

# Cytologisk finnålsaspirasjon eller grovnålsbiopsi ved diagnostikk av tumor mammae?

**Bakgrunn.** Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner, og tidlig diagnostikk er viktig. Både grovnålsbiopsi og finnålsaspirasjon er etablerte metoder som benyttes i trippeldiagnostikken. Formålet med undersøkelsen var å sammenlikne de to metodenes fortrinn og begrensninger.

**Materiale og metode.** I Radiumhospitalets elektroniske patologijournal ble alle mammadiagnostiske cytologirapporter og tilhørende biopsirapporter fra årene 1999–2001 hentet frem, og alle relevante variabler vedrørende prøvetakingen ble kodet. Cytologi- og histologidiagnosene ble gruppert etter anbefalingene fra The National Coordinating Group for Breast Screening Pathology og Nottingham-gruppen i cytologiske C-koder og histologiske B-koder.

**Resultater.** 61,2 % av finnålsaspirasjonsprøvene var vurdert som benigne og 11,8 % som maligne. Andelen uegnede prøver var 12,8 % for egne prøver og 25,8 % for tilsendte prøver. 263 lesjoner var undersøkt både med finnålsaspirasjon, grovnålsbiopsi og eksisjonsbiopsi. Verken finnålsaspirasjon eller grovnålsbiopsi gav falskt positive prøvesvar. Begge metoder hadde høy sensitivitet og andelen falskt negative prøver var 4,7 % for finnålsaspirasjon og 2,7 % for grovnålsbiopsi. Finnålsaspirasjon hadde noe lavere spesifisitet enn grovnålsbiopsi. Spesielt ved bindevevsrike lesjoner og tumorer var andelen uegnede prøver ved finnålsaspirasjon høy.

**Fortolkning.** Finnålsaspirasjon og grovnålsbiopsi er gode supplerende metoder ved utredning av mammalesjoner. Finnålsaspirasjon er raskt, enkelt og tillater tilleggsundersøkelser under prøvetakingen. Grovnålsbiopsi er bedre egnet for vurdering av infiltrerende vekst og gradering av maligne svulster. Grovnålsbiopsi er et godt alternativ til finnålsaspirasjon ved diagnostisering av bindevevsrike svulster. Begge metodene er avhengige av prøvetakerens erfaring.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

**Aasmund Berner**  
[aasmund.berner@labmed.uio.no](mailto:aasmund.berner@labmed.uio.no)

**Eva Sigstad**  
Seksjon for cytologi

**Wenche Reed**  
Seksjon for autopsi og biopsi

**Bjørn Risberg**  
Seksjon for cytologi

Fagområde patologi  
Radiumhospitalet  
0310 Oslo

Brystkreft er den klart hyppigste kreftform hos kvinner. I Norge var det 2 367 nye tilfeller i 1999, og hver 11. kvinne vil utvikle brystkreft. Flere enn 50 % av premenopausale og en høy prosentdel av postmenopausale har palpable kuler i brystet. Knappt 60 % av svulstene var mindre enn 5 cm og lokalisert til mamma (stadium 1). Etter innføring av mammografiscreening, er over 70 % av primære mammakarsinomer i stadium I (1). Klinisk palpasjon alene er uegnet for å vurdere hvorvidt en tumor er benign eller malign. Trippeldiagnostikk basert på klinisk, radiologisk og cytologisk og/eller histopatologisk vurdering er ansett som grunnlaget for trygg og rasjonell mammautredning og er anbefalt av Norsk Bryst Cancer Gruppe (1). Trippeldiagnostikk er spesielt viktig ved ikke-palpable lesjoner. Når alle tre modaliteter samsvarer, overstiger den diagnostiske sikkerhet 99 %.

Cytologisk finnålsaspirasjon er en etablert undersøkelsesmetode ved utredning av potensielt maligne lesjoner i mamma (2–6). Grovnålsbiopsi har fått økt popularitet og ansees av mange som et godt alternativ til både finnålsaspirasjon og eksisjonsbiopsi (7). Finnålsaspirasjon og grovnålsbiopsi har ulike fordeler og begrensninger og prøvetakerens erfaring har betydning for valg av metode. Dette kan avspeiles i metodenes varierende sensitivitet og spesifisitet i de få sammenliknende studiene som er tilgjengelig i litteraturen (8–12). Derfor er systematisk gjennomgang av all mammadiagnostikk ved de forskjellige institusjonene viktig.

Formålet med undersøkelsen var primært å se om sensitivitet og spesifisitet for finnålsaspirasjon og grovnålsbiopsi ved Radiumhospitalet tilfredsstillt allment aksepterte kvalitetskrav. Vi har også ønsket å vurdere de to metoders fortrinn og begrensninger.

## Metode

Ved Radiumhospitalet deltar cytologen ved prøvetakingen (13). Cytologisk seksjon besvarer også tilsendte prøver, eksterne og interne (de fleste eksterne prøvene kommer fra Bærum sykehus, Aust-Agder sykehus og Sentralsykehuset i Hedmark). Radiumhospitalet deltar i mammografiprogrammet i Akershus og punksjonscytologiske prøver fra lesjoner oppdaget ved screening er oftest tatt ultralydveiledet. De viktigste prøvetakingsvariablene som prøvetype, diagnose, prøvetaker, prøvested og prøveveiledning, blir rutinemessig kodet i patologijournalen Doculive. Ved søking i Doculive fant vi frem alle finnålsaspirasjonsprøver fra mamma i årene 1999, 2000 og 2001, i alt 4 367 prøver (tab 1). Av disse var 1 275 lesjoner undersøkt histologisk (tab 2). Relevante tilleggsopplysninger som biopsitype, grovnåls- og/eller eksisjonsbiopsi eller resektat, og antall biopsier ble også kodet i databasen.

## Gruppering av cytologi- og histologidiagnoser

Vi bruker anbefalingene fra National Health Service Breast Screening Programme (NHSBSP) i Storbritannia som kategoriserer de cytologiske finnålsaspiratene som C1–C5 (14). C1 = uegnet prøve for diagnostikk, C2 = benign, C3 = irregulær, sannsynlig benign, C4 = atypisk, sannsynlig malign, C5 = malign (karsinoma in situ og infiltrerende karsinom). Ved C3- og C4-diagnoser anbefales histologisk undersøkelse av lesjonen. Biopsisvarene ble gruppert i B-koder etter Nottinghamgruppens anbefalinger (15): B1 = ikke diagnostiserbar prøve eller normalt mammaev, B2 = benign lesjon, B3 = irregulær epitelproliferasjon, B4 = atypisk epitelproliferasjon som sannsynligvis er malign, B5 = malign tumor.

**Statistikk.** De utvalgte data i Doculive-databasen ble importert til statistikkprogrammet SPSS-PC. Absolutt sensitivitet er antall svulster diagnostisert som maligne uttrykt som prosentandel av totalt antall maligne svulster. Komplet sensitivitet er antall påviste maligne lesjoner som ikke hadde helt negativ eller uegnet prøve (cytologisk C3, C4, C5) uttrykt som prosent av totalt antall maligne svulster. Spesifisitet er fraksjonen korrekt diagnostiserte benigne lesjoner uttrykt som prosent av alle benigne lesjoner. Datanalysen er i samsvar med anbefalingene til NHSBSP (14) og ble for finnålsaspirasjon utført på 1 275 lesjoner som også var undersøkt histologisk. For grovnålsbiopsi ble

**Tabell 1** Cytologisk gruppering av finnålsaspirasjonsprøver fra mamma ved Radiumhospitalet i perioden 1999–2001. C-koder basert på anbefalingene fra National Health Service Breast Screening Programme

Kategori	Antall	(%)
C1, uegnet prøve	735	(16,8)
C2, normale funn	2 704	(61,9)
C3, irregulær	280	(6,4)
C4, atypisk	131	(3,0)
C5, malign	517	(11,9)
Sum	4 367	(100)

beregningene gjort på 263 lesjoner som var undersøkt både med finnålsaspirasjon, grovnålsbiopsi og eksisjonsbiopsi (fig 1).

**Resultater**

Figur 1 viser antall prøver og prøvetyper i studien. Som vist i tabell 1 var 61,9% av de 4 367 finnålsaspiratene benigne og 11,9% maligne. De fleste prøvene (64,2%) var tatt av cytolog ved Radiumhospitalet, de øvrige var innsendte preparater. Andelen uegnede prøver var 25,8% for tilsendte prøver og 12,8% for egne prøver. 13,8% av egne prøver og 8,6% av tilsendte prøver var maligne.

1 275 av lesjonene var også undersøkt histologisk, enten med grovnålsbiopsi (n = 464) eller eksisjonsbiopsi (n = 811), eller begge deler. Som vist i tabell 2 ble det histologisk påvist 632 invasive svulster, 615 var primært epiteliale (523 duktale karsinomer og 92 lobulære karsinomer). De øvrige svulstene var 11 melanommetastaser, to karsinommetastaser, to liposarkomer og to maligne lymfomer. Det ble påvist 97 karsinoma in situ (duktal type: 85; lobulær type: 10).

Tabell 2 viser at det var god overenstemmelse mellom cytologi og biopsifunn. Det var ingen falskt positive finnålsaspirasjonsprøver, men 83 av de 632 histologisk verifiserte karsinomene var i kategori C1 og C2. 7 C4 prøver var histologisk benigne.

For å vurdere egnetheten av finnålsaspirasjon ved utredning av tumorer i mamma ble de hyppigste diagnosene samlet i fem grup-

**Tabell 2** Lesjoner fra mamma som er undersøkt både ved finnålsaspirasjon og biopsi ved Det norske radiumhospitalet

Finnålsaspirasjon, Kode	Histologisk diagnose				Sum
	Benign	Irregulær	Carsinoma in situ	Infiltrerende svulst <sup>1</sup>	
C1, uegnet	121	3	15	53	192
C2, normal	257	5	15	30	307
C3, irregulær	140	10	14	41	205
C4, atypisk	7	3	25	87	122
C5, malign	0	0	28	421	449
Sum	525	21	97	632	1 275

<sup>1</sup> 615 primære epiteliale, 11 melanommetastaser, 2 karsinommetastaser, 2 liposarkom og 2 malignt lymfom

per, fibroadenom, arr, fibroadenomatose, duktalt karsinom og lobulært karsinom (tab 3). Bindevevsrike lesjoner hadde en høy andel uegnede prøver (C1), 46% av finnålsaspirasjonsprøvene fra arrvev og 18% av finnålsaspirasjonsprøvene fra lobulært karsinom var uegnet sammenholdt med 8% av finnålsaspirasjonsprøvene fra duktalt karsinom. I fibroadenomgruppen viste 39% av finnålsaspirasjonsprøvene irregulære celleforandringer (C3).

263 lesjoner var undersøkt med finnålsaspirasjon, grovnålsbiopsi og eksisjonsbiopsi. Det var ingen falskt positive diagnoser ved grovnålsbiopsi. I 12 histologisk verifiserte maligne lesjoner med størrelse 1,3–5 cm i diameter var grovnålsbiopsi enten benign eller uegnet (e-tab 4). Den ene svulsten var et liposarkom, mens de andre var infiltrerende mammakarsinomer og carsinoma in situ. De uegnede grovnålsbiopsiene var alle mindre enn 3 mm lange og antall biopsier var 1–5 per undersøkelse.

Tabell 5 viser sensitivitet og spesifisitet for finnålsaspirasjon og grovnålsbiopsi. Mens finnålsaspirasjon har noe lavere spesifisitet (49%) enn anbefalt, har grovnålsbiopsi 100% spesifisitet. Begge metoders sensitivitet er godt innenfor anbefalte grenseverdier.

**Diskusjon**

Både finnålsaspirasjon og grovnålsbiopsi er etablerte metoder med høy sensitivitet og spesifisitet ved utredning av benigne og ma-

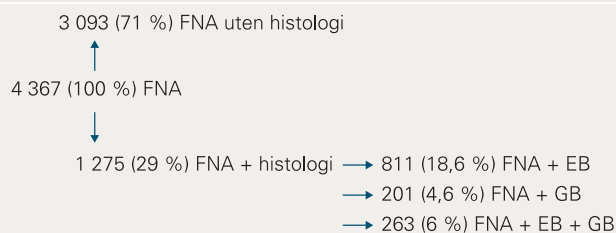
ligne tumorer i mamma (2–5, 8, 10–12). Ikke-palpable lesjoner undersøkes oftest ultralydveiledet (16, 17). Finnålsaspirasjon er en enkel og kostnadseffektiv metode (18, 19) og tillater nye prøver ved uegnet materiale og tilleggsundersøkelser mens undersøkelsen pågår. En begrensende faktor ved finnålsaspirasjon er at man ikke sikkert kan diagnostisere infiltrerende vekst ved funn av maligne celler (20, 21). De senere årene har grovnålsbiopsi fått økt anvendelse, bl.a. fordi det er stor mangel på cytologer (7). Grovnålsbiopsi tillater en bedre vurdering av infiltrerende vekst og histologisk gradering, men metoden er mer ressurskrevende og tillater ikke sikker vurdering av om prøven er representativ mens prøvetakingen pågår.

Det er bare et fåtall studier hvor både finnålsaspirasjon og grovnålsbiopsi er benyttet, og resultatene er ikke entydige (8–12). Som vist i tabell 5 er komplett sensitivitet for finnålsaspirasjon og grovnålsbiopsi henholdsvis 87% og 92% og absolutt sensitivitet på 67% og 84%, som er godt innenfor anbefalte normer (14, 15). Ingen av metodene hadde falskt positive diagnoser men andelen falskt negative diagnoser var noe høyere for finnålsaspirasjon (4,7%) enn for grovnålsbiopsi (2,7%). Det er viktig å merke seg at falskt negative prøver kan forekomme også ved grovnålsbiopsi. Andelen falskt negative prøver har vært vesentlig høyere i andre rapporter (11, 12). Ballo & Sneiges studie (11) omfattet 124 palpable mammakarsinomer

**Tabell 3** Sammenstilling av finnålsaspirasjonscytologiske diagnosegrupper og de viktigste histologidiagnoser for 989 mammalesjoner ved Radiumhospitalet

Cytologisk diagnose basert på finnålsaspirasjon	Histologisk diagnose											
	Fibroadenom		Arr		Fibro-adenomatose		Duktalt karsinom		Lobulært karsinom		Sum	(%)
	Antall	(%)	Antall	(%)	Antall	(%)	Antall	(%)	Antall	(%)		
C1, uegnet	9	(10)	26	(46)	30	(19)	46	(8)	19	(18)	130	(13)
C2, benign	47	(49)	28	(50)	86	(53)	37	(6)	7	(7)	205	(21)
C3, irregulær	37	(39)	2	(4)	43	(27)	44	(8)	8	(8)	134	(13)
C4, atypisk	2	(2)	0	–	2	(1)	84	(15)	20	(19)	108	(11)
C5, malign	0	–	0	–	0	–	363	(63)	49	(48)	412	(42)
Sum (%)	95	(100)	56	(100)	161	(100)	574	(100)	103	(100)	989	(100)

Figur 1



Oversikt over prøvetypene. Totalt er 4 367 lesjoner undersøkt med finnålsaspirasjon (FNA). Av disse er 1 275 (29 %) også undersøkt med eksisjonsbiopsi (EB) og/eller grov nålsbiopsi (GB).

og henholdsvis 9,7 % av grov nålsbiopsiene og 7,3 % av finnålsaspirasjonsprøvene var falskt negative. Tilsvarende tall i Sun og medarbeideres studie (12) som omfattet 209 mammarykarsinomer var henholdsvis 9,9 % for grov nålsbiopsi og 6,2 % for finnålsaspirasjon. I likhet med Sun og medarbeideres rapport omfattet vår studie både palpable og ikke palpable lesjoner.

Kriteriene for en diagnostiserbar finnålsaspirasjon og grov nålsbiopsi er ikke entydige. Mengden av tilstedeværende kjertel-epitel ved finnålsaspirasjon for å kalle prøven egnet varierer ved de forskjellige laboratoriene (7, 14). Men det vanligste minimumskriteriet er seks cellegrupper, hver bestående av minst ti epitelceller, noe vi også prøver å følge. Den lave spesifisiteten i vår studie kan bero på at finnålsaspirasjon som metode er blitt brukt noe ukritisk uten hensyn til klinisk eller mammografisk problemstilling. Vi fant at det var vanskelig å få cellemateriale fra arrevev og bindevevsrikt tumorvev, noe også Pisano og medarbeidere har erfart (22). Finnålsaspirasjon av fettvev mangler epitelceller. Dette er en vanlig årsak til at prøven er uegnet selv om ultralydveiledning har vist at materialet er hentet fra området som ønskes vurdert. I likhet med andre fant også vi at andelen uegnede preparater var mer enn dobbelt så høy fra tilsendte prøver sammenholdt med egne prøver (23, 24). Bortsett fra noe lav spesifisitet, var våre finnålsaspirasjonsfunn i samsvar med andre rapporter (2–5).

**Tabell 5** Diagnostiske tester. Anbefalte grenseverdier i parentes

	Finnålsaspirasjon (%)	Grov nålsbiopsi (%)
Absolutt sensitivitet	67 (> 60)	84 (80)
Komplett sensitivitet	87 (> 80)	92 (> 90)
Spesifisitet	49 (> 60)	100 (> 85)
Falskt negativ andel	4,7 (< 5)	2,7 (< 4)
Falskt positiv andel	0 (< 1)	0 (< 0,1)

I vårt materiale var nesten 57 % av alle finnålsaspirasjoner benigne (C2, C3) uten histologisk oppfølging (fig 1, tab 1). Mange av disse er fra uklare, trolig benigne radiologiske forandringer. Diagnostisering av benigne lesjoner er en viktig del av utredningene ved brystdiagnostiske sentre. Moderne ultralydapparater har fått økt anvendelse i mammadiagnostikken og radiologene oppdager nå flere uklare forandringer hvor morfologisk undersøkelse ønskes. I en travel hverdag er det enklere å gjøre finnålsaspirasjon enn grov nålsbiopsi når man har cytolog eller annen erfaren prøvetaker til stede, noe den høye andelen finnålsaspirasjon uten histologisk oppfølging avspeiler. Ved benign eller sannsynlig benign finnålsaspirasjon er det ofte ikke indikasjon for videre histologisk undersøkelse. Viser finnålsaspirasjon irregulære eller atypiske celleforandringer, kan grov nålsbiopsi være et godt alternativ til eksisjonsbiopsi (25). Som vist i figur 1 er det bare 6 % av lesionene som primært er utredet med finnålsaspirasjon hvor det også er gjort grov nålsbiopsi og eksisjonsbiopsi. Indikasjonene for finnålsaspirasjon og grov nålsbiopsi er forskjellige, resultatene er derfor ikke helt sammenliknbare. Bare en nøye planlagt prospektiv undersøkelse kan gi en objektiv sammenlikning.

Der vi fant at grov nålsbiopsi var uegnet eller gav falskt negativt resultat, var antall nålbiopsier lavt, 1–5, og biopsiene var meget små (< 3 mm). I litteraturen er det ingen entydige krav til antall biopsier, men Nottinghamgruppen anbefaler fem biopsier ved malignitetsmistanke og 8–10 biopsier ved patologisk kalk ved mammografi. Tabell 4 viser at store tumorer kan ha falskt negative resultater etter grov nålsbiopsi, og at finnålsaspirasjon og grov nålsbiopsi kan supplere hverandre. I Norge er B1–5 klassifiseringen av nålbiopsier lite utbredt. Ut fra vår erfaring tror vi at screeningmiljøene vil være tjent med innføring av B-kategorier som et supplement til biopsidiagnosene. Dette vil innebære en økt presisering fra patologen om hvorvidt prøveresultatet skal oppfattes som representativt eller ikke. Dette vil også gjøre det lettere å gi en samlet vurdering av resultatene fra trippeldiagnostikken tilbake til behandlende lege.

Finnålsaspirasjon og grov nålsbiopsi har høy sensitivitet og spesifisitet ved vårt laboratorium, innenfor aksepterte rammer for god diagnostikk. Metodene kan til dels supplere hverandre, men begge metoder er avhengig av prøvetakers erfaring og vurderingsevne, og dette må bestemmes valg av metode i det enkelte tilfellet. Grov nålsbiopsi kan trygt anbefales i de fagmiljøer som ikke har erfaren cytolog. Grov nålsbiopsi kan være et bedre alternativ enn finnålsaspirasjon ved mistanke om bindevevsrike lesjoner som invasiv lobulært karsinom og radialt arr. Det er viktig at kriteriene for representativitet av prøvene er entydige for både finnålsaspirasjon og grov nålsbiopsi.

e-tab 4 finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

#### Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

1. Brystkreft. Diagnostikk og behandling. En veiledning. Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG). 5. utg. Oslo: Den Norske Kreftforening, 1998.
2. Franzen S, Zajicek J. Aspiration biopsy in diagnosis of palpable lesions of the breast. Critical review of 3479 consecutive biopsies. *Acta Radiol Ther (Stockh)* 1968; 7: 241–62.
3. Ljung BM, Chew K, Deng G, Matsumura K, Waldman F, Smith H. Fine needle aspiration techniques for the characterization of breast cancers. *Cancer* 1994; 74: 1000–5.
4. Ariga R, Bloom K, Reddy VB, Kluskens L, Francescatti D, Dowlat K et al. Fine-needle aspiration of clinically suspicious palpable breast masses with histopathologic correlation. *Am J Surg* 2002; 184: 410–3.
5. Arisio R, Cuccorese C, Accinelli G, Mano MP, Bordon R, Fessia L. Role of fine-needle aspiration biopsy in breast lesions: Analysis of a series of 4,110 cases. *Diagn Cytopathol* 1998; 18: 462–7.
6. Sauer T, Young K, Thoresen SØ. Fine needle aspiration cytology in the work-up of mammographic and ultrasonographic findings in breast cancer screening: an attempt at differentiating in situ and invasive carcinoma. *Cytopathology* 2002; 13: 101–10.
7. Tabbara SO, Frost AR, Stoler MH, Sneige N, Sidawy MK. Changing trends in breast fine-needle aspiration: results of the Papanicolaou Society of Cytopathology Survey. *Diagn Cytopathol* 2000; 22: 126–30.
8. Shannon J, Douglas-Jones AG, Dallimore NS. Conversion to core biopsy in preoperative diagnosis of breast lesions: is it justified by results? *J Clin Pathol* 2001; 54: 762–5.
9. Florentine BD, Cobb JC, Frankel K, Greaves T, Martin SE. Core needle biopsy. A useful adjunct to fine-needle aspiration in selected patients with palpable breast lesions. *Cancer Cytopathol* 1997; 81: 33–9.
10. Meunier M, Clough K. Fine needle aspiration cytology versus percutaneous biopsy of nonpalpable breast lesions. *Eur J Radiol* 2002; 42: 10–6.
11. Wells CA, Ellis IO, Zakhour HD, Wilson AR. Editorial working party, cytology subgroup of the national coordinating committee for breast cancer screening pathology. Guidelines for cytology procedures and reporting on fine needle aspirates of the breast. *Cytopathology* 1994; 5: 316–34.
12. Pisano ED, Fajardo LL, Tsimikas J, Sneige N, Frable W, Gatsonis CA et al. Rate of insufficient samples for fine-needle aspiration for nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial. *Cancer* 1998; 82: 679–88.
13. Schmidt WA, Pommier RF, Vetto JT. Specimen adequacy in breast fine-needle aspiration biopsy. *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 1–3.
14. Jacobs TW, Connolly JL, Schnitt SJ. Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies. To excise or not to excise? *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1095–110.