Citodijagnostika benignih promjena u dojci

Dener, Ena

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:367608

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicinsko laboratorijske dijagnostike

Ena Dener

CITODIJAGNOSTIKA BENIGNIH PROMJENA U DOJCI

Završni rad

Osijek, 2017.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicinsko laboratorijske dijagnostike

Ena Dener

CITODIJAGNOSTIKA BENIGNIH PROMJENA U DOJCI

Završni rad

Osijek, 2017.

Rad je ostvaren u Kliničkom zavodu za kliničku citologiju KBC Osijek

Mentor rada: doc. dr. sc. Branka Lončar

Rad ima 23 lista i 4 tablice

Zahvala

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Branki Lončar na trudu i strpljenju pri izradi završnog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji na razumijevanju i podršci tijekom studija.

Zahvaljujem i svojim kolegama koji su ovaj studij učinili boljim i pružili mi podršku.

Sadržaj:

1. UVOD 1

1.1. Građa dojke 1

1.2. Dijagnostika bolesti dojke – trostruki test 2

1.3. Klasifikacija nalaza aspiracijske citologije promjena u dojci 3

1.4. Benigne promjene u dojci 5

2. CILJ RADA 7

3. ISPITANICI I METODE 8

3.1. Ustroj studije 8

3.2. Ispitanici i metode 8

3.3. Metode uzimanja i obrade uzoraka 8

3.4. Statističke metode 9

4. REZULTATI 10

5. RASPRAVA 13

6. ZAKLJUČAK 17

7. SAŽETAK 18

8. ABSTRACT 19

9. LITERATURA 20

10. ŽIVOTOPIS 23

POPIS KRATICA:

LN - lažno negativno

LP - lažno pozitivno

PHD – patohistološke dijagnoze/nalazi

1. UVOD

Većina lezija koje se javljaju u dojkama benigne su prirode. Rak dojke najčešći je uzrok smrtnosti od raka kod žena u našoj populaciji. Velika pažnja pridodaje se zloćudnim lezijama, ali veća je zastupljenost benignih promjena.

Pojam "benigne bolesti dojke" obuhvaća heterogenu skupinu lezija koja se očituje širokim rasponom simptoma ili se otkrije kao slučajni mikroskopski nalaz. Promjene se najčešće otkrivaju na mamografiji koja je preporučena za žene starije od 40 godina tijekom programa ranog otkrivanja raka dojke ili pak žena sama uoči promjenu i nakon toga dođe na pregled (1).

Tri su glavna načina dobivanja uzorka u citologiji dojke. Prvi način je aspiracijska citologija u kojoj se punkcijom tankom iglom uzima materijal za analizu, drugi je način eksfolijativna citologija koja analizira spontano odljuštene stanice. Treći je način citologija otiska, pri čemu se uzorak za analizu prenosi laganim pritiskom na predmetno staklo.

1.1. Građa dojke

Dojka je parna egzokrina žlijezda, smještena na prednjoj strani toraksa. Podijeljena je u 15 - 20 glandularnih jedinica (lobula) od kojih svaki ima duktalno ušće kojim završava na vrhu bradavice. Areola sadrži dlačne folikule, znojnice, lojnice i velike areolarne žlijezde koje se izdižu iznad kože i nazivaju se Montgomeryjeve žlijezde. Kroz bradavicu prolaze mliječni kanalići.

Dojka se sastoji od kožnog omotača, žljezdanog parenhima, vezivnog tkiva i masti. Koža je omotač koji pokriva bitne strukture dojke i nije jednake debljine na svim mjestima. Deblja je na periferiji i u području submamarne brazde, nego u centralnim dijelovima koji se nalaze blizu bradavice. Uz areolu koža je tanja i vrlo je čvrsto srasla za žlijezdu. Bradavica se nalazi u središtu areole, a čitava je areolarna regija intenzivnije pigmentirana. Polazna jedinica u žljezdanoj strukturi je acinus, a više udruženih acinusa čine lobul koji obuhvaća alveolarni duktus u koji se prazni sadržaj lobula. Svaki lobul ima svoj ekskretorni kanalić. Žljezdano tkivo nije jednako raspoređeno, a najviše ga se može pronaći u gornjem vanjskom kvadrantu i prema aksili. Baš u tom području najčešće nastaju zloćudne promjene. U građi dojke nalazimo i vezivno tkivo koje ima ulogu u nastanku „narančine kore“ kod patoloških procesa. Dojka ima siromašan potporni aparat i nije dobro fiksirana. Količina masnog tkivo je različita kod svake žene i ovisi o dobi, debljini i trudnoći. U opskrbi dojke arterijskom krvlju sudjeluju tri

pleksusa (subdermalni, preglandularni i retroglandularni). Venski krvotok je analogan arterijskom. Dojku inerviraju interkostalni živci i njihovi ogranci (2).

Dojke se počinju razvijati u pubertetu, a kako bi se u potpunosti razvile, potrebni su estrogen i progesteron. Progesteron uz pomoć ostalih hormona potpomaže razvoj režnjića i alveola i tada alveolarne stanice dobivaju obilježja sekretornih. Tek pojavom menstrualnih ciklusa dojka postiže promjene u modularnosti i veličini (2, 3). Izrazite promjene uočavaju se tijekom trudnoće i laktacije. U trudnoći korionski gonadotropin, placentarni laktogen i prolaktin stimuliraju duktalni alveolarni sustav. Sekrecija mlijeka i laktacija zahtijevaju djelovanje kortizola, hormona rasta, oksitocina, paratireoidnog hormona i tiroksina. Prolaktin primarno regulira sekreciju mlijeka i laktaciju nakon poroda (4).

1.2. Dijagnostika bolesti dojke – trostruki test

Citološka punkcija je zajedno s tehnikama slikovnog prikaza primarna dijagnostička metoda u obradi pacijentica sa palpabilnim i nepalpabilnim promjenama u dojci. Programi probira za rak dojke su usmjerili dijagnostički proces i učinili da princip trostrukog testa postane opće prihvaćeni koncept za pregled palpabilnih i radiološkim metodama slikovnog prikaza otkrivenih nepalpabilnih promjena dojke. Trostruki test uključuje: klinički pregled s anamnezom, radiološki pregled – mamografiju i/ili ultrazvuk i neekscizijsku biopsiju – aspiracijsku citologiju i/ili core biopsiju. Trostruki test je pozitivan ako je bilo koja od tri komponente pozitivna, a negativan ako su sve tri komponente negativne. Osjetljivost i specifičnost trostrukog testa je vrlo visoka, a vrlo često je 100 %.

Za točnu interpretaciju ukupnog nalaza bitna je uska suradnja kliničara, radiologa, citologa i patologa. U slučaju neslaganja nalaza pojedinih komponenata trostrukog testa obavezna je dodatna pretraga koja uključuje i ekscizijsku biopsiju. Trostruki test je isplativ, lako primjenjiv i vremenski nezahtjevan pristup, ali ga se može koristiti samo u ustanovama s izvrsnom radiološkom slikovnom opremom i citološkom službom (5).

Prvi dio trostrukog testa je klinički pregled s anamnezom. Anamneza mora biti sukladna s vrijednošću simptoma. Važna je povijest raka u obitelji, dob pacijentice, broj trudnoća i porođaja i podatci o dobi menarhe ili menopauze. Nadalje, treba pitati pacijenticu o menstrualnim ciklusima, vremenu posljednje mjesečnice, uporabi kontracepcijskih sredstava i o korištenju nadomjesnog hormonskog liječenja. Također, treba utvrditi ima li žena iscjedak iz dojke, koje je boje i konzistencije, kolika je njegova količina i je li spontan ili postoji samo

na pritisak i vrlo je važno je li jednostran ili obostran. U klinički pregled pripadaju inspekcija i palpacija. Inspekcijom se traže promjene na dojkama i gleda se izgled dojki u cjelini. Mora se obratiti pažnja i na izgled kože i bradavica, iscjedak, te opisati sve promjene koje se nađu. Palpacija danas ima veliki značaj u otkrivanju različitih procesa u dojci. Najbolje vrijeme za palpaciju je sredinom menstrualnog ciklusa.

Drugi dio trostrukog testa je neka od metoda vizualizacije – mamografija, ultrazvučni pregled (UZ) ili magnetna rezonanca (MR). Mamografija je izrazito važna kod žena starijih od 40 godina. Prednost ultrazvučnog pregleda dojke pred ostalim metodama je velika preciznost i neškodljivost. Ultrazvukom je danas moguće otkriti promjene u dojci promjera do 5 mm. Najveću vrijednost UZ pregled pokazuje kod prepoznavanja cista i razlikovanja cističnih i fibrocističnih promjena od solidnih tumora. Ostale metode vizualizacije kompjutorizirana tomografija (CT), tomografsko snimanje emisije pozitrona (PET), limfoscintigrafija i MR.

Treći dio testa je aspiracijska biopsija tankom iglom za citološki pregled i debljom iglom za histološki pregled. U većini slučajeva aspiracijska citološka punkcija je prva pretraga za palpabilne tvorbe u dojci. Za tvorbe koje nisu palpabilne koristi se citološka punkcija pod kontrolom ultrazvuka. Ako je pozitivan ili suspektan nalaz jedne pretrage u sklopu trostrukog testa treba napraviti dodatne pretrage (2, 4). Histološka biopsija je invazivnija, potrebna je anestezija i povezana je s većim brojem komplikacija i nuspojava. Skuplja je od citološke punkcije tankom iglom, ali je osjetljivija i specifičnija (6, 7).

Bez obzira radi li se o skriningu ili dijagnostici, osnovni cilj trostrukog testa je postavljanje dijagnoze većine promjena bez ekscizijske biopsije.

1.3. Klasifikacija nalaza aspiracijske citologije promjena u dojci

Citološka punkcija tankom iglom pokazala se kao visoko točna, osjetljiva i specifična. Postala je često korištena metoda zbog male cijene i malog broja komplikacija (8, 9). U skladu s Europskim smjernicama za osiguranje kvalitete u probiru i dijagnostici raka dojke, u Hrvatskoj je kao i u većini europskih zemalja, a i prema preporukama Radne grupe Hrvatskoga društva za kliničku citologiju, u aspiracijskoj citologiji dojke u uporabi sustav klasifikacije koji čine sljedeće kategorije (C1 - C5):

C1 – uzorak je neodgovarajući

C2 - benigna promjena

C3 - atipična promjena, vjerojatno benigna

C4 - sumnjiva (suspektna) promjena, vjerojatno maligna

C5 - maligna promjena (10).

C1 (uzorak je neodgovarajući)

Tom se kategorijom označavaju neodgovarajući (neadekvatni) uzorci. Najčešći razlozi su greške uzorkovanja, neadekvatnog nanošenja uzorka, greške u obradi (fiksaciji i bojenju) slabe celularnosti uzorka.

C2 (promjena je benigna)

Ta kategorija označava da odgovarajući uzorak ne pokazuje značajnije atipije ili značajke malignosti. Kada se u razmazima nađe dovoljno morfoloških značajki karakterističnih za određene promjene (kao npr. za fibroadenom, masnu nekrozu, granulomatozni mastitis, apsces ili limfni čvor) citološki opis može završiti dijagnozom promjene.

C3 (prisutne su atipije, promjena je vjerojatno benigna)

U razmazima te kategorije dominiraju značajke benignih promjena, ali se nalaze i značajke atipije (jezgre različite veličine i oblika, promjene odnosa jezgre i citoplazme, razmazi su obilno celularni, a izražen je gubitak stanične kohezivnosti).

C4 (promjena je vjerojatno maligna)

Ta se kategorija koristi za aspirate sa izraženim atipijama (koje su teže nego u C3 kategoriji) za koje je citolog gotovo siguran da su maligne, ali se dijagnoza ne može postaviti zbog sljedećih razloga: uzorak je oskudan, slabo očuvan i neispravno obrađen; u razmazu se nalaze značajke malignosti, ali se jasno maligne stanice ne nalaze i razmaze većim dijelom čine benigne/pravilne stanice u kojima tek pojedine stanice pokazuju znakove malignosti i minimalne atipije.

C5 (promjena je maligna)

Ta se kategorija koristi za aspirate u kojima se nalaze maligne stanice karakteristične za karcinom ili neki drugi maligni tumor.

Najveći dio uzoraka dobivenih citološkom punkcijom tankom iglom su benigne promjene i prema navodima iz literature u rasponu od 24 do 77,5 % (11).

1.4. Benigne promjene u dojci

Aspirati benignih promjena dojke obično sadrže manje stanica nego aspirati karcinoma dojke. Mogu se naći tračci stanica žljezdanog epitela koji su pravilnog rasporeda. Jezgre i citoplazme su podjednake veličine, a stanični rubovi su oštro ograničeni. U jezgri se vidi fini kromatin, a nukleola najčešće nema ili su mali. Prisutnost mioepitelnih stanica također ukazuje na benignu tvorbu.

Upale dojke često nastaju u trudnoći, puerperiju i laktaciji. Karcinom može simulirati simptome upale ili može biti popraćen upalom, pa svaku upalu treba kontrolirati. Komedomastitis je upala koja se može naći kod žena u postmenopauzi. Mogu se pronaći dilatirani kanalići koji su ispunjeni sekretom oko kojih se nalaze limfociti, plazma stanice, pjenušave stanice i makrofagi.

Pojava čvora i iscjetka u dojci kod žena između 30 i 40 godina često je posljedica fibrocističnih promjena dojke. Kod sklerozirajuće adenoze prisutna je atipija pa je i dijagnostika tih promjena teža. Radi se o benignoj proliferativnoj promjeni, a mogu se naći nakupine stanica žljezdanog epitela, stanice strome i gole jezgre.

Nekroza masnog tkiva nastaje najčešće zbog posljedica traume ili upale. Može se pojaviti krvarenje, ciste, fibroza i stvaranje kalcifikata. U citološkim razmazima nalazi se stanični detritus, plazma stanice i histiociti.

Fibroadenom je pravilan i oštro ograničen čvor, a u razmazu se nalaze stanice žljezdanog epitela, gole jezgre i ružičasta masa koja čini dijelove strome. Mogu se pronaći i atipične stanice.

Cista dojke je pravilan i ograničen čvor, a kod punkcije se dobije tekući sadržaj koji govori da se radi o cisti. U razmazima se najčešće nađu fagociti i pojedinačne epitelne stanice.

Kada se nađe oštro ograničen i pravilan čvor, može se raditi i o limfnom čvoru. U laktaciji i kod uzimanja hormonske terapije mijenja se izgled stanica. Stanice žljezdanog epitela su brojne, a citoplazma može biti vakuolizirana. Također, nakon zračenja vidljive su promjene koje se očituju kao anizonukleoza, promjena strukture kromatina i vakuolizacija. Takve stanice treba znati razlikovati od zloćudnih (2).

Ginekomastija je pojava koja se susreće kod muškaraca, a klasificira se kao mladenačka, idiopatska i ginekomastija uzrokovana lijekovima. U razmazu se nalazi slaba do srednja celularnost, nakupine duktalnih stanica, apokrine stanice i stromalne bipolarne gole jezgre.

Intraduktalni papilom pojavljuje se kod žena između 50 i 60 godina. Žene često nemaju palpabilnu tvorbu, ali javlja se serozni ili krvavi eksprimat. Mogu se pronaći kohezivne nakupine stanica duktalnog epitela, nakupine apokrinih stanica i može biti prisutna atipija, vakuolizacija i nukleoli.

Subareolarni apsces karakterizira bolna masa. Prisutna je skvamozna metaplazija začepljenog izvodnog mliječnog kanalića. U razmazu se vide brojne skvame, atipične pločaste stanice, stanice duktalnog epitela i u podlozi očuvane i razorene upalne stanice (12).

2. CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja je procijeniti dijagnostičku vrijednost citologije benignih promjena u dojci usporedbom s patohistološkim nalazom određivanjem specifičnosti i negativne prediktivne vrijednosti.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječno (13)

3.2. Ispitanici i metode

Ovim istraživanjem obuhvaćene su ispitanice u kojih je na Kliničkom zavodu za kliničku citologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek od 1. siječnja do 31. prosinca 2015. godine učinjena citološka punkcija palpabilne i ultrazvukom vođene punkcije nepalpabilne tvorbe u dojci te postavljena dijagnoza C2 ili C3 kategorije citološkog nalaza. Analizirani razmazi su fiksirani na zraku i bojeni standardnom May-Grünwald metodom. Kao izvor podataka korištena je baza citoloških nalaza Kliničkog zavoda za kliničku citologiju.

U istraživanje su uključeni i patohistološki nalazi ispitanica koji su dobiveni biopsijom ili ekstirpacijom promjene koja je prethodno citološki punktirana. Patohistološki materijal je obrađen standardnom histokemijskom tehnikom, uklopljen u parafinske blokove i bojen standardnim histokemijskim bojenjem hemalaun eozinom. Korišteni su patohistološki (PHD) nalazi Zavoda za patologiju i sudsku medicinu KBC-a Osijek, evidentirani u bazi nalaza Kliničkog zavoda za kliničku citologiju.

Učinjena je usporedba citoloških s patohistološkim nalazima.

3.3. Metode uzimanja i obrade uzoraka

Za uzimanje uzoraka palpabilnih i nepalpabilnih promjena u dojci koristila se citološka punkcija tankom iglom od 22 do 25 gaugea i špricom od 10 ml. Za pomoć pri uzorkovanju kod nepalpabilnih promjena koristio se ultrazvuk kako bi se što preciznije i bolje uzeo uzorak. Nakon što se iglom ušlo u tvorbu, sadržaj se aspirirao pomoću negativnog tlaka u špricu. Nakon toga uzorak se razmazao po predmetnom staklu i nakon sušenja bojao po MGG metodi. Citološka punkcija široko je rasprostranjena tehnika koja donosi definitivnu dijagnozu zbog svojih točnih i preciznih rezultata. Često se koristi za razlikovanje benignih od malignih promjena (7). Razmazi su bojeni standardnom metodom po May-Grünwald-Giemsi. Boja se otopinom May Grünwald (metilensko modrilo i kiseli eozin otopljen u metanolu) i otopinom Giemsa (azur II-eozin i azur II otopljen u glicerinu i metanolu). Prvo se May Grünwald boja drži na preparatu 3 minute, a zatim Giemsa 20 minuta. U koraku između boja preparat se

ispire destiliranom vodom kao i nakon bojenja Giemsom. Zadnji korak je sušenje preparata na zraku. Preparati se numeriraju i spremni su za mikroskopiranje (14).

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički su podatci opisani aritmetičkom sredinom, medijanom i interkvartilnim rasponom. Razlike kategorijskih varijabli testirane su χ^2 testom. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu koristio se statistički program SPSS (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD) (15, 16).

Za ocjenu dijagnostičke vrijednosti citološkog nalaza benignih promjena u dojci odredili smo osjetljivost (O), specifičnost (S) i prediktivne vrijednosti (PV) usporedbom s patohistološkim nalazom, kroz izračun točno pozitivnih (TP), točno negativnih (TN), lažno pozitivnih (LP) i lažno negativnih nalaza (LN).

Osjetljivost je indikator pouzdanosti testa da otkrije bolest, a opisuje vjerojatnost da će neka osoba s ciljanim poremećajem na ispitivanju biti pozitivna. Izračunava se po formuli TP/TP + LN. Specifičnost je indikator sposobnosti testa da zdrave osobe označi nalazom bez abnormalnosti, a opisuje vjerojatnost da će osoba bez ciljanog poremećaja po ispitivanju biti negativna. Izračunava se po formuli TN/TN + LP. Prediktivne vrijednosti ukazuju na učinkovitost pretrage. Pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) predstavlja proporciju točno prepoznatih osoba s bolesti u odnosu na sve osobe s pozitivnim nalazom. Izračunava se po formuli TP/TP + LP. Negativna prediktivna vrijednost (NPV) predstavlja proporciju točno prepoznatih osoba bez bolesti u odnosu na sve osobe s negativnim nalazom. Izračunava se po formuli TN/TN + LN (17).

4. REZULTATI

Za dijagnostiku promjena dojke u Kliničkom zavodu za kliničku citologiju KBC Osijek od 1. siječnja do 31. prosinca 2015. godine učinjeno je 2396 citoloških analiza. Analizirano je 1385 eksprimata iz dojke, 5 obrisaka promjena na bradavici i 1006 uzoraka dobivenih punkcijom palpabilnih i ultrazvukom vođenom punkcijom nepalpabilnih promjena u dojci kod 845 pacijenata. Punktati promjena u dojci raspodijeljeni su u 5 kategorija citoloških nalaza (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela kategorija citoloških nalaza (N = 1006)

Kategorije citoloških nalaza	**Palpabilne promjene**	**Nepalpabilne promjene**	**N**	**%**
C1	17	181	198	19,7
C2	**74**	**536**	**610**	**60,6**
C3	**4**	**51**	**55**	**5,5**
C4	5	28	33	3,3
C5	12	98	110	10,9
Ukupno	**112**	**894**	**1006**	**100,0**

Benignim je kategorijama (C2 i C3) označeno ukupno 665 (66,1 %) promjena u dojci, 78 palpabilnih i 587 nepalpabilnih tvorbi, u 558 ispitanika, 19 muškaraca i 539 žena (Tablica 2).

Tablica 2. Dobna i spolna raspodjela ispitanika (N = 558)

	Muškarci	**Žene**	**Ukupno**
Broj	19 (3,4 %)	558	
	539 (96,5 %)		
Median (raspon)	57,5 (15 – 80)	46 (15 – 92)	47 (15 – 92)

Središnja vrijednost (medijan) dobi ispitanika je 55,5 godina (interkvartilni raspon od 15 do 80), a ispitanica 46 godina (interkvartilni raspon od 15 do 92).

Fibroadenomi i ciste su najčešće dijagnosticirane benigne promjene u dojci i to u 158 (23,8 %) i 142 (21,5 %) uzorka.

Tablica 3. Raspodjela citoloških dijagnoza

Citološke dijagnoze	**Palpabilne Promjene N (%)**	**Nepalpabilne promjene N (%)**	**N (%)**
Tkivo dojke	11 (14,1)	48 (8,2) **59 (8,9)**	
Masno tkivo	8 (10,2)	41 (7,0)	**49 (7,4)**
Dukektazija	-	11 (1,9)	**11 (1,6)**
Epidermoidna cista	4 (5,1)	1 (0,2)	**5 (0,7)**
Cista	5 (6,4)	138 (23,5)	**143 (21,5)**
Apokrina cista	5 (6,4)	78 (13,3)	**83 (12,5)**
Inflamirana cista	8 (10,2)	18 (3,1)	**26 (3,9)**
Subareolarni apsces	-	2 (0,3)	**2 (0,3)**
Gnojna upala	7 (9,0)	13 (2,2)	**20 (3,0)**
Serom	-	3 (0,5)	**3 (0,5)**
Linfatično tkivo	1 (1,3)	10 (1,7)	**11 (1,6)**
Hiperplazija žljezdanog epitela	3 (3,9)	19 (3,2)	**22 (3,3)**
Hiperplazija žljezdanog epitela s atipijama	1 (1,3)	18 (3,1)	**19 (2,9)**
Fibrocistične promjene	-	27 (4,6)	**27 (4,1)**
Fibroadenom	18 (23,1)	140 (23,9) **158 (23,8)**	
Fibroadenom s atipijama	1 (1,3)	10 (1,7)	**11 (1,6)**
Papilarna proliferacija	-	5 (0,8)	**5 (0,8)**
Ginekomastija	6 (7,7)	5 (0,8)	**11 (1,6)**
Ukupno	**78 (11,7)**	**587 (88,3)**	**665 (100,0)**

U 60 (9 %) ispitanika je učinjena patohistološka verifikacija citološki punktirane promjene te je učinjena korelacija citoloških i patohistoloških nalaza (Tablica 4).

Tablica 4 . Odnos citološkog i patohistološkog nalaza (N = 54)

Citološki nalaz	Patohistološki nalaz		Ukupno
	Pozitivan	Negativan	
pozitivan	-	6	6
negativan	2	52	54
Ukupno	2	58	60

Usporedbom citološkog i patohistološkog nalaza nađena su 2 (3,3 %) lažno negativna nalaza i 6 (10 %) lažno pozitivna nalaza. U 52 (86,7 %) ispitanika točno je postavljena dijagnoza benigne promjene. Specifičnost citološkog nalaza benignih promjena u dojci iznosi 89,6 %, a negativna prediktivna vrijednost 96,3 %.

5. RASPRAVA

Za dijagnostiku promjena dojke u Kliničkom zavodu za kliničku citologiju KBC Osijek od 1. siječnja do 31. prosinca 2015. godine učinjeno je 2396 citoloških analiza. U 845 pacijenata je učinjeno 1006 analiza punktata papabilnih i nepalpabilnih promjena u dojci. Benignim je kategorijama (C2 i C3) označeno ukupno 665 (66,1 %) promjena u dojci, 78 palpabilnih i 587 nepalpabilnih tvorbi, a u 558 ispitanika, 19 muškaraca i 539 žena. Većina promjena u dojci su benigne prirode. U sličnim istraživanjima udio benignih promjena kreće se u rasponu od 24 do 77,5 % (11). Incidencija benignih promjena u dojci povećava se tijekom drugog desetljeća života, a vrhunac pojavljivanja su četrdesete i pedesete godine života (1).

U našem su istraživanju fibroadenomi i ciste najčešće dijagnosticirane benigne promjene u dojci, čine 45,3 % svih citološki benignih promjena i to u 158 (23,8 %) i 143 (21,5 %) uzorka. Raspon dobi za fibroadenome je od 17 do 76 godina, a srednja životna dob je 37 godina. Patohistološki su fibroadenomi potvrđeni u više od trećine svih punktiranih promjena, a koje su citološki dijagnosticirane kao fibroadenom, hiperplazijom epitela sa ili bez atipija i fibrocističnom promjenom. Fibroadenomi su benigne lezije u dojci karakteristične za mlađu životnu dob, najčešće u žena od 21 do 30 godina, klinički se manifestira kao pomična, tvrda palpabilna tvorba u dojci i nisu povezani s rizikom za rak dojke (18, 19). Postupak s pacijentima s fibroadenomom najčešće ovisi o dobi pacijentice i veličini tvorbe; u mlađih pacijentica se promjena prati najčešće nakon potvrde citološkom punkcijom, a u starijih je moguća i patohistološka potvrda debljom iglom (″core biopsy″) i ekstirpacija same promjene (1). Fibroadenomi (koji se u 20 – 25 % uzoraka citološki dijagnosticiraju kao epitelna hiperplazija s atipijom) dobro su poznati izvor atipija pa čak i lažno pozitivnih dijagnoza u citološkim razmazima zbog svoje uobičajeno obilne celularnosti, određenog stupnja makronukleoze i gubitka kohezivnosti među stanicama (20). Za razmaze punktata fibroadenoma karakteristična je fibromiksoidna stroma, razgranate nakupine stanica žljezdanog epitela i brojne gole mezenhimalne jezgre. Često nedostaje jedna od tri karakteristične značajke, pa je u tom slučaju postavljanje precizne dijagnoze fibroadenoma otežano (11). Točnost citološke punkcije u dijagnostici fibroadenoma iznosi 68 % do 97 % (21).

Citološka dijagnoza proliferativne lezije dojke koristi se za neodređene nalaze punktata promjena u dojci. Proliferativne lezije dojke s atipijama klinički je značajna dijagnoza jer je povezana sa značajno većom vjerojatnosti pojave maligne bolesti dojke u odnosu na

proliferativne lezije bez atipija. Fibroadenomi su činili većinu benignih promjena u obje kategorije proliferativnih lezija dojke s ili bez atipije (22).

Najčešće palpabilne promjene kod žena starijih od 30 godina su fibrocistične promjene, obično su višestruke i obostrane. Patohistološki nalaz tih promjena uključuje proširenje kanalića s posljedičnim stvaranjem cista, nalazom apokrine metaplazije, duktalnom hiperplazijom, fibrozom i kroničnom upalom. Citološki uzorci takvih punktata su zbog fibroze često slabo celularni (23). Fibrocistične promjene čine zastupljenije benigne poremećaje dojke. Takve promjene generalno zahvaćaju žene između 20 i 50 godina. Najčešći simptomi su bol i nježni noduli u dojkama. Točna patogeneza nije jasna, ali hormonalna neuravnoteženost i dominacija estrogena nad progesteronom čine važnu ulogu u njenom razvoju. Fibrocistične promjene uključuju makro ciste i mikro ciste, solidne lezije, epitelnu hiperplaziju s ili bez atipije, apokrinu metaplaziju, radijalni ožiljak i papilom (1). Fibrocistične su promjene u našem istraživanju nađene u 27 (4,1 %) uzoraka.

Ciste su uz fibroadenome najčešće dijagnosticirane benigne promjene u dojci pa tako i u našem istraživanju. Dijagnosticirane su u 143 (21,5 %) uzorka. Ciste su okrugle ili ovalne tekućinom ispunjene strukture koje se nalaze u trećine žena između 35 i 50 godina. Često se ne mogu razlikovati od solidnih masa samo kliničkim pregledom ili mamografijom. U takvim slučajevima dijagnostiku olakšava citološka punkcija. Najčešće se u sedimentu tekućeg sadržaja nalaze makrofagi, pojedinačne duktalne i apokrine stanice, a u slučaju upale i granulocioti u nakupinama pomiješani s makrofagima. Kada postoji infekcija ili ruptura ciste, aspirirani sadržaj može biti zamućen ili mliječan. Neki aspirati sadrže degenerativno promijenjene stanice i debris u pozadini upalnih stanica. U takvim slučajevima, potrebno je razlikovati inflamiranu cistu od rijetkog skvamoznog karcinoma (11). Palpabilne ciste uglavnom nisu povezane s rizikom za nastanak karcinoma, pacijentice se nakon evakuacije tekućeg sadržaja samo prate (23).

Često se u sedimentima aspiriranog sadržaja nalaze samo apokrine stanice i makrofagi, tada je citološki nalaz apokrina cista koja je dijagnosticirana u 83 (12,5 %) uzorka. Nalaz apokrinih stanica, makrofaga i duktalnih stanica karakteristika je i neproliferativnih fibrocističnih promjena. Brojnije nakupine apokrinih stanica nisu specifične za fibrocistične promjene jer mogu biti prisutne i kod drugih benignih lezija u dojci, poput fibroadenoma (11, 23).

Upalne promjene u dojci su dijagnosticirane u 23 (3,3 %) uzorka. Upala u dojci može biti posljedica infektivnih uzročnika ili pak predstavlja lokalnu reakciju na sistemsku bolest, a uvijek treba misliti i na mogućnost da se radi o raku dojke (1).

Subareolarni apsces, koji je citološki dijagnosticiran u dva uzorka, upalna je lezija koja zahvaća mliječni kanalić u subarleolarnoj regiji. Pločasta metaplazija epitela kanalića dovodi do začepljenja, a kasnije i rupture samog kanalića pri čemu keratinizirani debris izlazi u okolnu stromu. Posljedica su akutna i kronična upalna reakcija tipa stranog tijela (24).

Dukektazija (proširenje izvodnih kanalića) dijagnosticirana je u 11 uzoraka i primarno je bolest žena srednje životne dobi. Klinički se manifestira pojavom iscjetka, mastalgijom, retrakcijom bradavice ili palpabilnom subareolarnom tvorbom (1).

Tumor masnog tkiva (lipom) obično je solitarni benigni tumor zrelih masnih stanica. Klinički se manifestira kao dobro ograničena, glatka ili lobulirana mekana tvorba. U razmazu citološkog punktata vide se nakupine stanica masno vezivne strome koje su citološki potvrđene u 49 (7,4 %) uzoraka. Ako je klinička dijagnoza lipoma potvrđena citološkom punkcijom ili biopsijom, a mamogram i ultrazvučni nalaz nisu suspektni, promjena se prati. Kirurški se uklanjaju promjene koje se povećavaju u kratkom razdoblju (1).

Ginekomastija je hormonski ovisna lezija koja se najčešće pojavljuje u adolescenata i starijih muških pacijenata, a citološki je potvrđena u 11 pacijenata. Dijeli se na juvenilnu, idiopatsku ili ginekomastiju uzrokovanu lijekovima (24). U 30 - 60 % dječaka može se razviti prolazna ginekomastija (obično se pojavljuje nakon 10. godine i nestaje nakon 17. godine). Javlja se u 65 % muškaraca starijih od 80 godina (25).

Epidermoidna cista je rijetka lezija u dojci i dijagnosticirana je u samo 5 uzoraka. Važnost prepoznavanja te lezije leži u činjenici da se može zamijeniti za bilo koju benignu ili malignu leziju dojke i klinički, ali i radiološki. Nastanak epidermoidne ciste najčešće se povezuje s prethodnom traumom što dovodi do implantacije pločastog epitela u područje fibrocistično promijenjenog tkiva dojke (26).

Usporedbom citološkog i patohistološkog nalaza u našem istraživanju nađena su 2 (3,3 %) lažno negativna nalaza i 6 (10 %) lažno pozitivna nalaza. U 52 (86,7 %) ispitanika točno je postavljena dijagnoza benigne promjene. Specifičnost citološkog nalaza benignih promjena u dojci iznosi 89,6 %, a negativna prediktivna vrijednost 96,3 %. Specifičnost je citološke punkcije u različitim istraživanjima inače vrlo visoka i kreće se od 92 % do 99 %, iako je u

nekim istraživanjima prikazana znatno niža i specifičnost (78,6 %) i negativna prediktivna vrijednost (67 %) (27, 28). Varijabilnost osjetljivosti je prvenstveno posljedica različitog iskustva i znanja citopatologa, dostupnosti citopatologa tijekom postupka dijagnostike te prirodi same lezije, njene palpabilnosti i veličine (29).

Citološka je punkcija tankom iglom brza, ekonomična i pouzdana metoda za dijagnozu palpabilnih i nepalpabilnih promjena u dojci. Kako većina benignih lezija nije povezana s rizikom za nastanak raka dojke, trebalo bi izbjegavati nepotrebne kirurške postupke.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti:

- Od ukupno 665 benignih promjena u dojci, njih 78 označene su kao palpabilne, a 587 nepalpabilne
- Fibroadenomi i ciste dokazani su kao najčešće promjene u 158 (23,8 %) i 142 (21,5 %) uzorka
- U 60 (9 %) ispitanika učinjena je patohistološka verifikacija citološki punktirane promjene te je učinjena korelacija citoloških i patohistoloških nalaza i nađena su 2 (3,3 %) lažno negativna nalaza i 6 (10 %) lažno pozitivna nalaza. U 52 (86,7 %) ispitanika točno je postavljena dijagnoza benigne promjene
- Specifičnost citološkog nalaza benignih promjena u dojci iznosi 89,6 %, a negativna prediktivna vrijednost 96,3 %.

7. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Procijeniti dijagnostičku vrijednost citologije benignih promjena u dojci usporedbom s patohistološkim nalazom određivanjem specifičnosti i negativne prediktivne vrijednosti.

USTROJ STUDIJE: Presječna studija.

ISPITANICI I METODE: Istraživanjem su obuhvaćeni ispitanici u kojih je na Kliničkom zavodu za kliničku citologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek od 1. siječnja do 31. prosinca 2015. godine učinjena citološka punkcija palpabilne i ultrazvukom vođene punkcije nepalpabilne tvorbe u dojci te postavljena dijagnoza C2 ili C3 kategorije citološkog nalaza. Analizirani razmazi su fiksirani na zraku i bojeni standardnom May-Grünwald metodom. Kao izvor podataka korištena je baza citoloških nalaza Kliničkog zavoda za kliničku citologiju. U istraživanje su uključeni i patohistološki nalazi ispitanika koji su dobiveni biopsijom ili ekstirpacijom promjene koja je prethodno citološki punktirana.

REZULTATI: Benigne promjene u dojci raspodijeljene su u 5 kategorija citoloških nalaza. Benignim kategorijama (C2 i C3) označeno je 665 (66,1 %) uzoraka, 78 palpabilnih i 587 nepalpabilnih tvorbi, u 558 ispitanika. Fibroadenomi i ciste su najčešće dijagnosticirane benigne promjene u dojci i to u 158 (23,8 %) i 142 (21,5 %) uzorka. Usporedbom citološkog i patohistološkog nalaza nađena su 2 (3,3 %) lažno negativna nalaza i 6 (10 %) lažno pozitivna nalaza. U 52 (86,7 %) ispitanika točno je postavljena dijagnoza benigne promjene. Specifičnost citološkog nalaza benignih promjena u dojci iznosi 89,6 %, a negativna prediktivna vrijednost 96,3 %.

ZAKLJUČAK: Citološka je punkcija neinvazivna, brza i jeftina dijagnostička metoda koja usmjerava dijagnostičku obradu. Kako većina benignih lezija nije povezana s rizikom za nastanak raka dojke, trebalo bi izbjegavati nepotrebne kirurške postupke.

KLJUČNE RIJEČI: tvorbe u dojci, benigne promjene u dojci, citološka punkcija

8. ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study was to determine diagnostic value of cytology in benign breast changes by comparing them with pathohistological findings to determine their specificity and negative predictive value.

STUDY DESIGN: A cross-sectional study.

PARTICIPANS AND METHODS: This study included respondents who underwent cytological puncture od palpable and non-palpable mass in breast and set diagnosis C2 or C3 category from January 1st, 2015 until December 31st, 2015 at Clinical institute for clinical cytology at Clinical Hospital Centre Osijek. Analysed smears were fixed in the air and coloured with May-Grünwald method. Cytological findings of Clinical institute for clinical cytology were used as source of data in this study. This research also included pathohistological findings of participants got in biopsy or extirpation of previously punctured change.

RESULTS: Benign changes in breast are distributed in 5 categories of cytological findings. In benign categories (C2 and C3) belong 665 (66.1%) changes, 78 palpable and 587 non-palpable in 558 participants, 19 male and 539 female. Fibroadenoma and cysts are the most commonly diagnosed benign changes in breast in 158 (23.8%) and 142 (21.5%) samples. In comparison of cytological and pathohistological findings 2 (3.3%) were found false negative and 6 (10%) false positive. In 52 (86.7%) participants diagnosis was correct for benign changes. Specificity of cytological findings in benign breast diseases is 89.6% and negative predictive value is 96.3%.

CONCLUSION: Cytological puncture is non-invasive, fast and inexpensive technique that directs the diagnostic treatment. Because of majority of benign lesions are not associated with an increased risk for breast cancer, unnecessary surgical procedures should be avoided.

KEY WORDS: breast lumps, benign breast disease, fine needle aspiration

9. LITERATURA

1. Guray M, Sahin AA. Benign Breast Diseases: Classification, Diagnosis, and Management.Oncologist. 2006;11:435–449.
2. Fajdić J. Suvremena dijagnostika bolesti dojke. Medicinska naklada, Zagreb; 2001.
3. Sauer T, Roskell D. The breast. U: Gray W, Kocjan G. Diagnostic Cytopathology. Elsevier; 2010. str. 179-228.
4. Hindle, W, Mokbel, K. Diagnosis and Management of Benign Breast Disease. Glob. libr.women's med. 2009. Dostupno na adresi: https://www.glowm.com/section_view/heading/Diagnosis%20and%20Management%20of%20Benign%20Breast%20Disease/item/17. Datum pristupa: 04.07.2017.
5. Kocjan G.Needle aspiration cytology of the breast: current perspective on the role in diagnosis and management. Acta Med Croatica. 2008;62(4):391-401.
6. Khan A, Jamali R, Jan M, Tasneem M. Correlation of Fine Needle Aspiration Cytology andHistopathology Diagnosis in the Evaluation of Breast Lumps. Int J Med Students. 2014;2:40-3
7. Shilpa N, Shridevi SH. Cytological Correlation of Benign Breast Diseases with Histopathology. JMSCR. 2016;4:13256-13259
8. Chandanwale S, Rajpal M, Jadhav P, Sood S, Gupta K, Gupta N. Pattern of benign breastlesions on FNAC in consecutive 100 cases: A study at tertiary care hospital in India. Int J Pharm Biol Sci. 2013;3:129-138
9. Nirmala C, Shulbha VS, Dayananda B S. Spectrum of benign breast lesions: A cytologicstudy. J of Evolution of Med and Dent Sci. 2015;4:9305-9312.
10. Guideline for Non-operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast cancer Screening. NHSBSP publication no. 50, June 2001. Klijanienko J, Zajdela A, Lussler C, Voillemot N, Zafrani B, Thibault F i sur. Critical Clinicopathologic Analysis of 23 Cases of Fine-Needle Breast Sampling Initially Recorded as False-Positive. Cancer Cytopathol. 2001;93:132-139.
11. Mendoza P, Lacambra M, Tan PH, Tse GM. Fine Needle Aspiration Cytology of the Breast: The Nonmalignant Categories. Patholog Res Int. 2011. Dostupno na adresi:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3108472/. Datum pristupa 22.2.2017.

12. Overview of benign breast disease. Up To Date. Dostupno na adresi: htpp://www.uptodate.com/contents/overview-of-benign-breast-disease. Datum pristupa: 22.2.2017.
13. A. Kolčić I, Vorko Jović A. Epidemiologija. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
14. Koss LG, Melamed MR. Koss' diagnostic cytology and it's histopathologic bases. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
15. B. Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
16. C. Peacock J, Peacock P. Oxford Handbook of Medical Statistics –ISE. 3. izd. Oxford: Oxford University Press; 2010.
17. Raslich M.A, Markert RJ, Stutes S. Odabir i tumačenje dijagnostičkih pretraga. Biochemia medica 2007:17;151-161. Dostupno na adresi:http://hrcak.srce.hr/18122. Datum pristupa: 17.04.2017.
18. Shrestha A, Chalise S, Karki S, Shakya G. Fine needle aspiration cytology in a palpable breast lesion . Journal of Pathology of Nepal (2011) Vol. 1, 131-5.
19. Carter BA, Page DL, Schuyler P et al. No elevation in long-term breast carcinomarisk for women with fibroadenomas that contain atypical hyperplasia.Cancer 2001;92:30–36.
20. Mak A, Field AS. Positive predictive value of the breast FNAB diagnoses of epithelial hyperplasia with atypia, papilloma, and radial scar. Diagn Cytopathol. 2006;34:818-823.
21. S. M. Kollur and I. A. El Hag, FNA of breast fibroadenoma:observer variability and review of cytomorphology with cytohistological correlation. Cytopathology. 2006;17:239–244.
22. Zhao C, Raza A, Martin SE, Pan J, Greaves TS, Cobb CJ. Breast fine-needle aspiration samples reported as "proliferative breast lesion": clinical utility of the subcategory "proliferative breast lesion with atypia". Cancer Cytopathol. 2009;117:137-47.
23. Breast (Up to date, 2015). Dostupno na adresi:http://www.eurocytology.eu/en/course/355, Datum pristupa: 16.01.2017.
24. O'Malley FP, Bane AL. The spectrum of apocrine lesions of the breast. Adv Anat Pathol 2004;11:1–9.

25. Brenna N, Houssami N, French J. Management of benign breast conditions. Australian Family Physician. Clinical practice: 2005;34:353-5.

26. Sharma S, Pujani M. Epidermoid cyst of breast: A clinical and radiological dilemma resolved by FNAC. J Cytol. 2012:29:155-6.

27. Mizuno S, Isaji S, Ogawa T, Tabata M, Yamagiwa K, Yokoi H, et al. Approach to fine-needle aspiration cytology-negative cases of breast cancer. Asian J Surg. 2005;28:13–7.

28. Hatada T, Ishii H, Ichii S, Okada K, Fujiwara Y, Yamamura T.Diagnostic value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy, core-needle biopsy, and evaluation of combined use in the diagnosis of breast lesions. J Am Coll Surg. 2000;190:299-303.

29. Mitra S, Pranab D. Fine-needle aspiration and core biopsy in the diagnosis of breast lesions: A comparison and review of the literature. Dostupno na stranici:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5019018/. Datum pristupa: 07.07.2017.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

Ime i Prezime: Ena Dener

Datum rođenja: 16. 11. 1995.

Adresa: Lađarska 10, Osijek

E-mail: enadener6@gmail.com

Telefon: 095 813 8797

OBRAZOVANJE:

2014. - . 2017. Sveučilišni preddiplomski studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika

2010. – 2014. Medicinska škola Osijek (Zdravstveno - laboratorijski tehničar)

2002. – 2010. Osnovna škola Ljudevita Gaja