

Važnost citološke analize intraoperacijskog otiska baze mamile kod mastektomiranih pacijentica zbog karcinoma dojke

- 1 Petra Dupčić
2 Karmen Trutin Ostović
3 Rado Žic
3 Zdenko Stanec
4 Smiljka Lambaša

- 1 Zdravstveno veleučilište Zagreb
2 Zdravstveno veleučilište u Zagrebu, Klinička jedinica za citologiju Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju KB-a Dubrava, Zagreb
3 Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju KB-a Dubrava, Zagreb
4 Klinička jedinica za patologiju Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju KB-a Dubrava, Zagreb

baze mamile vrlo je važna i točnost ovisi o pravilno označenom dijelu bradavice (najvažnije je dobro označavanje vanjske i unutarnje površine bradavice) i znanju citologa. Tijekom jedne godine od 9. studenoga 2010. do 10. studenoga 2011. napravljena je mastektomija s poštedom bradavice u 47 pacijentica. Usporedbom hitne citološke i konačne patohistološke dijagnoze, citološka je dijagnoza pokazala specifičnost 97 %, osjetljivost 85 % i dijagnostičku točnost 91 %. Moramo biti oprezni u interpretaciji rezultata zbog pukotina u smrznutim hitnim patohistološkim rezovima i sklonosti malignih stanica grupiranju, kao i kod nekrotičnih citoloških otisaka u kojima mogu biti skrivene i razorene maligne stanice. Intraoperacijska analiza omogućuje rekonstrukciju dojke tijekom iste operacije.

Sažetak

Karcinom dojke je jedan od najraširenijih malignih tumora u žena, češće je duktalnog nego lobularnog podrijetla. Nalazi se na prvom mjestu i po pojavnosti i po mortalitetu. Vrlo je važno što ranije otkriti bolest jer dijagnosticiranje karcinoma u početnom stadiju jamči bolje izlječenje. Postoji mnogo dijagnostičkih metoda. Citološka punkcija pod nadzorom ultrazvuka i core biopsija imaju veliku ulogu u ranom otkrivanju bolesti i boljem preživljenju. Velik broj pacijentica operiran je poštednom operacijom zahvaljujući ranom otkrivanju karcinoma. Mastektomija se obično radi u pacijentica s multicentričnim, velikim ili ponovljenim tumorom nakon konzervativne terapije. Ponekad se mastektomija s poštedom kože i bradavice radi kod pacijentica s pozitivnim genom BRCA-1 i BRCA-2. U 5 do 10 % pacijentica s karcinomom dojke tumorske se stanice mogu otkriti u bradavici. Intraoperacijska citološka analiza otiska

Ključne riječi: bradavica (lat. *mamilla mammae*), mastektomija, citološki intraoperacijski otisak, konačna patohistološka dijagnoza

Datum primitka: 25.01.2017.

Datum prihvaćanja: 01.03.2018.

DOI: 10.24141/1/4/1/8

Adresa za dopisivanje:
Petra Dupčić, bacc. med. lab. dg.
Tel.: 099 411 4531
E-pošta: petra_smiless@hotmail.com

1. Uvod

Karcinom dojke je jedan od najraširenijih malignih tumora u žena, češće je duktalnog (90 %) nego lobularnog (10 %) podrijetla^{1,2}. Najčešće nastaje monoklonalnom proliferacijom epitela završnih kanalića ili duktulo-lobularnih jedinica². Karcinom dojke nastaje zbog promjena na razini gena koji reguliraju procese razvoja, rasta i smrti stanica – gubitak nadzora gena nad staničnom diobom dovodi do nekontroliranog umnažanja promijenjenih stanica i stvara se tumor³. Analizama na mikročipovima nađeno je oko 400 promijenjenih gena u raku dojke⁴. Poznati geni BRCA1 i BRCA2 pridonose za manje od trećine slučajeva nasljednog raka dojke³. Osim genskih čimbenika, do razvoja karcinoma dojke dovode i biološki i psihološki čimbenici⁵.

Karcinom dojke nalazi se na prvom mjestu i po pojavnosti i po mortalitetu¹. U Hrvatskoj godišnje obolijeva oko 2400 žena (najčešće žene starije od 50 godina, rijetko nastaje prije 25. godine života), a umire oko 900 žena koje boluju od karcinoma dojke, odnosno oko 20 % smrti u ženskoj populaciji uzrokuje karcinom dojke⁵. Svjetska Zdravstvena organizacija dijeli tumore dojke na neinvazivne i invazivne oblike s podtipovima (tablica 1)². Karcinom dojke može se dijagnosticirati i u mlađih žena, a i muškarci mogu oboljeti od raka dojke, ali samo u 1 % pacijenata od svih zabilježenih slučajeva raka dojke⁵. Vrlo je važno što ranije otkriti bolest jer dijagnosticiranje karcinoma u početnom stadiju jamči bolje izlječenje. U tu se svrhu primjenjuju brojne dijagnostičke metode koje obuhvaćaju: klinički pregled, radiološki pregled (ultrazvučni pregled, mamografiju, magnetsku rezonanciju), citološ-

ku punkciju pod kontrolom UZV-a, analizu i dijagnozu te patohistološku analizu i dijagnozu⁶.

Problematika bolesti dojke nije samo medicinski nego i važan javnozdravstveni problem. Unatoč svim nastojanjima da „pojavnost raka dojke svedemo na tolerantnu razinu“, ovaj se rak silno opire našim nastojanjima i, kako je rekao jedan patolog, „tumor nije proučio nijednu našu klasifikaciju i ponaša se kako hoće“⁷.

Premda se 80 % pacijentica s karcinomom dojke operira poštednom operacijom, ponekad je potrebno napraviti mastektomiju. Mastektomija se obično radi u pacijentica koje imaju multicentrični ili veliki tumor ili ponovnu pojavu karcinoma nakon konzervativne terapije^{8,9}. Osim toga, u pacijentica s pozitivnim genom BRCA-1 i BRCA-2 kod kojih je povećan rizik od nastanka raka dojke radi se profilaktička mastektomija s poštedom kože i mamile uz primarnu rekonstrukciju dojke, ali samo u ustanovama gdje je moguća primarna rekonstrukcija^{9,10}, iako postoje i dileme jesu li potrebne profilaktičke operacije u žena s visokim rizikom za rak dojke¹¹. Rekonstrukcija dojke poslije mastektomije kod invazivnog raka danas se smatra integralnim dijelom liječenja raka dojke, ali ovisi o željama i potrebama bolesnica⁹. Može biti primarna (ime-dijatna) i sekundarna (odgođena) s obzirom na vrijeme rekonstrukcije⁹. R. B. Noone 1982. godine objavio je rad u kojem ukazuje na prednosti primarne rekonstrukcije dojke¹². S obzirom na vrstu tkiva koje se upotrebljava u rekonstrukciji razlikuje se rekonstrukcija vlastitim tkivom i rekonstrukcija protezom ili ekspanderom¹². Rekonstrukcija areole i mamile ovisi o željama i potrebama bolesnice i ako se radi, obično se izvodi kao poseban zahvat šest do osam tjedana nakon rekonstrukcije dojke⁸.

Tumorske stanice mogu zahvatiti i bradavicu dojke u 5 do 10 % pacijentica s karcinomom dojke.

Tablica 1. Klasifikacija raka dojke²

Klasifikacija raka dojke ²	
Neinvazivni (neinfiltrirajući) karcinom	Invazivni karcinom
<ul style="list-style-type: none"> ▶ intraduktalni karcinom (DCIS) ▶ intraduktalni papilarni karcinom ▶ lobularni karcinom <i>in situ</i> (DLCIS) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ invazivni duktalni karcinom bez posebne oznake ▶ invazivni lobularni karcinom ▶ Pagetova bolest bradavice ▶ medularni karcinom ▶ koloidni (mucinozni) karcinom ▶ tubularni karcinom ▶ adenoidni cistični karcinom ▶ invazivni komedokarcinom ▶ apokrini karcinom ▶ invazivni papilarni karcinom ▶ ostali tumori

Do nastanka karcinoma dojke dovode promjene na razini gena koji reguliraju procese razvoja, rasta i smrti stanica. Gubitkom nadzora nad staničnom diobom dolazi do nekontroliranog umnažanja biološki promijenjenih stanica te se stvara tumor⁶. Monoklonska proliferacija obično zahvaća epitel završnih kanalića ili duktulo-lobularnih jedinica, dolazi do invazije u okolno tkivo i stvaranja metastaza u udaljene organe².

Vrlo je važno što ranije otkriti bolest u početnom stadiju jer je tada bolja prognoza u izlječenju i preživljenju. U postavljanju dijagnoze karcinoma dojke primjenjuju se brojne dijagnostičke metode, koje uključuju klinički pregled, radiološki pregled (mamografiju, UZV, magnet-sku rezonanciju) te citološku i patohistološku analizu i dijagnozu^{2,3,5,6}.

U 2003. godini postavljene su prve smjernice postupaka kod palpatornih i nepalpatornih tvorbi dojki u Hrvatskoj na 2. kongresu Hrvatskoga senološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem u Cavtatu¹³. Te su smjernice nadopunjene supkliničkim smjernicama za neinvazivni rak dojke 2012. godine¹⁴. U tim su smjernicama navedene prednosti i mane kliničke citologije u dijagnostici neinvazivnih tumora dojke¹⁴. Prednosti su: visoka osjetljivost, mogućnost razlikovanja atipične duktalne hiperplazije od karcinoma *in situ*, minimalna invazivnost, prihvatljiva cijena te relativno brz dolazak do dijagnoze, a mane su: ograničena mogućnost razlikovanja neinvazivnog i invazivnog tumora, ovisnost o suradnji s radiolozima kod punkcije, nemogućnost radiografske provjere mikrokalcifikata u uzorku te ovisnost o iskustvu i edukaciji citologa¹⁴.

Liječenje raka dojke sastoji se od više metoda, a ovisi o stupnju proširenosti bolesti, vrsti tumorskih stanica i njihovoj zloćudnosti, osjetljivosti tumora na hormone te o dobi pacijentice s obzirom na menstrualni ciklus⁶. Mastektomija je potrebna u slučajevima kada je tumor multicentričan i/ili jako velik i kada se pojavi karcinom nakon konzervativne terapije. Može biti jednostavna (odreže se područje s bradavicom) ili poštedna s očuvanjem kože i subkutanog tkiva i s očuvanjem bradavice (ostaje nedodirnuta bradavica i područje oko nje)^{8,9}. Bradavica je zaštitni znak dojke i ima vrlo važnu seksualnu i psihološku ulogu. Ona je erogena zona i ima erektilnu sposobnost zahvaljujući živčanom podražaju. Zbog toga postoji zlatni standard liječenja: mastektomija s očuvanjem bradavice i jasnim kirurškim rubovima bez malignih stanica^{8,9}. Rizik za pojavu karcinoma u bradavici promjenljiv je od 5,6 % do 58 %. Ovisi o: veličini primarnog tumora, smještaju tumora, multicentričnosti tumora, pozitivnosti limfnih čvorova i prisutnosti pro-

širenih intraduktalnih komponenti^{9,10}. Pušačice su kontraindikacija za poštednu mastektomiju s očuvanjem bradavice. Relativne su kontraindikacije: dijabetičarke, pacijentice koje boluju od sustavnog lupusa te pacijentice s drugim bolestima vezivnog tkiva. Kontraindikacije su za poštednu mastektomiju s očuvanjem bradavice vezane za tumore: Pagetova bolest, spontani poremećaj sekrecije dojke povezan s duktalnim karcinomom *in situ*, tumor blizu kompleksa bradavice, multicentrični karcinom dojke, lobularni karcinom dojke, upalno promijenjen karcinom dojke, limfatična i krvna invazija te visoka ekspresija Her-2⁸. Indikacije za jednostavnu mastektomiju i mastektomiju s očuvanjem bradavice ovise o ustanovi, nisu jedinstvene⁸. Postoje onkološki sigurne opcije za pacijente s malim izoliranim karcinomom dojke ili duktalnim karcinomom *in situ* 2 cm udaljenim od područja s bradavicom, s negativnim UZV nalazom aksila i negativnim sentinel limfnim čvorovima te moguće opcije za visokorizične pacijente (profilaktična mastektomija) kada je potvrđen nalaz BRCA1 i BRCA2, pozitivna obiteljska anamneza karcinoma dojke, atipična duktalna hiperplazija i lobularni karcinom *in situ*^{8,9}.

Mastektomija s očuvanjem bradavice radi se tako da se ostavi 5 mm žljezdanog tkiva iza bradavice, da se očuva krvotok i da se spriječi nekroza⁸. Komplikacije su koje mogu nastati kod tih operacija: parcijalna nekroza bradavice s rezidualnom depigmentacijom, uklanjanje nekrotičnog tkiva s područja s bradavicom i upala⁸. Mastektomija s poštedom kože i mastektomija s poštedom kože i mamile rade se samo u ustanovama gdje je moguća primarna rekonstrukcija koja se, prema R. B. Nooneu, mora odmah napraviti s protezom ili s autološnim presatkom¹².

Ponekad je potrebno, radi simetrije, učiniti zahvat i na drugoj dojci (redukcija ili povećanje druge dojke)¹⁰. Rekonstrukcija areola i mamile ovisi o željama i potrebnama bolesnice. Ako se radi rekonstrukcija mamile, obično se izvodi kao poseban zahvat šest do osam tjedana nakon rekonstrukcije dojke¹².

2. Cilj rada

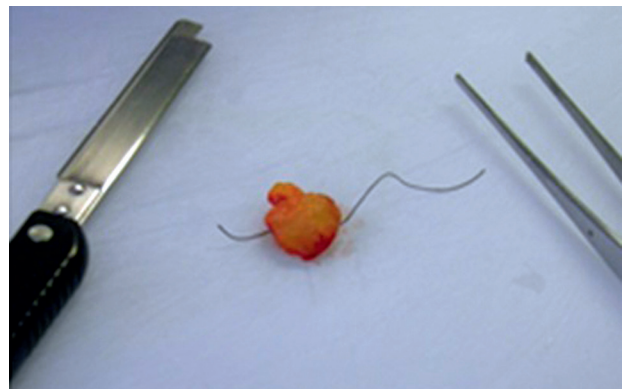
Cilj je rada ukazati na važnost citološke analize intraoperacijskog otiska baze mamile kod mastektomiranih pacijentica zbog karcinoma dojke te utvrditi točnost pretrage u usporedbi s trajnom patohistološkom dijagnozom.

3. Materijali i metode

U radu su retrospektivno analizirani citološki nalazi i svi preparati intraoperacijskih otisaka baze mamile u 47 pacijentica s karcinomom dojke na Odjelu za kliničku citologiju i citometriju Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu. Pacijentice su operirane u razdoblju od 9. studenoga 2010. do 10. studenoga 2011. u Klinici za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju Kliničke bolnice Dubrava. Za vrijeme operacije u operacijskoj sali kirurg odreže bradavicu, končićem obilježi gornji dio i materijal se pošalje na patohistološki odjel (slika 1).

Patolog reže uzorak mamile od strane bradavice prema periferiji segmenta (prema tkivu dojke, prema koži i presjek kroz bazu mamile) (slika 2 – shematska).

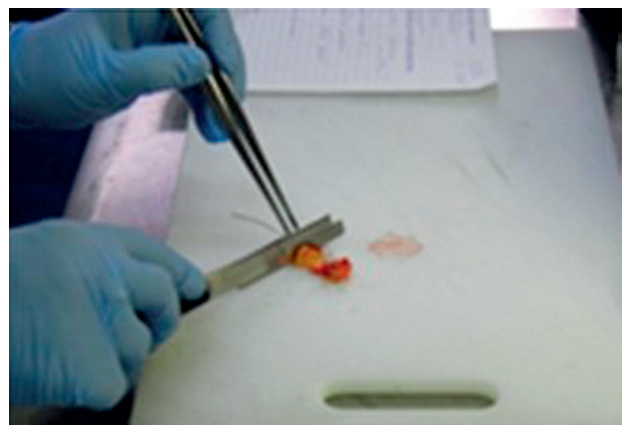
Nakon toga citotehnolog uzme otiske na predmetna stakla s tkiva suprotne strane od končića (slike 3 i 4). Prvi otisak jest otisak baze mamile, drugi je otisak s unutrašnje (horizontalne) strane bradavice i treći je otisak sa sredine materijala – vertikalan (slika 2 – shematska). Na predmetnom staklu može biti više otisaka ili se svaki otisak može napraviti na posebnoj staklu. Kod uzimanja otiska vrlo je važno paziti da se tkivo ne pritisne prejako, jer će se tada uništiti stanice, niti preslabo, jer će se tada stanice isprati prilikom bojenja. Na svaki se preparat olovkom upiše broj otiska te ime i prezime pacijentice, što se upiše i na uputnicu, preparati se u mapama slož i odnesu na Odjel za citologiju, gdje se odaberu preparati za bojenje po hitnom postupku po Hemacoloru (slika 5). Bojenje se provodi tako da se preparat uranja u sustav posudica s različitim otopinama (slika 5): Hemacolor (fiksativ) pet urona po jednu sekundu; Hemacolor (eosin) tri urona po jednu sekundu i Hemacolor (tiozin) šest urona po jednu sekundu. Na kraju se preparati isperu u puferu. Obojeni se preparati obilježe flomasterom (napiše se broj protokola te ime i prezime pa-



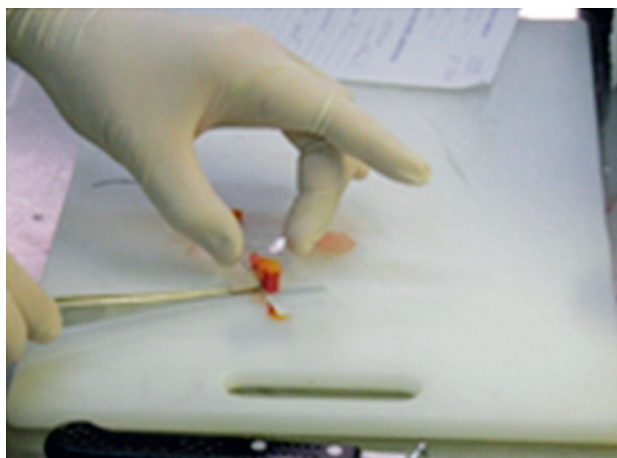
Slika 1. Obilježavanje bradavice končićem



Slika 2. Shematski prikaz - upute za uzimanje otiska baze mamile



Slika 3. Rezanje i pripremanje bradavice za otisak na stakalce



Slika 4. Otisak bradavice na predmetno stakalce



Slika 5. Set za Hemacolor bojanje



Slika 6. Uranjanje preparata u sustav posudica s različitim otopinama

cijentice), zatim se preparati stave u mapu i odnesu citologu na hitnu mikroskopsku analizu. Citolog mikroskopski analizira jesu li ili nisu u otisku prisutne maligne stanice i javlja nalaz kirurgu direktno u salu. Preostali se materijali boje po Papanheimu za standardnu mikroskopsku analizu, a ponekad i po Papanicolaou, što je inače uvriježeno bojenje u SAD-u i u kojem se bolje može analizirati jezgra nego u bojenju po Papanheimu.

4. Rezultati

Retrospektivno je obrađeno 47 citoloških nalaza koji su napisani na temelju mikroskopske analize svih preparata intraoperacijskog otiska baze mamile za svaku pacijenticu u razdoblju od 9. studenoga 2010. do 10. studenoga 2011. na Odjelu za kliničku citologiju i citometriju u Kliničkoj bolnici Dubrava u Zagrebu. Nalazi i citološki preparati uzeti su iz arhiva iz tog razdoblja. Od 47 pacijentica 17 ih je bilo u generativnoj dobi, a 30 u postmenopauzi. Najmlađa je pacijentica imala 32 godine, a najstarija 81 godinu.

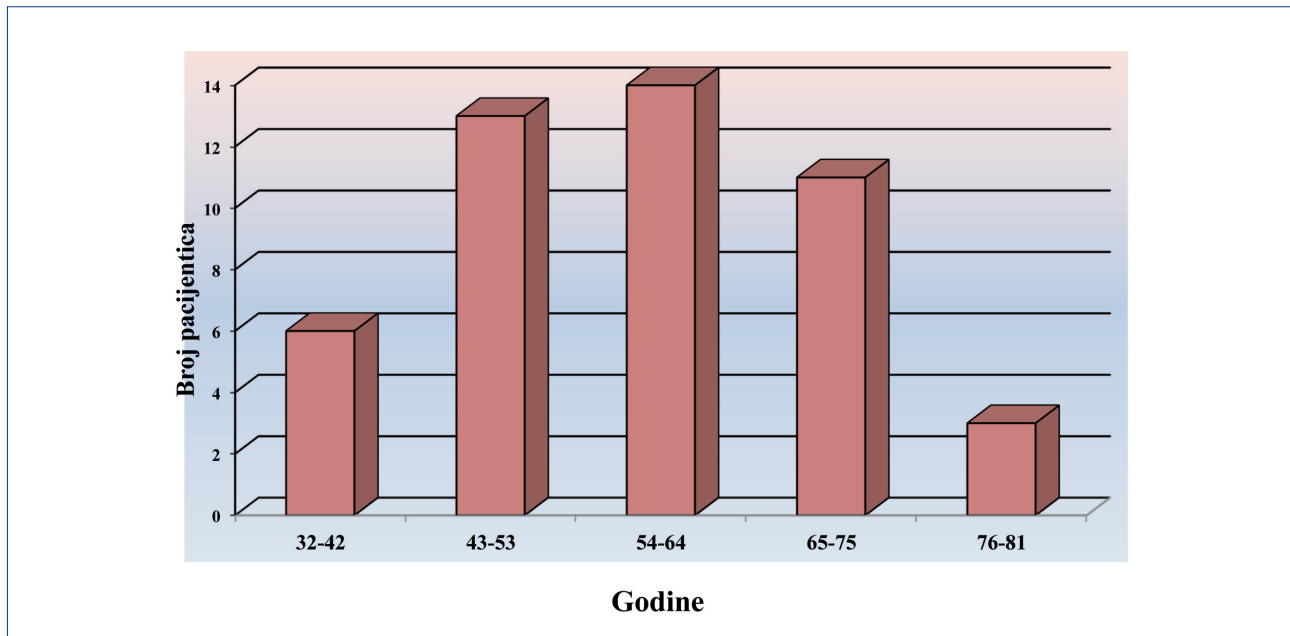
Pacijentice smo podijelili u pet dobnih skupina. Prva najmlađa skupina obuhvaća pacijentice u dobi od 32 do 42 godine, druga skupina od 43 do 53 godine, treća od 54 do 64 godine (u toj je skupini najveći broj pacijentica), četvrta skupina od 65 do 75 godine i najstarija peta skupina od 76 do 81 godine (u toj je skupini najmanji broj pacijentica) (grafički prikaz 1).

Karcinom je citološki dijagnosticiran u otiscima baze mamile u sedam (14,9 %) pacijentica od njih 47. Prevladavali su benigni nalazi – omjer je malignih i benignih citoloških nalaza 7 : 37, odnosno benigne su promjene 5,3 puta češće od malignih tumora. U jedne je pacijentice citološki postavljena sumnja na mogući karcinom, kod jedne je citološka dijagnoza glasila atipija, a kod jedne je pacijentice citološki nalaz bio lažno negativan u usporedbi s patohistološkom dijagnozom (grafički prikaz 2).

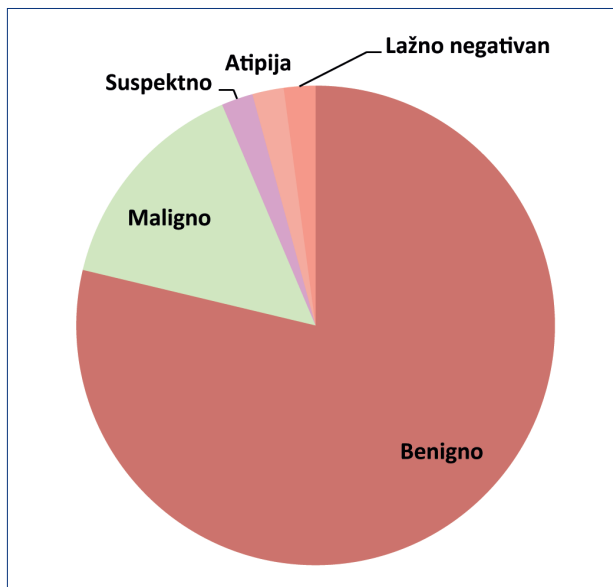
Dijagnostička točnost hitne citološke dijagnoze u usporedbi s trajnom patohistološkom dijagnozom bila je 91 %, specifičnost 97 %, senzitivnost 85 % (jedna je citološka dijagnoza bila lažno negativna; tri su citološke dijagnoze bile lažno pozitivne što je diskutabilno jer se na slici 7 vide benigne stanice, a na slikama 8, 9 i 10 se jasno vide maligne stanice) (tablice 2 i 3).

5. Diskusija

Dojka je simbol ženstvenosti te pacijentice žele ostaviti nedirnutu dojku kada je to moguće. Cilj je rada bio ukazati na važnost očuvanja vlastite bradavice kod mastektomije ako je to moguće, budući da bradavica, koja je erektilna, ima i ulogu spolnog organa. Zato je vrlo važ-

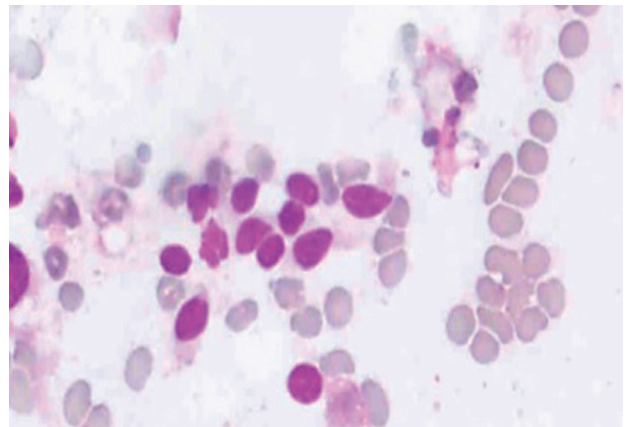


Grafički prikaz 1. **Raspodjela pacijentica s obzirom na dob (n = 47)**



Grafički prikaz 2. **Prikaz citoloških dijagnoza**

no intraoperacijski odrediti jesu li ili nisu u otisku baze mamile prisutne maligne stanice, jer se time određuje hoće li se kod pacijentice ostaviti vlastita mamila ili ne. Za točnost citološke hitne intraoperacijske dijagnoze vrlo je važno pravilno obilježavanje vanjske i unutarnje plohe mamile¹³ (slika 2). Da bi se tijekom mastektomije mogla sačuvati koža dojke zajedno s bradavicom, nužno je isključiti eventualni okultni maligni proces u retroareolarnom tkivu⁸. U Kliničkoj bolnici Dubrava u



Slika 7. **Mikroskopski preparat intraoperacijskog otiska baze mamile, benigne stanice MGG x200**

Zagrebu ovaj način operiranja izvodi se od 2003. godine do danas. Na taj je način operirano 3757 pacijentica u razdoblju od 2003. do 2012. godine s razdobljem praćenja od 63 mjeseca, što je najduže razdoblje praćenja za pacijentice koje boluju i koje su operirane zbog karcinoma dojke⁹.

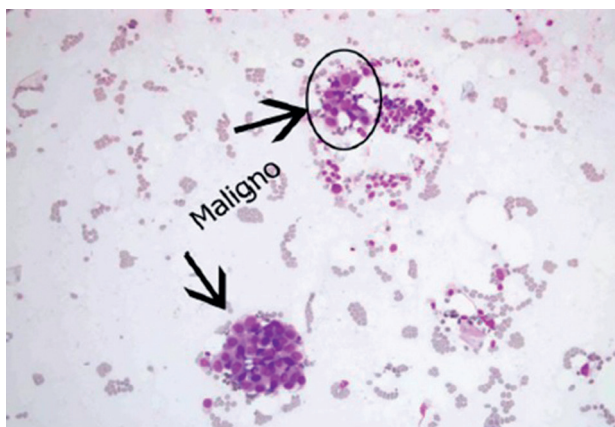
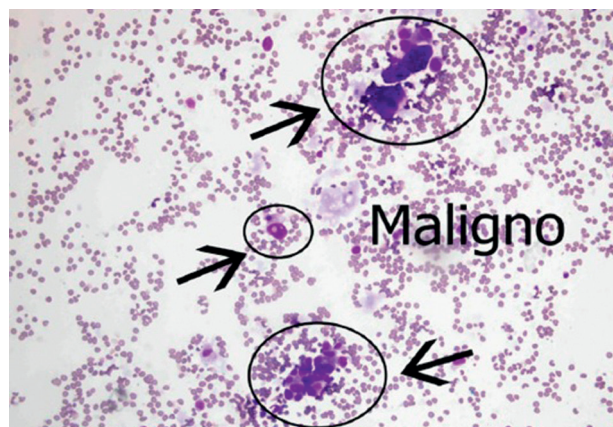
Ponekad se hitna citološka i hitna patološka dijagnoza razlikuju zbog smrznutih rezova. Naime, maligne stanice imaju tendenciju grupiranja pa se može dogoditi da su maligne stanice smještene u ragadama tako da je tada hitna patohistološka dijagnoza negativna. Zbog toga se, prema riječima patologinje dr. Savitri Krishna-

Tablica 2. **Usporedba citološke i patohistološke dijagnoze – nepodudarnost**

Usporedba citološke i patohistološke dijagnoze – nepodudarnost			
Nalaz	Dob pacijentice	Citološka dijagnoza	Patohistološka dijagnoza
1.	77	suspektan nalaz	bez tumorskog tkiva
2.	67	karcinom	bez tumorskog tkiva
3.	57	atipija stanica	bez tumorskog tkiva
4.	56	karcinom	bez tumorskog tkiva
5.	53	karcinom	bez tumorskog tkiva
6.	44	karcinom	bez tumorskog tkiva
7.	44	nisu nađene maligne stanice	karcinom

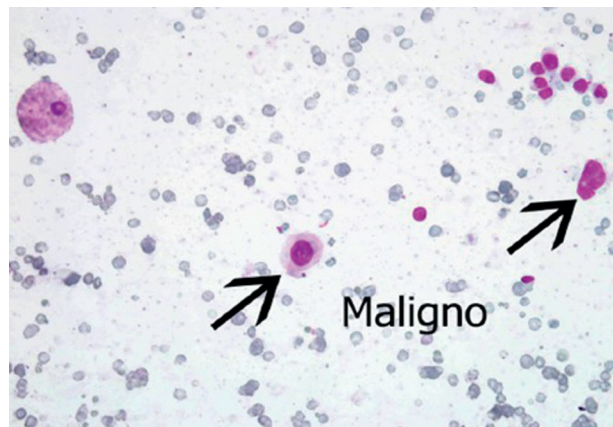
Tablica 3. **Točnost citološke dijagnoze**

Točnost citološke dijagnoze			
Broj pacijenata	Specifičnost	Senzitivnost	Dijagnostička točnost
47	97 %	87 %	91 %

Slika 8. **Mikroskopski preparat intraoperacijskog otiska baze mamile, maligne i benigne stanice, MGG x200**Slika 9. **Mikroskopski preparat intraoperacijskog otiska baze mamile, maligne stanice, MGG x200**

murthy (Anderson Cancer Center, Sveučilište u Houstonu, SAD), u njezinom centru odustalo od hitne patohistološke pretrage jer se često dobiju lažno negativni nalazi¹⁴. Slične su nedoumice imali i talijanski autori Alperovich i sur. (2016.) koji su ukazali na to da je intraoperacijska analiza baze mamile na hitnim smrznutim rezovima kontroverzna jer je od 12 biopsija s malignim stanicama pet bilo lažno negativnih na hitnoj analizi smrznutih rezova u odnosu na trajne histološke preparate¹⁵. Mi nismo uspoređivali citološke nalaze s hitnim patohistološkim nalazima, iako smo kod nekih pacijentica imali sličnu situaciju kao Alperovich i suradnici.

Točnost hitne intraoperacijske citološke analize određena je prema trajnoj patohistološkoj dijagnozi koja

Slika 10. **Mikroskopski preparat intraoperacijskog otiska baze mamile, nađene maligne stanice, MGG x400**

služi kao „zlatni standard”. Međutim, prema nekim autorima, potrebno je raditi i jednu i drugu metodu za intraoperacijsku analizu baze mamile, budući da je intraoperacijska analiza smrznutih rezova umjereno senzitivna¹⁵⁻¹⁹, dok Niemann i sur. upozoravaju da smrznuti rezovi imaju ograničenu vrijednost ako je lezija veća od 1 cm²⁰. Osim citološke mikroskopske analize, na točnost citološke dijagnoze utječe i dobra obilježenost baze mamile¹⁹. Također je važno napomenuti da su u tri pacijentice i citološka i histološka hitna dijagnoza bile lažno negativne jer je bila riječ o tumorskom tkivu koje je nađeno u limfnim i krvnim žilama, a ne u tkivu dojke u trajnom histološkom preparatu.

Vrlo je važno iskustvo u uzimanju otisaka i u mikroskopskoj analizi citoloških preparata otisaka baze mamile. Prema nekim autorima, citološka je analiza intraoperacijskih otisaka baze mamile u „iskusnim rukama” pouzdanija metoda od hitne patohistoške analize, što su dokazali talijanski autori 1997. godine u svojem radu¹⁸, premda neki njihovi kolege imaju suprotno mišljenje¹⁹⁻²². Vuyas i sur. su došli do zaključka da involviranost bradavice korelira s veličinom tumora, brojem zahvaćenih limfnih čvorova, perinodalnim širenjem i prisutnošću limfatičnih embolusa²³. Veličina tumora ne utječe na zahvaćenost bradavice, ali je vrlo važna udaljenost tumora od bradavice, koja bi po ovim autorima trebala biti najmanje 2,5 cm od ruba areole da bradavica ne bude zahvaćena tumorom²¹. Mi nismo mjerili udaljenost kod svojih pacijentica.

Kod nekih naših pacijentica bilo je prisutno nepodudaranje nalaza kada je citološka dijagnoza glasila da su prisutne maligne stanice ili karcinom, a trajna je patohistološka dijagnoza bila da tumorsko tkivo nije nađeno. Zbog toga je potreban oprez u statističkom određivanju dijagnostičke točnosti, specifičnosti i senzitivnosti jer se prema priloženim slikama (slike 8, 9 i 10) jasno vide maligne stanice u citološkim preparatima. Osim toga, do pogrešne citološke dijagnoze može doći kada se u preparatima nađe mrvičasti detritus, odnosno nekrotični materijal, što može odgovarati i razorenim i malignim i benignim stanicama¹⁵.

6. Zaključak

U sedam se pacijentica ne podudaraju hitna citološka i trajna patohistološka dijagnoza otiska baze mamile, tako da je dijagnostička točnost intraoperacijske citologije 86 %, specifičnost 97 % i senzitivnost 87 %, pri čemu treba biti oprezan u interpretaciji rezultata s obzirom na to da su maligne stanice mogle biti skrivene u ragadama hitnih smrznutih rezova i time izgubljene i za hitnu i za trajnu patohistološku analizu i dijagnozu.

7. Literatura

1. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Osnove patologije. Zagreb: Školska knjiga; 1992. 19. poglavlje: Ženski spolni sustav i dojka; 635–641.
2. akić-Razumović J.: Patologija dojke 7. poglavlje. Patologija. ur. Jakić-Razumović J, Šarčević B. i Seiwert S: Patologija. Zagreb, Zdravstveno veleučilište, Naklada Slap; 2009: 220-229.
3. Tavassoli FA, Devilee P, ur. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC: Press; 2003. 63–73.
4. Levanat S. Uloga genetike u ranom otkrivanju raka dojke. Zbornik XVIII znanstvenog sastanka „Bolesti dojke”. Zagreb: HAZU; 2008. 43–52.
5. R. Ostojić. Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke (preventivni program HZJZ-a – brošura); 2012. 3.
6. Fajdić J. i sur. Bolesti dojke. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2001. 6. poglavlje; 139.
7. Fajdić J. i sur. Bolesti dojke. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2001. 5. poglavlje; 105.
8. Stanec Z, Žic R, Stanec S, Budi S, Vlačić Z, Rudman F, Martić K: Rekonstrukcija dojke poslije mastektomije kod invazivnog raka dojke – kirurško-onkološka razmatranja. Zbornik radova XVIII. znanstvenog sastanka „Bolesti dojke”. Zagreb: HAZU; 2008. 121–129.
9. Stanec Z, Žic R, Budi S, Milanović R, Vlačić Z, Roje Z, Rudman F, Martić K, Held R, Božo G: Skin and nipple-areola complex sparing mastectomy in breast cancer patients: 15-year experience. Ann Plast Surg. 2014; 73(5)485–491.
10. Stanec Z, Stanec S, Žic R, Budi S, Vlačić Z, Milanović R, Rudman R, Martić K: Budućnost kirurgije raka dojke. Zbornik radova XVII. Znanstvenog sastanka „Bolesti dojke” Zagreb: HAZU; 2007. 145–148.
11. Gamulin S: Da li su potrebne profilaktičke operacije u žena s visokim rizikom. Zbornik radova XII. znanstvenog sastanka „Bolesti dojke”. Zagreb: HAZU; 2002. 9–17.

12. Noone RB, Frazier TG, Hayward CZ, Skiles MS: Patient acceptance of immediate reconstruction following mastectomy. *Plastic Reconstr Surg* 1991; 87(6):1048.
13. Stanec Z, Stanec S, Žic R, Trutin Ostović K, Drinković I: Smjernice za citološke analize i ostalih dijagnostičkih postupaka kod lezija dojke: 2. kongres Hrvatskog senološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem u Cavtatu 2003.
14. Brnić Z, Brkljačić B, Drinković I, Jakić-Razumović J, Kardum-Skelin I, Krajina Z, Margaritoni J, Strnad M, Šarčević B, Tomić S, Žic R: Subkliničke smjernice za neinvazivni rak dojke; Liječ. Vjesn. 2012; 134:259.
15. Trutin Ostović K: The role of intraoperative touch smears cytology in the nipple sparing mastectomy (abstract). *Cytopathology* 2012; 23(suppl1):20.
16. Krishnamurthy S: Javno usmeno priopćenje (pred auditorijem na Simpoziju Intraoperative and Interventional cytology, 37th European Cytological Congress, Cavtat, 3.10.2012.).
17. Alperovich M, Choi M, Karp NS, Singh B, Ayo D, Frey JD, Roses DF, Schnabel FR, Axelrod DM, Shapiro RL, Guth AA: Nipple-sparing mastectomy and sub-areolar biopsy: to freeze or not to freeze? Evaluation of the role of sub-areolar intraoperative frozen section. *Breast J* 2016; 22(1):18–23.
18. Scucchi LF, Di Stefano D, Cosentino L, Vecchione A: Value of cytology as an adjunctive intraoperative diagnostic method. An audit of 2250 consecutive cases. *Acta Cytol* 1997; 41(5):1489–1496.
19. Esteban JM, Zaloudek C, Silverberg SG: Intraoperative diagnosis of breast lesions. Comparison of cytologic with frozen section technics. *Am J Clin Pathol* 1987; 88(6):681–688.
20. Niemann TH, Lucas JG, Marsh WL Jr.: To freeze or not to freeze? A comparison of methods for the handling breast biopsies with no palpable abnormality. *Am J Clin. Pathol.* 1996; 106(2):225–228.
21. De Rosa G, Boschi R, Boscaino A, Petrella G, Vetrani A, Palombini L, Pettinato G (1993.): Intraoperative cytology in breast cancer diagnosis: comparison between cytologic and frozen section techniques. *Diagn. Cytopathol.* 1993; 9(6):623–631.
22. Duarte GM, Tomazini MV, Oliveira A, Moreira L, Tocchet F, Worshech A, Torresan RZ: Accuracy of frozen section, imprint cytology and permanent histology of sub-nipple tissue for predicting occult nipple involvement in patients with breast carcinoma. *Breast Cancer Res. Treat.* 2015; 153(3):557–563.
23. Vyas JJ, Chinoy RF, Vaidya JS: Prediction of nipple and areola involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24:15–16.

THE IMPORTANCE OF INTRAOPERATIVE TOUCH SMEARS CYTOLOGY IN THE NIPPLE SPARING MASTECTOMY

Abstract

Breast cancer is one of the most widespread malignant tumours in women, more commonly of ductal than lobular origin. It also has the highest incidence and mortality rates. Early detection is very important since breast cancer diagnosis in the initial stages guarantees better outcomes. There are many diagnostic methods. Ultrasound-guided cytological puncture and core biopsy have a major role in early detection of this disease and better chances of survival. A large number of patients had breast-conserving surgery thanks to the early detection of cancer. Mastectomy is usually performed on patients with multicentric, large or recurrent tumours after conservative treatment. Sometimes skin-sparing and nipple-sparing mastectomy is performed on patients with positive BRCA-1 and BRCA-2 genes. Tumour cells can be detected in the nipple in 5-10% of patients with breast cancer. Intraoperative cytologic analysis of the nipple-areola complex imprint is very important and the accuracy depends on the properly marked part of the nipple (the most important step is to properly label the inner and outer surface of the nipple) and the skill of the cytologist. Over the course of one year, from 9 November 2010 to 10 November 2011, 47 patients had nipple-sparing mastectomy. The comparison of the cytologic and final histopathological diagnosis showed that cytological diagnosis had 97% specificity, 85% sensitivity and 91% diagnostic accuracy. We need to exercise caution in the interpretation of results due to cracks in frozen urgent histopathological cuts and the grouping tendency of malignant cells, as well as

necrotic cytologic imprints which can contain hidden and destroyed malignant cells. Intraoperative analysis allows for breast reconstruction during the same surgical procedure.

Keywords: nipple (mamilla mammae), mastectomy, intraoperative cytologic imprint, final histopathological diagnosis
