

# CITODIJAGNOSTIKA OZRAČENIH STANICA DOJKE – – VRIJEDNOST I MOGUĆE POGREŠKE

## FINE NEEDLE ASPIRATION CYTOLOGY OF IRRADIATED BREAST – – VALUE AND POTENTIAL DIAGNOSTIC PITFALLS

MIRJANA MARKOVIĆ-GLAMOČAK, MIRNA SUČIĆ, ŠIMUN KRIŽANAC,  
SUNČICA RIES, KORALJKA GJADROV-KUVEŽDIĆ, DUBRAVKA BOBAN\*

**Deskriptori:** Dojka – citologija, učinci zračenja; Tumori dojke – kirurgija, radioterapija; Bolesti dojke – dijagnostika, patologija

**Sažetak.** Opisane su morfološke promjene stanica žljezdanog epitela dojke nakon poštudne operacije karcinoma dojke i zračenja. Cilj rada bio je utvrditi mogućnost citološke procjene morfoloških promjena palpabilnih lezija u ostalom dijelu ozračene dojke. Analizirali smo citološke razmaze punktata u 50 bolesnica nakon operacije i zračenja. U 12 bolesnica, od kojih se u 2 citološki radilo o karcinomu, a u 10 o suspektnim promjenama koje su perzistirale, učinjena je biopsija i patohistološka potvrda. Dva citološki nađena karcinoma potvrđena su i patohistološki. Recidiv je patohistološki dokazan i u 3/10 (33,3%) citološki suspektnih punktata, dok se u ostalih 7/10 (66,7%) suspektnih nalaza radilo o benignoj promjeni (2 blage duktalne proliferacije, 2 floridne duktalne proliferacije, 3 adenoze). Ostale bolesnice praćene su klinički i citomorfološki nakon 4–5 mjeseci do nestanka promjena. U periodu praćenja nije došlo do recidiva bolesti. Citodijagnostika je korisna u procjeni i praćenju palpabilnih promjena dojke nakon zračenja iako je njezina uloga ograničena. Citolog mora znati je li i kada bolesnica bila zraćena. Nalaz promijenjenih stanica nakon perioda kad tih promjena nije bilo upućuje na recidiv bolesti.

**Descriptors:** Breast – cytology, radiation effects; Breast neoplasms – surgery, radiotherapy;  
Breast diseases – diagnosis, pathology

**Summary.** Morphologic changes in glandular epithelium of the breast after quadrantectomy of the breast carcinoma and radiotherapy are described. The aim of the study was to establish the possibilities of cytologic assessment of morphological changes in palpable lesions in the residual breast tissue. Fine needle aspirates of 50 patients after surgery and radiotherapy of the breast carcinoma were analyzed. Biopsy and pathohistologic verification were performed in 12 patients. Carcinoma was cytologically found and confirmed pathohistologically in two cases. Recurrence was pathohistologically confirmed in 3/10 (33.3%) cytologically suspect aspirates, while in the remaining 7/10 (66.7%) suspect findings benign changes were established (2 mild ductal proliferations, 2 florid ductal proliferations, 3 cases of adenosis). The patients were followed-up clinically and cytomorphologically. No relapse was noted in the follow up period. Although its role is limited, fine needle aspiration cytology is useful in the assessment and follow-up of palpable changes after irradiation. A cytologist should be informed on whether and when a patient underwent irradiation. The finding of the changed cell after the period without changes points to the relapse of the disease.

Liječ Vjesn 2003;125:180–183

Radikalna mastektomija bila je godinama terapija izbora karcinoma dojke.

Od 1973. godine<sup>1</sup> primjenjuje se tzv. poštudna operacija u slučajevima koji to prema dogovorenim kriterijima dopuštaju. Uz poštudnu operaciju obvezatna je disekcija aksile te zraćenje ostalog tkiva dojke. Praćenjem ovako lijećenih bolesnica uočena je podjednaka učestalost ponovne pojave bolesti i podjednako preživljenje<sup>1</sup> pa se smatra da je radikalna mastektomija nepotrebna mutilacija za bolesnicu.

Sastavni dio ovog načina lijećenja karcinoma dojke je radioterapija koja nosi sa sobom nove dijagnostičke probleme u praćenju ostalog tkiva dojke.

Godinama se istražuje odnos zraćenja i osjetljivosti normalne populacije stanica, a posebno utjecaj zraćenja na tumorske stanice, kod terapije ovom metodom. Zraćenje uzrokuje biološke promjene na stanicama koje su često povezane s morfološkim promjenama. Eksfolijacija citomorfološki promijenjenih (bizarnih) stanica koje nalikuju malignima opisuje se nakon zraćenja grla maternice,<sup>2,3</sup> mokraćnog mjehura<sup>4–6</sup> i drugih organa.<sup>7,8</sup>

Citološka punkcija tankom iglom sastavni je dio trodijelne pretrage u dijagnostici karcinoma dojke.<sup>9</sup> Možda je još važnija, ali i zahtjevnija u praćenju promjena koje nastaju nakon operacije i zraćenja. Postiradijacijske promjene na normalnom i malignom epitelu teško se razlikuju. U ovim slučajevima treba mišljenje dati uz velik oprez jer postoji opasnost od pogrešne citomorfološke interpretacije stanica.<sup>10</sup>

Nakon zraćenja može se razviti i fibroza koja uzrokuje pojavu difuznog ili čvorastog zadebljanja. Punkcijom se obično dobije malo stanica koje mogu biti dobroćudne ili zloćudne, uz elemente veziva, što otežava citomorfološku dijagnostiku.

Opisano je niz promjena koje se javljaju *općenito* na svim ozraćenim stanicama. Najčešće od njih su povećanje cijele stanice dva do pet puta, vakuolizacija citoplazme, nepravilan kromatin jezgre, istaknut nukleol.<sup>10</sup>

Morfološke promjene *na ozraćenom epitelu dojke* opisane su u malom broju do sada objavljenih radova, većinom i na malom broju bolesnica.<sup>11–14</sup> Na osnovi dosadašnjih rezultata morfološke analize svih stanica, benignih i malignih, izloženih zraćenju, najčešće se nalaze sljedeće promjene: povećanje stanice, obično 3 do 4 puta u odnosu na njezinu normalnu veličinu, bizarni oblici stanica, multinukleacija, vakuolizacija jezgre i citoplazme, promjena reakcije bojenja citoplazme (amphophylia) u bojenju po Papanicolaouu, odgovor »domaćina« na zraćenje (povećan broj histiocita, nerijetko multinuklearnih), fagocitoza leukocita i/ili epitelnih stanica.

\* Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za citologiju (dr. sc. Mirjana Marković-Glamoćak, dr. med.; doc. dr. sc. Mira Sučić, dr. med.; prof. dr. sc. Šimun Križanac, dr. med.; Sunčica Ries, dr. med.; mr. sc. Koraljka Gjadrov-Kuveždić, dr. med.; prim. Dubravka Boban, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. M. Marković-Glamoćak, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za citologiju, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 16. siječnja 2003., prihvaćeno 22. svibnja 2003.

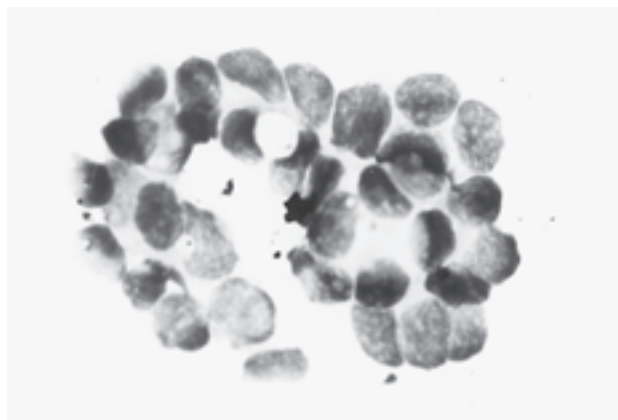
Sve navedene promjene ne moraju uvijek biti prisutne. Usto, mogu trajati godinama, biti reverzibilne i tako biti uzrokom lažno pozitivnih nalaza.<sup>12</sup>

### Cilj rada

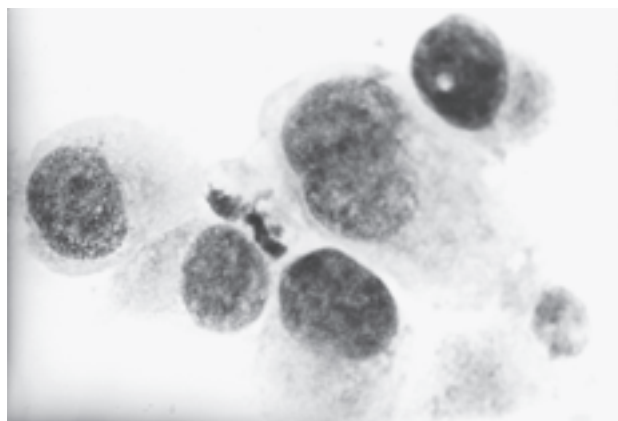
Potaknuti problemima navedenim u uvodnom dijelu i činjenicom da se i mi, u citološkom radu, sve češće susrećemo s potrebom analize ozračenih stanica dojke, analizirali smo punktate ozračenih dojki u Zavodu za citologiju KBC-a Rebro.

Usporedili smo citomorfološke osobine ozračenih i neozračenih benignih (slike 1, 2) i malignih stanica (slike 3, 4) i nastojali odrediti one koje bi mogle pomoći u njihovu razlikovanju.

Rezultate smo usporedili s do sada objavljenim podacima u literaturi radi procjene naših dijagnostičkih mogućnosti.



Slika 1. Tkivo dojke (MGG, 1×1000)  
Figure 1. Breast tissue (MGG, 1×1000)



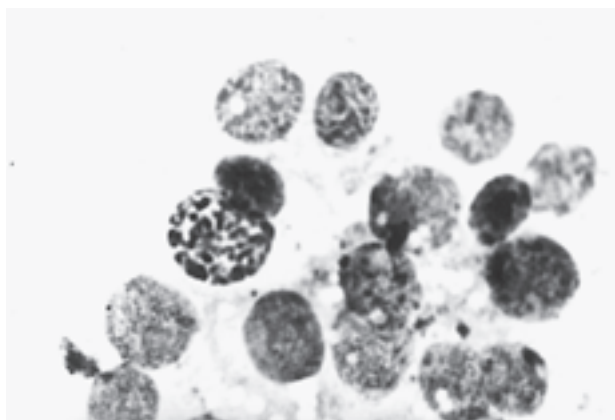
Slika 2. Ozračene benigne stanice (MGG, 1×1000)  
Figure 2. Benign irradiated cells (MGG, 1×1000)

### Bolesnici i metode

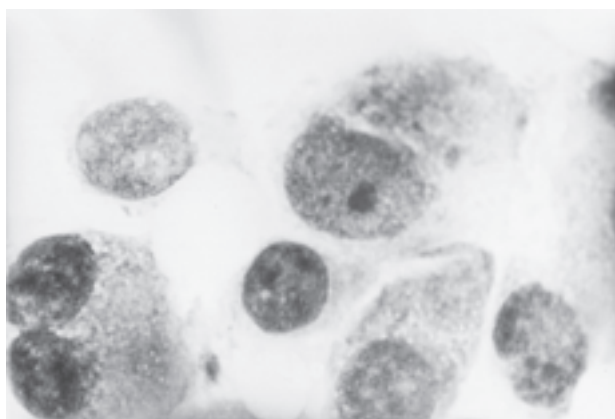
Tijekom deset godina, od 1989. do 1998., punktirali smo 50 žena nakon poštodne operacije i zračenja.

Bolesnice su bile u dobi od 40 do 75 godina.

Punktirali smo tankom iglom (22G) i štrcaljkom na uobičajen način.<sup>16</sup> Razmaze smo bojili May-Grünwald-Giemsinom metodom (MGG) i analizirali svjetlosnim mikroskopom. Kontrolne punkcije učinjene su nakon 4–5 mjeseci i ponavljane dok su promjene postojale. Indikacije za punkciju bile su suspektne palpabilne i/ili ultrazvučne promjene u ozračenju dojci,



Slika 3. Karcinom dojke (MGG, 1×1000)  
Figure 3. Breast carcinoma (MGG, 1×1000)



Slika 4. Maligne ozračene stanice (MGG, 1×1000)  
Figure 4. Malignant irradiated cells (MGG, 1×1000)

ali i palpabilne i/ili ultrazvučne suspektne promjene u dojci koja nije bila zračena.

Izgled ozračenih stanica, u klinički suspektnim promjenama, usporedili smo:

1. sa stanicama u punktatu iste dojke koji nije bio klinički suspektan
2. sa stanicama u punktatu druge dojke koja nije bila zračena.

Razlika u izgledu stanica u ozračenju i neozračenju dojke iste bolesnice koristila nam je u procjeni je li promijenjen izgled stanica stvarno posljedica zračenja. Točnije, ako su postojale suspektne morfološke promjene u ozračenju dojci, a u neozračenju ih nije bilo, smatrali smo da je promjena vrlo vjerojatno uzrokovana zračenjem.

U bolesnicama u kojih su promjene perzistirale, ili su i neki drugi nalazi bili suspektni, učinjena je biopsija i patohistološka potvrda.

### Rezultati

Morfološke promjene koje smo najčešće uočili na malignim i benignim ozračenim stanicama bile su povećanje cijele stanice, vakuolizacija citoplazme, multinukleacija, bizarni oblici stanica te histiociti u pozadini razmaza. Nalaze smo razvrstali u jednu od citoloških skupina prema preporuci sa sastanka u Bethesda.<sup>17</sup> Atipične i suspektne promjene pratili smo morfološki. Kontrolna citološka punkcija učinjena je nakon 4 do 5 mjeseci i ponavljana ovisno o morfološkom, ali i drugim nalazima. Ako su nakon nekoliko kontrola promjene perzistirale

Tablica 1. Usporedba citoloških i patohistoloških nalaza ozračenih dojki (N=12)

Table 1. Comparison of cytomorphological and pathohistological changes in irradiated breast (N=12)

| Citologija<br>Cytology<br>(N=12) | N  | Patohistologija/Pathohistology (N=12)                  |   |                            |                              |
|----------------------------------|----|--|---|----------------------------|------------------------------|
|                                  |    | blaga<br>proliferacija<br>mild<br>proliferation<br>N=2 | floridna<br>proliferacija<br>florid<br>proliferation<br>N=2 | adenoza<br>adenosis<br>N=3 | karcinom<br>carcinoma<br>N=5 |
| Suspektno<br>Suspected           | 10 | 2  | 2   | 3                          | 3 (33,3%)                    |
| Karcinom<br>Carcinoma            | 2  | 0  | 0   | 0                          | 2 (100%)                     |
|                                  | 12 | 2 (16,6%)  | 2 (16,6%)   | 3 (25,0%)                  | 5 (41,6%)                    |

ili ako je jedan nalaz trodijelne pretrage (»triple test«) upućivao na suspektanu promjenu, učinjena je biopsija i patohistološka potvrda. Bolesnice, u kojih nije postojala indikacija za patohistološku potvrdu, praćene su klinički i ni u jedne, u periodu praćenja, nije došlo do recidiva bolesti.

Biopsija je učinjena u 12 bolesnica. Usporedba citoloških i patohistoloških rezultata prikazana je na tablici 1.

U dva (2) slučaja citološki se radilo o ozračenim malignim stanicama, što je potvrđeno i patohistološki. U ostalih deset (10) punktata citološki smo promjene ocijenili suspektima. Patohistološki se u dva (2) slučaja radilo samo o blagoj proliferaciji epitela, u dva (2) o floridnoj proliferaciji, u tri (3) o adenozu, a u tri (3) o malignoj promjeni.

Usporedbom citomorfološkog izgleda stanica ozraćene dojke u klinički suspektom punkatatu i onom koji nije bio suspektan nađene su citomorfološke osobine koje se većim dijelom preklapaju. Stanice su povećane, omjer jezgra/citoplazma ostaje nepromijenjen, kromatin grublje zrnat, često je istaknut nukleol. Izgled stanica u punkatatu dojke koja nije bila zraćena ostaje nepromijenjen, odgovara izgledu stanica normalnoga žljezdanog epitela. Ozraćene maligne stanice u recidivu bolesti imaju sve karakteristike malignih epitelnih stanica, ali su stanice u cijelosti povećane, omjer jezgra/citoplazma pomaknut je u korist jezgre, kromatin je grublji i nepravilan, a često se ističe jedan ili više nepravilnih nukleola.

Druge promjene koje smo naveli mogu se naći, ali nemaju dijagnostičko značenje.

## Rasprava

Otvrdnuće nakon zraćenja dojke najčešće može biti posljedica fibroze, nekroze masnog tkiva ili recidiva bolesti.<sup>9-13,20,21</sup> Fizikalni pregled kao ni mamografija ne mogu često riješiti o kojoj se od ovih promjena radi pa je citološka punkcija vrijedna metoda koja može pridonijeti rješavanju tog dijagnostičkog problema.

Analiza naših rezultata slaže se s rezultatima autora<sup>10</sup> koji smatraju da u procjeni nalaza ozračenih malignih stanica koristi usporedba citološkog nalaza punktata tumora pri postavljanju dijagnoze, prije zraćenja, jer maligne stanice u recidivu bolesti obično zadrže morfološku sliku primarnog tumora.

Ozraćene maligne stanice imaju izrazito promijenjen omjer jezgra/citoplazma u korist jezgre, dok je taj omjer u benignim stanicama nepromijenjen.<sup>6,9,11,12</sup> Raspored kromatina je izrazito nepravilan. Te citomorfološke promjene najviše su nam koristile u razlikovanju benignih i malignih ozračenih stanica, a isto navode i drugi autori.<sup>6,11,12</sup>

Uz opisano, u literaturi se navode još neki pokazatelji: nekroza u pozadini malignih ozračenih stanica, bipolarne stanice benignog izgleda u punktatima benignih ozračenih stani-

ca.<sup>11,14,16-18,22</sup> U svojim razmazima nismo redovito nalazili te morfološke promjene pa, prema našem iskustvu, spomenute promjene ne koriste razlikovanju benignih i malignih promjena.

Kako bismo pomogli rješavanju ovih dijagnostičkih teškoća, analizirali smo i jedan ili više punktata iste dojke koja je operirana i zraćena, a promjene klinički nisu bile suspektne, kao i nekoliko punktata neozraćene dojke.

Citološki nalaz punktata iste dojke s manje klinički suspektnih mjesta najčešće je pokazivao elemente tkiva dojke bez morfoloških osobitosti. U manjem broju slučajeva nađena je cista, fibrocistične promjene s proliferacijom te u jednom punkatatu atipija epitela. U punktatima druge, neozraćene dojke najčešće je nađeno tkivo dojke, fibrocistične promjene bez proliferacije ili s proliferacijom, rjeđe fibroadenom, a u jednom slučaju dijagnosticiran je neinvazivni karcinom.

Ove citomorfološke razlike teško je točno protumačiti. Kako je poznato da pojedini dijelovi žljezdanog tkiva dojke i u normalnim okolnostima različito reagiraju na stimulaciju hormonima<sup>19</sup> i na druge, možda još nepoznate čimbenike, moguće je da epitel različito reagira i na zraćenje. Nestanak citomorfoloških promjena bez terapije nakon određenog perioda (najčešće za 6 do 12 mjeseci, ali i kasnije) upućuje na benignu promjenu. To pokazuje naše iskustvo, a i rezultati nekih drugih autora.<sup>8,11,15</sup> Naprotiv, promjene koje dulje prezistiraju ili su se javile nakon određenog perioda kad tih promjena nije bilo, upućuju na recidiv bolesti i zahtijevaju patohistološku analizu. Patohistološka analiza je i danas zadnje mišljenje, ali treba znati da je nakon zraćenja i patohistološka dijagnostika otežana, pa je uska suradnja kliničara i morfologa nužna.

## Zaključak

- Vrijednost aspiracijske citodijagnostike ozračenih stanica je ograničena.
- Citološka analiza u tim je slučajevima točnija ako citolog zna je li i kada je bolesnica bila zraćena.
- Promjene uzrokovane zraćenjem mogu nestati bez terapije, ali i trajati (ne znamo točno koliko!), pa postoji opasnost od lažno pozitivne dijagnoze.
- Nalaz citomorfološki promijenjenih stanica nekoliko godina poslije zraćenja, osobito nakon perioda kad tih promjena nije bilo, upućuje na ponovnu pojavu bolesti.

Biološko ponašanje ozraćenog epitela vrlo je teško predvidjeti.<sup>18,20</sup> Ove promjene mogu trajati godinama i biti reverzibilne te se zbog svega navedenog u bolesnica s nalazom stanica promijenjenih zraćenjem preporučuje najčešće konzervativni pristup.

Na temelju svojih rezultata djelomično se slažemo s ovim mišljenjem, jer u 3/10 (33,3%) naših bolesnica sa suspektim promjenama patohistološki je dijagnosticiran karcinom.

Ostatak dojke nakon zraćenja treba posebno pomno analizirati i u suspektim promjenama koje perzistiraju ipak je potrebno sugerirati biopsiju. Mogle bi koristiti i neke nove metode (analiza DNA, onkogeni i dr.) u boljoj procjeni zloćudnog potencijala analiziranih stanica, kao i pravodobnoj odluci o biopsiji i patohistološkoj analizi citološki suspektne promjene.

## LITERATURA

1. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *New Engl J Med* 1981;305:6-11.
2. Wachtel EG. Exfoliative cytology in gynaecological practice. 2. izd. London: Butterworth; 1964;174-83.
3. Filho AL, Maeda MYS, Oyafuso MS, Kanamura CT and Alves VAF. Herpes simplex virus in postirradiation cervical smears. A morphologic and immunocytochemical study. *Acta Cytol* 1989;34:652-6.

4. *Koss LG*. Diagnostic cytology. 2. izd. London: Pitman; 1968;277–328.
5. *Zajček J*. Aspiration Biopsy Cytology. Part 1, 2. izd. Basel: S Karger, 1974.
6. *Loveless KS*. The effects of radiation upon the cytology of benign and malignant bladder epithelia. *Acta Cytol* 1973;17:355–60.
7. *Spieler P, Gloor F, Egle M and Bandhaver K*. Cytological findings in transrectal aspiration biopsy of hormone-and radioterapy treated carcinoma of the prostate. *Virchows Archiv (Pathol Anat)* 1976;372:149–59.
8. *Patten SF, Reagan JW, Obenauf M and Ballard LA*. Postirradiation dysplasia of uterine cervix and vagina: An analytical study of cells. *Cancer* 1963;16:173–82.
9. *Ciatto S*. Diagnostic techniques: FNAC and core biopsy of palpable lesions u: Dixon JM. *Breast Cancer: Diagnosis and Management*, Elsevier Science BV. Amsterdam, 2000:25–9.
10. *Zuher M Naib*. The Breast. U: Zuher M. Naib: Cytopathology, Little Brown and company, Boston, 4. izd. 1996:483–515.
11. *Bonderson L*. Aspiration cytology of radiation-induced changes of normal breast epithelium. *Acta Cytol* 1987;31:309–10.
12. *Peterse JL, Thunnissen FBJM and Van Heerde P*. Fine needle aspiration cytology of radiation-induced changes in nonneoplastic breast lesions. Possible pitfalls in cytodagnosis. *Acta Cytol* 1989;33:176–80.
13. *Chaudary MM, Girling A, Girling S i sur*. New lumps in the breast following conservation treatment for early breast cancer. *Breast Cancer Res and Treat* 1988;11:51–8.
14. *Ducatman BS*. Fine needle aspiration of the breast in Atkinson's Atlas of diagnostic cytopathology. WB Saunders Company, Philadelphia, 1992; 436.
15. *Bibbo M*. Radiation-Induced Changes in Bibbo's Comprehensive Cytopathology. WB Saunders Company, Philadelphia, 1991;751.
16. *Marković-Glamočak M, Boban D, Sučić M et al*. Significance of proliferative epithelial changes in breast fine-needle aspiration. *Cancer* 1992;70: 781–3.
17. *Bibbo M and Abati A*. The uniform approach to breast fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol* 1986;40:1119–26.
18. *Pedio G, Landolt U and Lobeli L*. Irradiated benign cells of the breast: A potential diagnostic pitfall in fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1988;127–8.
19. *Novotny DB, Maygarden SJ, Shermer RW et al*. Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses associated with pregnancy. *Acta Cytol* 1991;35:676.
20. *Davey DD, Zaleski S, Sattich M et al*. Prognostic significance of DNA cytometry of Postirradiation Cervicovaginal Smears. *Cancer Cytopathol* 1998;84:11–6.
21. *Mulford DK, Dawson AE*. Atypia in fine needle aspiration cytology of nonpalpable and palpable mammographically detected breast lesions. *Acta Cytol* 1994;38:9–17.
22. *Girling AC, Hanby AM, Millis RR*. Radiation and other pathological changes in breast tissue after conservation treatment for carcinoma. *J Clin Pathol* 1990;152–6.

\* \* \*

## Vijesti News

Odbor zrakoplovne medicine Akademije medicinskih znanosti Hrvatske  
*organizira*

**Tematski simpozij:**  
**PROGRAM ZAŠTITE ZRAKOPLOVNOG OSOBLJA  
I DRUGIH ZAPOSLENIKA OD SREDSTAVA OVISNOSTI**

*Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, Zagreb, 17. listopada 2003.*

*Kontakt osoba:*

Prim dr. sc. Igor Jelčić, dr. med.;  
telefon: 01/655 87 05 ili 01/655 87 03; faks: 01/655 87 04;  
E-mail: hzmr@hzmr.hr.

*Kotizacija: 100,00 kn.*