredelimo. Napovedna veljavnost benigne diagnoze iz vzorca ABTI je visoka, v naši študiji 94,8%. Pomembno je, da ABTI izvaja izkušen radiolog, ki dobi dovolj materiala za citopatološko opredelitev procesa. Pri večini benignih lezij je v dojki manj epiteljskih celic kot pri karcinomu, kar zahteva večjo izkušnost pri odvzemu materiala. Če bi hoteli izboljšati rezultate in se izogniti lažno negativnim primerom, bi morali ob slikovno vodenih ABTI sodelovati tudi citopatologi in ob prei-

**Tabela 2.** Primerjava citopatološke in histološke diagnoze slikovno vodenih ABTI pri invazivnih in neinvazivnih karcinomih

Citologija	Histologija		
	Invazivni karcinom (+in situ)	Neinvazivni karcinom (in situ)	skupaj
pozitivno	34	7	41 (62,1%)
benigno	-	3	3 (4,5%)
sumljivo	8	4	12 (18,2%)
neuporabno	9	1	10 (15%)
skupaj	51	15	66 (100%)

skovanki oceniti reprezentativnost vzorca v skladu z radiologovo oceno rentgensko vidne spremembe.

### Zaključki

Uspešnost slikovno vodene ABTI za opredeljevanje netipljivih lezij v dojki je odvisna od vrste lezije (narave bolezenskega procesa), usposobljenosti in izkušenj radiologa, ki jemlje vzorce, ter usposobljenosti in izkušnosti citopatologa, ki vzorce ABTI pregleduje. Iz omenjenega izhajajo omejitve in prednosti te metode.

Metoda je manj uspešna: a) pri razlikovanju med neinvazivnimi in invazivnimi karcinomi; b) pri opredeljevanju benignih in malignih patoloških procesov z obilico veziva, ki preprečuje, da bi z ABTI dobili dovolj ustreznega materiala za diagnozo; c) če jo izvajajo zdravniki, ki niso ustrezno usposobljeni za diagnostiko netipljivih lezij. S pridobivanjem izkušenj si zato v bodoče obetamo še boljše rezultate.

ABTI ima v primerjavi z BDI določene prednosti, to so neinvazivnost, nižja cena, manj komplikacij (krvavitve, pnevmotoraks) pri posegu, jemanje vzorca v več smereh pri enem posegu (vbodu), občutek dotika z iglo pri prodiranju v lezijo in manjša verjetnost, da tanjša igla odrine majhno spremembo. Te prednosti bi morali upoštevati pri diagnostiki množice sprememb, zlasti benignih, ki jih odkrijemo z mamografskim presejanjem.

### Literatura

1. Layfield LJ, Parkinson B, Wong J, Giuliano AE, Basset LW. Mammographically guided fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions. Can it replace open biopsy? *Cancer* 1991; **68**: 2007-11.
2. Fajardo LL, Pisano ED, Caudry DJ, Gastonis CA, Berg WA, Connolly J, et al. Stereotactic and sonographic large-core biopsy of nonpalpable breast lesions. *Acad Radiol* 2004; **11**: 293-308.
3. Hammond S, Keyhani-Rofagha S, O, Toole RV. Statistical analysis of fine needle aspiration cytology of the breasts. A review of 678 cases plus 4256 cases from literature. *Acta Cytol* 1987; **3**: 276-80.
4. Ogawa Y, Kato Y, Nakata B, Yoshikawa K, Kawabata S, Wakasa K, et al. Diagnostic potential and pitfalls of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for breast lesions. *Jpn J Surg* 1998; **28**: 167-72.
5. Sneige N, Fornage BD, Saleh G. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of nonpalpable breast lesions. Cytologic and histologic findings. *Am J Clin Pathol* 1994; **102**: 98-101.
6. Cote JF, Kljanienco J, Meunier M, Zafrani B, Thibault F, Clough K, et al. Stereotactic fine-needle aspiration cytology of nonpalpable breast lesions. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 1998; **84**: 77-83.
7. Pisano ED, Fajardo LL, Caudry DJ, Sneige N, Frable WJ, Berg WA, et al. Fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial: results from the radiologic diagnostic oncology group V. *Radiology* 2001; **219**: 785-92.
8. Pogačnik A., Us-Krašovec M. Analysis of routine cytopathologic reports in 1598 histologically verified benign lesions. *Dign Cytopathol* 2004; **30**: 125-30.
9. Evans WP. Fine-needle aspiration cytology and core biopsy of nonpalpable breast lesions. *Curr Opin Radiol* 1992; **4**: 130-8.