

## CITOPATOLOŠKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA DOJKE

*Danijela Radojkovic\**, *Milan Radojkovic\*\**, *Vuka Katic\*\*\**, *Vuk Milošević\*\*\**,  
*Jelena Dakovic\*\*\** i *Teodora Angelopoulou\*\*\**

Neprestani porast učestalosti karcinoma dojke u mlađih žena, njegovo retko otkrivanje u ranoj fazi, tj. u stadijumu I, kao i još uvek visok mortalitet od ove bolesti, činjenice su koje objašnjavaju zašto je ovaj karcinom učestala meta mnogih istraživača. Zahvaljujući grčkom naučniku Papanicolaou-u i njegovom saopštenju (1928), otpočela je uspešna preventivna borba sa najučestalijim karcinomom u žena, tj. sa karcinomom grlića materice. Sa razvojem citoloških metoda tipa eksfolijativne, "brushing" i aspiracione tehnike tankom iglom, postignuti su zavidni rezultati na ovom dijagnostičkom polju. I dok se citopatološke metode sve više koriste i u onkopatologiji dojke širom sveta, u našoj zemlji je njihova primena retka, što je i jedan od razloga za ovo proučavanje.

Primenom eksfolijativne i aspiracione citologije tankom iglom, ispitano je 50 bolesnika. Otkrivene su sledeće ćelije: penušavi makrofagi, lipoproteinski sadržaj, zapaljenje dojke, eritrociti, papile, apokrina metaplazija i duktalni karcinom dojke. Istaknute su citološke karakteristike malignih tumora dojke, prednosti, ali i manjkavost citoloških metoda. Zaključeno je da se citološkim metodama, nakon mamografije, mogu otkriti prekancerozne lezije i karcinomi dojke u ranoj fazi, kao i da je za tačnu interpretaciju citološkog nalaza, zbog česte mimikrije u onkološkoj patologiji, potrebno solidno predznanje iz patohistološke morfologije. *Acta Medica Medianae* 2005;44(2): 57–60.

**Ključne reči:** *citopatologija, karcinom dojke, premaligne lezije dojke, citopatološke karakteristike*

---

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma  
Kliničkog centra u Nišu\*  
Hirurška klinika Kliničkog centra u Nišu\*\*  
Institut za kliničku patologiju i patološku anatomiju Kliničkog centra  
u Nišu \*\*\*

*Kontakt:* Danijela Radojković

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma  
Kliničkog centra  
Bulevar dr Zorana Đinđića 48  
18000 Niš, Srbija i Crna Gora

### Uvod

Rak dojke je najučestaliji maligni tumor žena u mnogim zemljama sveta, pa i u našoj zemlji (1). Ne samo da se iz godine u godinu povećava, nego sve manje štedi i mlade žene iz III i IV decenije života (2–4). Međutim, pored alarmantnog morbiditeta, zabrinjavajući je i mortalitet budući da od obolelih žena, 1/3 umre od ove bolesti (1,5). Najvažniji razlog za navedeni smrtni bilans je kasno otkrivanje karcinoma dojke, tj. u odmaklom stadijumu. Drugim rečima, karcinomi ispod 2 cm u prečniku i bez metastaza u regionalnim limfnim nodusima (stadijum I) imaju najbolju prognozu. Naprotiv, tumori u IV stadijumu, tj. tumori bilo kakvih dimenzija, sa zahvatanjem grudnog koša i sa metastazama u regionalnim limfnim nodusima, imaju lošu prognozu. Sledi imperativ da je najuspešnija borba protiv karcinoma dojke, njegovo

rano otkrivanje, o čemu svedoče brojni radovi na ovu temu (1,5–6).

U cilju ranog otkrivanja karcinoma dojke, primenjuju se različite kliničke i mikromorfološke metode, pre svega, mamografija i citologija (5,7). Citopatologija se odnosi na dijagnostičke metode koje se koriste za ispitivanje ćelija iz različitih delova organizma, sa namerom da se otkrije uzrok ili priroda same bolesti. Citološke metode se primenjuju decenijama, počev od sredine XIX veka pa nadalje, kada su istraživači otkrili patološke ćelije u telesnim tečnostima, tj. u mokraći, sputumu, eksudatima i želudačnom soku (8–9). Papanicolaou (1928) je u Njujorku najavio modernu eru dijagnostičke citologije, objavivši članak pod nazivom "Nova dijagnoza karcinoma".

### Cilj rada

Proučavanje citoloških karakteristika sekreta dojke i sadržaja iz cističnih i solidnih tumefakata dojke, verifikovanih mamografijom.

### Materijal i metode

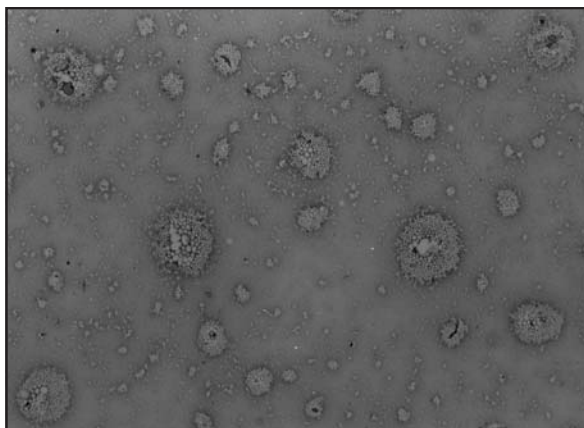
Korišćena je eksfolijativna citologija, tj. sekret iz mamile dojke (30 bolesnica) i materijal dobijen aspiracionom citologijom tankom iglom iz tumefakata

u samoj dojci (20 bolesnica). Za klasično HE bojenje i za bojenje po Papanicolaou (Pap), dobijeni materijal je fiksiran u 95% etanolu, dok je za bojenje po May-Grunwald-Giemsa (MGG) metodi, izdvajana po jedna pločica i pre bojenja sušena na vazduhu 15 minuta.

## Rezultati

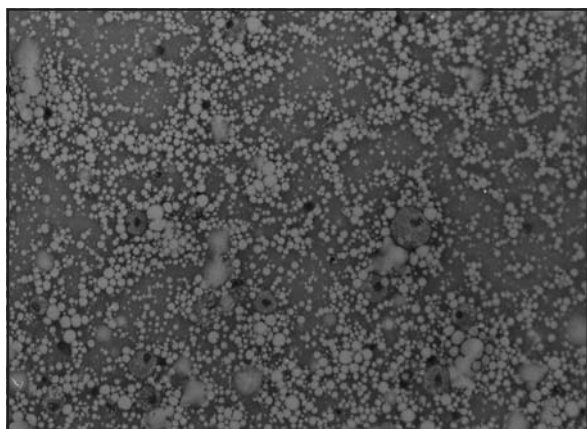
### *Spontani sekret iz mamile – eksfolijativna citologija*

Ubikvitarni nalazi su bili penušavi makrofagi: različite veličine, pretežno kružnog oblika, sačaste citoplazme blede boje i malih, takođe kružnih jedara (Slika 1). Sekret koji ih okružuje je jače ili slabije crveno obojen, zavisno od količine prisutnih proteina; u slučaju sadržanih lipida i citoplazma je zadobijala mikrokapljičasti izgled (Slika 2), ukazujući na hiperprolaktinemiju. U ređim slučajevima (24%), u sekretu su

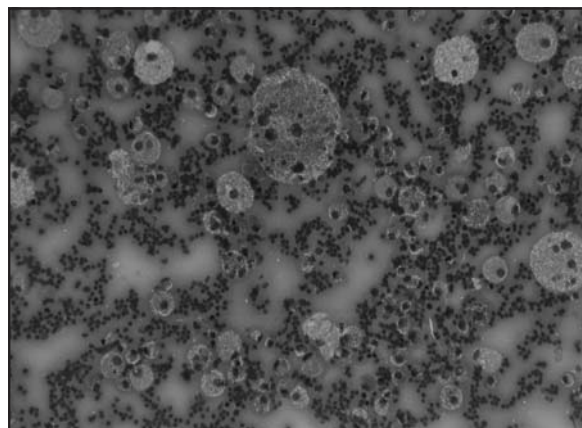


Slika 1. Penušavi makrofagi HE x 300

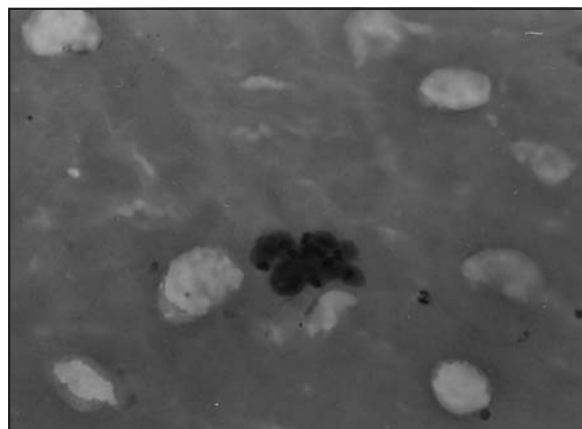
dominirali neutrofilni leukociti i retki eritrociti omogućujući dijagnozu zapaljenja dojke-akutni purulentni mastitis (Slika 3). Najređe je sekret sadržao mikropapile (5%), ali bez jedarnog polimorfizma i bez prisutnih mitozna (Slika 4), što se uklapalo u histološku sliku tipične intraduktalne papilomatoze, grupisane u fibrocističnu bolest dojke koja predstavlja najčešću prekanceroznu leziju dojke. Maligne ćelije nisu nađene.



Slika 2. Pretežno lipidni "background" HE x 200



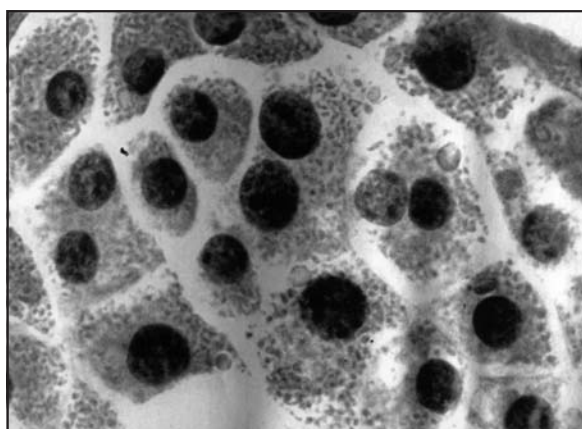
Slika 3. Masa neutrofilnih granulocita i penušavi makrofagi HE x 250



Slika 4. Mikropapila, bez atipizma Pap x 300

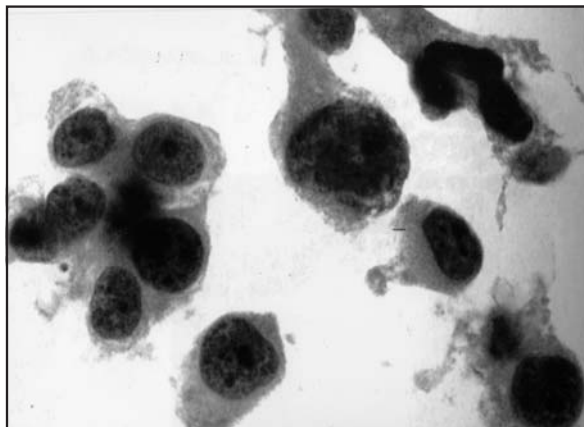
### *Materijal dobijen aspiracionom citologijom tankom iglom*

Citološki sastav iz cističnih struktura dojke je identičan sastavu sekretne dojke. Jedino su bili zastupljeni makrofagi tipa hemosiderofaga. Interesantan nalaz čine polja sa apokrinom metaplazijom koja su sastavljena od ćelija sa obilnom granularnom citoplazmom. Jedra su okrugla i uniformna, a nukleolusi mali (Slika 5). Duktalni karcinom dojke je otkriven u 10%



Slika 5. Apokrinska metaplazija – MGG x 300

bolesnica. U slučaju karcinoma, upadljiv je celularni polimorfizam u veličini i obliku, slaba kohezivnost, izmenjen nukleo-citoplazmatski indeks u korist jedra, markantan polimorfizam i hiperhromazija jedara, kao i prisustvo upadljivih nukleolusa (Slika 6). Navedeni citološki nalaz je potvrđen na operativnim biopsijama karcinoma dojke (Slika 7).



Slika 6. Duktalni karcinom: upadljiv nuklearni polimorfizam MGG x 300



Slika 7. Presek karcinoma dojke

### Diskusija

Citopatologija je dijagnostička metoda koja se sve više koristi u svetu, ali i u našoj zemlji.

Njene prednosti su evidentne, u odnosu na analizu histoloških (biopsijskih) uzoraka, mada su mnogi autori istakli i neke nedostatke. Najvažnije prednosti su (10–11):

- manja trauma u toku uzimanja citološkog uzorka, ukoliko se uporedi sa uzimanjem biopsijskog materijala. S obzirom da je, u toku uzimanja materijala aspiracijom tankom iglom, rizik za nastajanje hemoragije, infekcije ili transplantacije tumora je mnogo manji, nego kada se uzima biopsija za patohistološku analizu;

- ispitivanje promene na velikoj površini je jedino moguće korišćenjem citoloških metoda;

- tumori sa otežanim pristupom su dostupni citološkim metodama;

- brza dijagnoza je najveća prednost citoloških metoda. Tako se direktni razmazi ili oni koji se uzimaju aspiracijom tankom iglom, analiziraju za nekoliko minuta;

- značajna ekonomičnost. Brzom dijagnozom se izbegavaju različite komplikovane dijagnostičke procedure i uklanjaju zablude u odnosu na planiranu hiruršku terapiju.

Međutim, izjašnjavanje o histološkom tipu karcinoma, invaziji okolnih struktura i o prostranstvu tumora, nije moguće analizom citološkog uzorka, što su nedostaci citopatologije (12–14).

U citopatološkoj dijagnostici je neophodno dobro poznavanje patohistologije ispitivanih procesa, pre svega zbog čestog prisustva prekanceroznih lezija tipa atipičnih lobularnih i duktalnih hiperplazija koje mogu da uslove pogrešnu, kako mamografsku, tako i citopatološku interpretaciju (7,14). Tim pre što su, celularni i nuklearni znaci maligniteta, identični u tkivnom i citološkom uzorku.

Od značajnih morfoloških parametara u citološkoj dijagnostici, istaknuti su sledeći: celularnost, raspored ćelija, veličina i oblik ćelija, jedara i nukleolusa, mitotski indeks jedara, izgled citoplazme, kao i "background" uzoraka (12–16). Najvalidniji citološki parametri u citopatološkoj dijagnostici su: veličina i oblik, kako samih ćelija, tako i njihovih jedara i jedaraca. Veličina ćelija zavisi od tipa neoplazme, ali ima i izuzetaka. U dilemi ovog parametra, svakako prednjače tumori endokrinih žlezda, pre svega feohromocitom srži nadbubrega koji u benignoj varijanti ima veće ćelije nego kada je biološki malignan, tj. kada je metastazirao. Štaviše, maligni tumori većine organa, uključujući i dojkę, zavisno od histološke varijante, da li su mikrocelularni ili makrocelularni, građeni su od malih ili velikih ćelija. Međutim, osobine jedara se ne mogu tako lako zanemariti, pre svega povećan broj normalnih, a naročito patoloških, mitoza. Polimorfizam jedara, poznat kao anizokarioza, uz povećanje nukleo-citoplazmatskog odnosa, najčešće razrešava mnoge dijagnostičke dileme koje neprestano prate ovaj rad. Najzad, ekstracelularni materijal i ćelijski "background" su od značajne pomoći u dijagnostici karcinoma, budući da su zapaljenja, hemoragije i nekroze stalni pratioci malignih tumora, naročito ako se u istom uzorku nađu ćelije suspektne na karcinom. Drugim rečima, dok isključivo nekrotične ćelije u citološkom uzorku otežavaju dijagnozu, njihovo prisustvo u okolini atipičnih ćelija i jedara pomaže u citološkoj dijagnozi.

Za razliku od citopatologije cerviksa uterusa koja se opsežno primenjuje i koja je doprinela prevenciji i otkrivanju ovog karcinoma u velikom procentu u ranoj fazi, a samim tim i njegovom izlečenju (16), aspiraciona citologija dojke se samo sporadično koristi u našoj zemlji i pored toga što u mnogim zdravstvenim centrima postoje patohistološke službe, bez "kriostatata" – aparata za smrzavanje tkiva i za brzu dijagnozu bolesti dojke u toku same operacije; citopatologija tumorskog procesa, pre hirurškog zahvata, bi bolje orijentisala hirurga.



### Zaključak

Metode izbora u brzoj i ranoj dijagnostici patologije dojke su:

– eksfolijativna citologija za različite procese "sekretne dojke", i

– aspiraciona citologija tankom iglom, za prekancerozne lezije i maligne tumore dojke.

Za precizno tumačenje citopatoloških nalaza, neophodno je dobro poznavanje patohistološke onkologije, zbog mogućih citoloških mimikrija prekanceroznih i malignih bolesti dojke.

### Literatura

1. Ellis O, Schnitt SJ, Sastre-Garau X. Invasive breast carcinoma. In Tumours of the breast and female genital organs, edited by FA Tavassoli and Devilee P. Lyon: ARCPress 2003, pp. 9–112.
2. Jmor S, Al-Sayer H, Heys S, Payne S. Breast cancer in women aged 35 and under: prognosis and survival. *JR Coll Surg Edinb* 2002;47:693–9.
3. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 2000; 320:474–8.
4. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy. A literature review. *Arch Surg* 2003; 138:91–8.
5. Hormoz Ehya. Cytopathology. In: Pathology, edited by Rubin E and Farber JL. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1994, p. 1485–1502.
6. Shaaban AM, Sloane JP, West CR, Moore FR. Histopathologic types of benign breast lesions and the risk of breast cancer: case-control study. *Am J Surg Pathol* 2002;26:421–30.
7. Mocko-Kacanski M, Levakov A, Stojiljković B. The correlation of histopathologic and mammographic findings in the detection and early diagnosis of breast carcinoma. *Arch Oncol* 2004;12 (Suppl 1):101-2.
8. Koss LG. Cytology: Accuracy of diagnosis. *Cancer* 1989; 64(Suppl):249–52.
9. Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection: A triumph and tragedy. *JAMA* 1989;26:737–43.
10. Frable WJ. Needle aspiration biopsy: Past, present and future. *Hum pathol* 1989;504–17.
11. Koss LG, Woyke S, Olzewski W. Aspiration biopsy: Cytologic interpretation and histologic bases. Tokyo: Springer Verlag; 1992.
12. Naib ZM. Exfoliative Cytopathology. Boston: Little Brown and Company 1985.
13. Atkinson BF. Atlas of diagnostic cytopathology. Philadelphia: WB Saunders and Company 1992.
14. Radović M, Veljković M, Pop-Trajković Z. Uloga citopatologije u ranoj dijagnostici cervikalnog karcinoma. *Acta Medica Medianae* 2002;5:77–89.
15. Hajdu SI, Frable WJ. The value and limitations of aspiration cytology in the diagnosis of primary tumors. *Acta Cytol* 1989;33:741–50.
16. Pavlović S. Citopatologija ženskih genitalija Niš: Prosveta; 1980.

## CYTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BREAST CARCINOMA

*Danijela Radojkovic, Milan Radojkovic, Vuka Katic, Vuk Milosevic, Jelena Dakovic and Teodora Angelopoulou*

Continual increasing of breast cancer in young women, its rare discovery in the early stage (stage I), as well as high mortality from this disease, are the facts that explain why the breast cancer is a target for many scientists. Thanks to the Greek scientist Papanicolaou and his report (1928), a successful battle with the most frequent carcinoma in women - PVU carcinoma, has begun.

With the development of exfoliative, brushing and fine needle aspiration cytological methods, the impressive results have been achieved. While cytologic methods are used more and more in the breast oncopathology worldwide, up to this moment their applications have been rare in our country, which is one more reason for this study reason more for this study.

By using the exfoliative and fine needle aspiration cytology, 50 patients were examined. The following cells were discovered: foamy macrophages, lipoprotein background, mastitis, erythrocytes, ductal tumorous papilles, apocrine metaplasia and ductal carcinomas. Furthermore, cytological characteristics of the breast cancers and both advantages and limitations of the cytologic methods were pointed out. It was concluded that, using cytological methods, discovery of both precancerous breast lesions and breast cancer was possible in the early stage. Also, sufficient knowledge of histopathology was necessary for correct interpretation of cytological results because of frequent mimicry in oncologic pathology. *Acta Medica Medianae* 2005;44(2): 57–60.

**Key words:** cytology, breast carcinoma, breast precancerous lesions, cytopathologic characteristics