

MEME İNCE İĞNE ASPIRASYON SİTOLOJİLERİNDE “GERÇEK GRİ ZON”

Dr. Türkan REZANKO, Dr. Nüket TUĞYAN, Dr. Filiz DAĞ, Dr. Sinem AYDIN ERGUN

ÖZET: Meme ince iğne aspirasyon sitolojilerinde “gri zon”, kesin tanıya gidilemeyen durumları tanımlar. Gri zonda yer alan “atipik ve kuşkulu” sitolojik kategorilerin insidansı önceki çalışmalarda %2-19 olarak bildirilmiştir. Biz bölümümüzde, “gerçek gri zon” insidansını belirlemek ve gri zon aralığını daraltmaya yönelik kriterleri ortaya koymak için, 1019 meme sitolojisini incelemeye aldık. 107 olgu (%10,5) ilk değerlendirmelerinde kuşkulu meme sitolojilerinde gerçek gri zon olarak tanımlandı. Bu 107 olgunun sitolojik materyalleri körmesine tekrar değerlendirildi ve bunlardan biopsi ya da mastektomi mevcut olan 60’nda histopatolojik korelasyon yapıldı. Kuşkulu tanıya yol açan nedenler 3 grupta toplandı: (1) teknik sorunlar (sınırlı hücresellik ya da yayma ve tespit kusurları içeren örnekler); (2) patoloğun deneyimsizliği (tekrar değerlendirmede benign ya da malign olarak tanımlanan olgular bu grup içinde yer alır); (3) lezyonun kendi morfolojisinden kaynaklanan, benign ve malign sitolojik özellikleri birarada içeren ve konfirmasyonel biopsi gerektiren durumlar. İlk iki faktör dışında kalan ve “gerçek gri zon”u oluşturan olguların oranı %4,5 olarak saptandı. Gerçek gri zondaki olguların büyük kısmı iyi diferansiye, düşük dereceli meme kansinmaları idi.

ANAHTAR KELİMELEER: Meme sitolojisi, gri zon

SUMMARY: “TRUE GRAY ZONE” IN FINE NEEDLE ASPIRATION CYTOLOGY OF BREAST. A “gray zone” exist in fine needle aspiration cytology of breast; there an unequivocal diagnosis can not be made. Previous studies have reported an “atypical and suspicious” cytologic category incidence of 2-19%, which is also defined as “gray zone”. We reviewed 1019 fine needle aspirations of the breast performed at our institution to determine the incidence of the “true gray zone” and establish guidelines to minimize the size of the gray zone. 107 cases (10,5%) were initially interpreted as suspicious category. The cytologic smears from all 107 equivocal cases and histopathologic sections from 60 of these patients who underwent a biopsy or mastectomy were reviewed. The causes of the equivocal diagnoses were divided into three categories: (1) technical problems (limited cellularity or poorly preserved specimens); (2) inexperience, which included cases that were reclassified by the reviewing cytopathologist as benign or malignant; (3) the overlap of cytologic features of benign and malignant lesions due to the nature of the lesion; justifying a confirmational biopsy. Excluding the first two factors resulted in a true gray zone of approximately 4,5%. The majority of cases in the true gray zone were confirmed as well differentiated low grade carcinoma.

KEY WORDS: Breast cytology, gray zone

GİRİŞ

İnce iğne aspirasyon (İİA) sitolojisi, palpabl meme lezyonlarının değerlendirilmesinde basit, maliyeti düşük, spesifik ve sensitivitesi yüksek nonoperatif bir tanı yöntemi olup; tanısal doğruluk oranı, örneklem kalitesi ve değerlendiren sitopatoloğun deneyimine bağlı olarak %50-95 arasında değişir (1,4). İİA sitolojisi ile fizik muayene ve mamografik bulguların kombinasyonunu içeren 3'lü tanısal yaklaşımla (Triple Test), bu oran %100'e ulaşır (5,7). Bu veriler doğrultusunda klinik ve mamografik bulgularla korelasyon gösteren malign İİA sonuçları ile, konfirmasyonel biopsi ya da frozen kesite gerek duyulmaksızın kesin cerrahi girişim ya da neoadjuvan tedavi planlanmaktadır (8,9). Ancak İİA sitolojisinin, sitomorfolojik düzeyde borderline olarak tanımlanabilecek bir grup lezyonda duyarlılığı oldukça sınırlıdır. Atipik ve malignite kuşkulu sitoloji kategorisinde yer alan ve “Gri Zon” olarak tanımlanan bu lezyonlar, fibroadenomdan nadir görülen özel tip meme kanserlerine kadar uzanan bir grup benign, premalign, malign durumu kapsar (10,11). Bu olgularda klinik ve mamografik bulgular eşliğinde multidisipliner bir yaklaşım ve histopatolojik konfirmasyon gereklidir. Ancak, bu sitolojik tanımlamaya gerçekte gerektirdiğinden fazla başvurulması, benign meme lezyonlarında gereksiz cerrahi biopsi sıklığını da artırmaktadır.

Bu çalışmada, “kuşkulu” tanı almış meme İİA sitolojileri tekrar değerlendirilerek; bu duruma yol açan diğer faktörlerle birlikte, lezyonun kendi problematik morfolojisinden kaynaklanan ve “gerçek gri zon”u oluşturan durumlar belirlenmeye çalışıldı ve bu aralığı mümkün olduğunca daraltmaya yönelik kriterler ortaya kondu.

GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümünde Ocak 1999-Ağustos 2002 arası dönemde incelenen ardışık 1019 meme İİA sitolojisinden “kuşkulu” ya da “kuşkulu, muhtemelen malign” olarak rapor edilmiş 107 sitolojik materyal çalışmaya alındı.

Olguların tümünde memede palpabl kitle mevcut olup; aspirasyonlar cerrahi ve patoloji birimlerinde 23-27 gauge iğne ve 10 ml enjektör kullanılarak yapıldı. %95'lik etil alkolde tespit edilen ve havada kurutulan yaymalar, sırasıyla Hema-toxylin Eosin ve May-Grünwald Giemsa ile boyandı. İlk değerlendirmeleri 9 ayrı patoloğ tarafından yapılan 107 olgu, bu konuda deneyimli patoloğ tarafından geriye dönük olarak ve körmesine tekrar değerlendirildi. Sitolojik detayı iyi korunmuş, en az 5 duktus epitel hücre grubunun varlığı tanı için yeterli hücresellikte kabul edildi (12). Yaymalar; teknik artefakt (hemoraji, kuruma, ezilme, püskürtme artefaktı), hücresellik derecesi, hücreler arası kohezyon kaybı, nükleer pleomorfizm (anizonükleoz, nükleolus varlığı, hiperkromazi, nükleer membran düzensizliği) hücre gruplarının özelliği (geyik boynuzu, 3 boyutlu-polarite kaybı, papiller), bipolar çıplak nükleusların varlığı, stromal gruplar, apokrin hücre ve köpüklü makrofajların varlığı, zemin özelliği (nekroz, inflamasyon, müsin benzeri materyal) açısından değerlendirildi. 107 sitolojik yayma NHSBSP'nin 1992 sitoloji raporunda tariflenen kriterlere göre 5 tanısal kategoride (Benign, Muhtemel benign atipi/Atipik sitoloji, Malignite kuşkulu sitoloji, Malign, Nondiagnostik) tekrar gruplandırıldı. Atipik sitoloji ile malignite kuşkulu sitoloji olguları “kuşkulu” olarak tek bir grupta değerlendirilmeye alındı ve gri zon oluşturdu. 107 olgudan doku karşılığı olan 60 olguda, histopatolojik karşılaştırma yapıldı.

Gri zon olgularında kuşkulu sitolojik yoruma yol açan faktörler 3 grupta toplandı: 1- **Teknik faktörler:** Kısıtlı hücresellik (tanısal olarak yeterli hücresellik sınırları içinde, ancak

(The Turkish Journal of Pathology)

lezyonu yorumlamada kısıtlı örnek), hemorajik artefakt, yayma ya da tespit artefaktları (kuruma, ezilme, püskürtme artefaktları) gibi yorum güçlüğüne yol açan durumlar. 2- *Yorumsal faktörler*: Değerlendiren patoloğun bu konudaki bilgi ve deneyim eksikliğine bağlı yalancı negatif ya da yalancı kuşkulu tanı alan durumlar deneyimli patoloğ tarafından ikinci değerlendirmede atipik/malignite kuşkulu gruba sokulmayan, direkt nondiagnostik, benign, malign olarak değerlendirilen olgular. 3- *Gerçek kuşkulu sitoloji* "gerçek gri zon": Benign ve malign sitolojik özellikleri birarada içeren ya da kesin malign tanı için gerekli kriterlerin tamamını bulundurmayan; lezyonun kendi natüründen kaynaklanan ve biopsi ile malignite kuşkusunun histopatolojik konfirmasyonu ya da ekartasyonu gereken durumlar.

BULGULAR

Yaş dağılımı 18-80 arasında olan olguların yaş ortalaması 49 olup, 7'si erkek hastaydı. 1019 meme İİA sitolojisinden 107'si ilk değerlendirmelerinde "kuşkulu" ya da "kuşkulu muhtemelen malign" olarak tanı almıştı ve "gri zon" insidansı %10,5'dü. Bu olguların körlemesine ikinci kez değerlendirmesinde, 46 olgu (%43) borderline sitolojik özellikler dolayısıyla gerçek kuşkulu grupta yer aldı ve dolayısıyla gerçek gri zon aralığımız %4,5 olarak saptandı. 36 olguda (%34), hemorajji, tespit, yayma artefaktları ve kısıtlı hücresellik gibi teknik faktörlerin sitolojik tanıyı zorlaştırdığı ve atipik/kuşkulu yoruma yol açtığı görüldü. Geriye kalan 25 olgu (%23) tekrar değerlendirmede gri zon kapsamına alınmadı; ve 4'ü nondiagnostik, 6'sı malign, 15'i benign olarak yorumlandı. Bu 25 olgu ilk değerlendirmeyi yapan patoloğun bilgi ve deneyim eksikliğinden kaynaklanan yorumsal faktörler grubunu oluşturdu.

107 olgunun 60'ında biopsi ya da frozen eşliğinde yapılan lumpektomi/mastektomi materyali mevcuttu. Gri zonda rol oynayan faktörlerin dağılımı, histopatolojik karşılaştırma yapılabilen bu grupta da benzerdi. 33 olgu (% 55) gerçek kuşkulu grupta iken, 20 olguda (%33) teknik faktörler, 7 olguda (%12) yorumlama hatası söz konusuydu. Kuşkulu tanı alan 107 olgunun ve bunlar içinde histopatolojik değerlendirmesi yapılan 60'ının, kuşkulu grupta yer almasına yol açan faktörler ayrı olarak Tablo 1'de gösterilmiştir.

Histopatolojik korelasyon yapılan grupta, gri zon lezyonlarının %70'i malign (42 olgu), %30'u benign (18 olgu) idi ve malign olgular içinde 21 olgu ile pür invaziv duktal karsinom (İDK), benign lezyonlar içinde ise 5 olgu ile fibrokistik değişiklikler (FKD) ve 4 olgu ile fibroadenom (FA) en sıkı (Tablo 2).

*Gerçek gri zon*ı oluşturan 33 olgunun 9'u benign, 24'ü malign olup; malign olguların hemen hepsi (22/24) düşük nükleer dereceli meme kansinomlarıydı (iyi diferansiye İDK, invaziv lobüler karsinom (İLK), müsinöz karsinom, histiositoid karsinom) (Resim 1,2). İDK olgularından ikisinde FKD eşlik

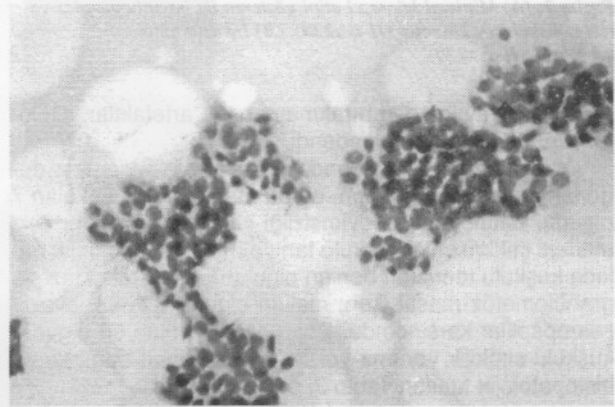
TABLO 2: HİSTOPATOLOJİK KARŞILIĞI OLAN GRİ ZON OLGULARININ TANILARINA GÖRE DAĞILIMI (N=60)

Benign=18 (%30)	Malign=42 (%70)
Fibrokistik değişiklikler	5 İnvaziv duktal karsinom 23
Fibroadenom	4 İnvaziv lobüler karsinom 5
Yağ nekrozu	2 İnvaziv duktal-lobüler karsinom 5
Duktal ektazi	1 Medüller karsinom 2
Lobüler mastit	1 İn situ duktal karsinom 1
Granülatöz mastit	1 İnvaziv papiller karsinom 1
Sklerozan lobüler hiperplazi	1 İnvaziv mikropapiller karsinom 1
Sklerozan adenozis	1 Müsinöz karsinom 1
Jinekomasti	1 Histiositoid karsinom 1
Intramamarian lenf nodu	1 Meme kansinomu* 2
Toplam	18 Toplam 42

*Dokudaki otolitik değişiklikler dolayısıyla tip tayini yapılamayan olgular

ediyordu. Gerçek gri zonlu oluşturan benign olgular ise FKD, FA, lobüler mastit, yağ nekrozu, intramamarian reaktif lenf nodu, sklerozan lobüler hiperplazi ve sklerozan adenozisti. İki FKD olgusunun her ikisinde de ve iki FA olgusunun birinde hafif-orta derecede duktal hiperplazi mevcuttu. (Resim 3).

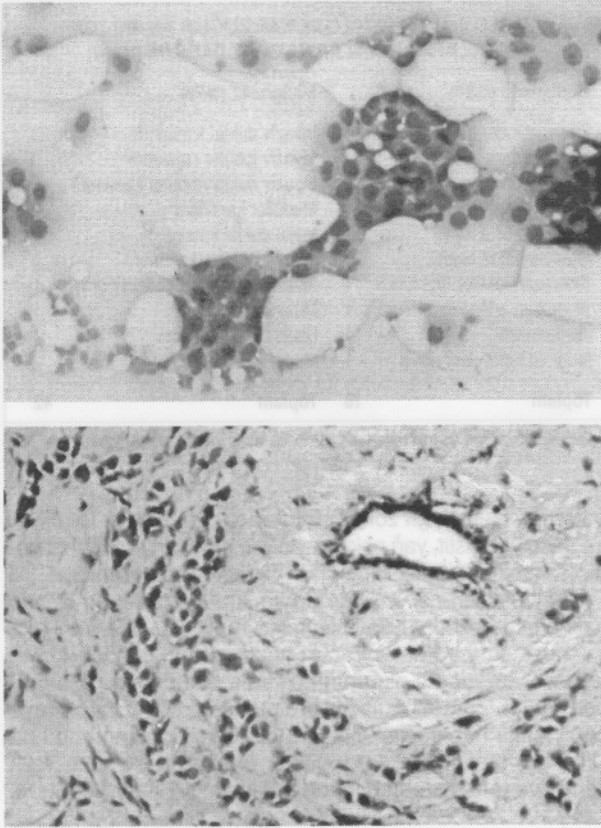
Kuşkulu yoruma yol açan nedenlerden bir diğeri olan *teknik faktörler*, 60 olgunun 20'sinde sorumluydu. Bu grubun büyük çoğunluğunu (14 olgu) yetersiz örneklemeye bağlı kısıtlı hücresellik oluştuyordu ve bunların çoğu da (11 olgu) malign olguları. Diğer olgularda ise hemorajik zemin ve tespit problemlerine bağlı sitolitik değişiklikler ile



Resim 1: (A) Hafif-orta derecede nükleer pleomorfizm gösteren ve tubuler yapılar içeren koheziv gruplar (H-E x220). (B) İnvaziv duktal karsinom, histolojik ve nükleer derece II (H-E x220)

TABLO 1: GRİ ZON OLGULARINDA KUŞKULU SİTOLOJİK TANIYA YOL AÇAN FAKTÖRLERİN DAĞILIMI

	Gri zon olguları (genel)	Doku karşılığı olan gri zon olguları
Teknik faktörler	36 olgu (%34)	20 olgu (%33)
Yorumsal faktörler	25 olgu (%23)	7 olgu (%12)
Gerçek gri zon (gerçek kuşkulu)	46 olgu (% 43)	33 olgu (%55)
Toplam	107 olgu (%100)	60 olgu (%100)



Resim 2: (A) Minimal hücresel atipi gösteren iki boyutlu gruplar ve izole, diskoheziv hücreler (H-E x220). (B) İnvaziv lobüler karsinom. (H-E x220).

püskürtüp yayılmadan bırakmaya bağlı artefaktlar, sitolojik yorumu güçleştiren nedendi.

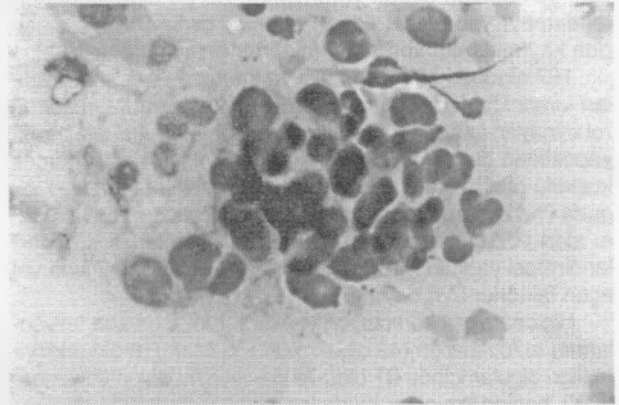
Yorumsal faktör grubunda yer alan ve ikinci kez değerlendirmede üçü benign, dördü malign gruba sokulan 7 olguda, patoloğun deneyimsizliği ya da malign tanı vermedeki çekimserliği kuşkulu tanıya neden olmuştu. İlk bakıda kuşkulu tanı alan benign olgular FA, duktal ektazi ve granüloamatöz mastit iken; malign olgular İDK ve invaziv mikropapiller karsinomdu. Doku karşılığı olan 60 olguda, kuşkulu sitolojik yoruma yol açan nedenlerin dağılımı ve histopatolojik tanıları Tablo 3' de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

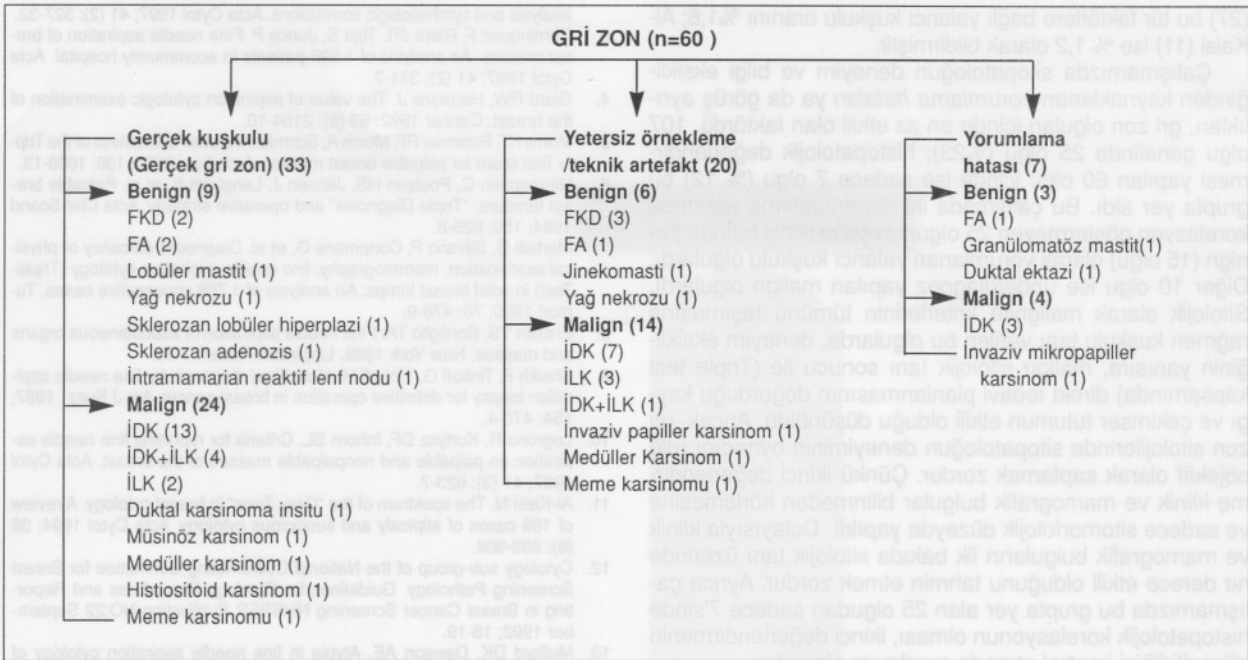
Meme kitlelerinin değerlendirilmesinde temel yaklaşım; benign kitlelerde cerrahi girişimden mümkün olduğunca kaçınmak ve bu arada muhtemel bir meme karsinomunu atlamamaktır. Benign meme kitlelerinde cerrahi biopsiye başvuranın en sık nedeni ise "Atipik" ve "Kuşkulu" sitolojik tanılarıdır. Bu tanısal kategoride yer alan lezyonlar meme sitolojilerinde "Gri Zon" olarak yorumlanır (11). Gri zonda, lezyonun problematik morfolojisinden kaynaklanan gerçek kuşkulu vakaların yanısıra; kısıtlı hücresellik, kötü kalitede yaymalar gibi teknik faktörlere ve patoloğun deneyimsizliğinden kaynaklanan hatalara bağlı olarak underdiagnoz yapılan malign lezyonlar ve yalancı kuşkulu olgular da yer alır. Gerçek kuşkulu vakaların oluşturduğu "Gerçek Gri Zon" ise benign ve malign sitolojik özellikleri bir arada içeren, borderline sitolojik tablo ile karşımıza gelen benign, premalign ve malign bir grup lezyonu kapsar.

Atipik ve kuşkulu sitolojilerin insidansı literatürde % 2-19 arasında değişir (2,3,11,13,17). Bu konuda 14,935 meme sitolojisi ile en geniş serilerden birine sahip olan Deb ve ark' nın yaptığı araştırmada, 555'i atipik sitoloji (C3), 587'si kuşkulu sitoloji (C4) kategorisinde olmak üzere toplam 1142 olgu (%7.6) gri zonda yer almıştır (16). Ancak bu ve benzeri çalışmaların pek çoğunda teknik faktörlerin rolü ve sitopatoloğun deneyimsizliğinden kaynaklanan durumlar ayrıca değerlendirilmediği için gerçek gri zon aralığını belirlemek zordur. Bölümümüzde yaklaşık 3.5 yıllık zaman diliminde 1019 meme İİA sitolojisi incelenmiş olup, 107 olgu kuşkulu ve kuşkulu muhtemelen malign olarak rapor edilmiştir ve gri zon oranımız %10,5'dur. Bu 107 olguyu tekrar değerlendirdiğimizde, olguların %43' ü (46 olgu) gerçek kuşkulu olarak yorumlandı ve dolayısıyla *gerçek gri zon insidansı* %4,5 olarak saptandı. Al-Kaisi benzer çalışmasında, %10 olan gri zon aralığı içinde gerçek kuşkulu vakaların oranını sadece %2 olarak saptamış ve gri zona yol açan en sık neden olarak olguların yarısından çoğunda teknik faktörleri sorumlu bulmuştur (11). Howell ise kuşkulu sitolojik tanıda en önemli nedenin, yetersiz ya da borderline malign sitolojik kriterleri içeren gerçek kuşkulu olgular olduğunu vurgulamıştır (14). Bizim çalışmamızda da gerçek kuşkulu olgular gri zonan oluşumunda ilk sırada etken iken; bunu teknik faktörler ve patoloğun deneyim eksikliğine bağlı hatalar izliyordu.

Çalışmamızda, kuşkulu olguların %70'i (42 olgu) malign olup, İDK 23 olgu ile birinci sıradadır. Bu konudaki çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır (11,13,15,18, 19). Bu olgularda underdiagnoz nedeni multifaktöriyel olup, ör-



Resim 3: (A) Hiperkromazi ve nükleer membran düzensizliği gösteren atipik hücreler ve zeminde bipolar çıplak nükleus (H-E x440). (B) Duktal hiperplazi gösteren sellüler fibroadenom (H-E x220).



Tablo 3: Doku tanısı olan 60 gri zon olgusunun kuşku tanıya yol açan nedenlere göre dağılımı

(DK: İnvaziv duktal karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom, FKD: Fibroistik değişiklikler, FA: Fibroadenom)

nekleme hatası ve sitopatoloğun deneyimi önemli yer tutmakla birlikte; temel neden yetersiz malignite kriterlerinin (minimal hücreli atipi ya da hiposellülarite) varlığıdır (11,14,20). İyi diferansiye İDK, İLK, tubuler karsinom, müsinöz karsinom, histiositoid karsinom, nonkomedo insitu duktal ve insitu lobüler karsinom bu grupta yer alırlar ve temel ortak özellikleri düşük nükleer dereceli olmalarıdır. Çalışmamızda da gerçek kuşku gruptaki *malign* olguların büyük kısmını (22/24) düşük nükleer dereceli meme karsinomları oluşturmaktaydı. Özellikle lobüler karsinomun sitolojide doğru tanı alma oranı ancak %25-35 düzeyindedir ve sıklıkla yanlış negatif tanı nedenidir (11,13,15, 19). Çalışmamızda da 5'i pür olmak üzere toplam 10 İLK olgusu gri zonda yer aldı. İnsitu duktal karsinom ise genelde nonpalpabl olması ve nadir görülmesi dolayısıyla meme sitolojilerinde ve dolayısıyla gri zonda sık karşılaşılan bir durum değildir (11,13,14,19,21). Ayrıca sitomorfolojik olarak insitu karsinom tanısının güvenilirliği düşük olup; bir spektrum içinde yer alan ve pek çok ortak sitolojik özellik gösteren, Atipik duktal hiperplazi (ADH) -insitu karsinom; insitu karsinom-invaziv karsinom ayırımı zordur (22,26). Çalışmamızda pür insitu duktal karsinom olgusu sadece bir taneydi ve ona eşlik eden atipik hiperplazi alanları mevcuttu. Malignitelere eşlik eden FKD'lerin varlığı da, malign sitolojik özellikleri maskeleyebilmesi ve polimorfik zemin oluşturmaları dolayısıyla underdiagnoz nedeni olabilir (19). İki İDK olgumuzda bu şekilde FKD'ler eşlik ediyordu.

Çalışmamızda gri zon olgularının %30'u *benign* olup, en sık karşılaşılan lezyonlar FA ve FKD'di ve diğer çalışma sonuçları ile benzerlik gösteriyordu (11,13,15,17,27). FA sitolojilerinde, artmış hücresellik ve atipi, nadir olmaya- rak görülebilen ve sıklıkla yanlış kuşku tanıya yol açan özelliklerdir (15,27-31). Ancak zeminde çok sayıda bipolar çıplak nükleusların varlığı benignite için anahtar özellik olup yalancı kuşku tanıyı önlemede önemlidir (20). Ayrıca FA ve FKD'de görülen atipi "reaktif atipi" niteliğindedir

ve nükleuslarda irileşme, belirgin ama küçük nükleolus ve ince-uniform kromatin paterni şeklindedir (13,20). Hiperkromazi ve nükleer membran düzensizliği ise kuvvetle maligniteyi düşündürülen özelliklerdir. FKD'de artmış sellülarite, FA'a kıyasla daha nadir görülmekle birlikte; bu durum kısmen duktal hiperplazi komponentinin varlığına bağlı olabilir (13,28). Çalışmamızda da iki FKD olgusunun her ikisinde de hafif-orta derecede duktal hiperplazi mevcuttu. Gri zonda karşımıza çıkabilen diğer benign lezyonlar; atipik intraduktal hiperplazi (ADH), intraduktal papillom, sklerozan adenozis, jinekomasti, yağ nekrozu, intramamarian lenf nodu ve mastit olgularıdır (11,13-16,21,27). İlginçtir ki histomorfolojik olarak tanısal problem yaratan ADH, nadiren sitolojik gri zonda yer alır. Al-Kaisi'nin çalışmasında, atipik/kuşku tanı alan 77 benign olgudan sadece biri ADH'dur (11). Bizim çalışmamızda, insitu duktal karsinoma eşlik eden bir olgu dışında pür ADH olgusu izlenmedi. Çalışma gruplarının palpabl kitlelerdeki aspirasyonları içermesi ve pür ADH'lerin ise genelde nonpalpabl bir lezyon olup sıklıkla insitu ve invaziv duktal karsinoma eşlik etmesi bu durumu açıklayabilir. Bununla birlikte Özkara ve ark'nın çalışmasında gri zonda yer alan 36 benign olgudan 13'nün ADH olması dikkat çekicidir (20).

Teknik faktörler, gri zonun oluşumunda gerçek kuşku olgulardan sonra ikinci önemli nedendi ve 107 olgusunun 36'sında kuşku tanıda etkili olmuştu. Yetersiz örneklemeyle ilgili kısıtlı hücresellik, özellikle malign olgularda underdiagnoz en önemli nedeni idi. Yetersiz örnekleme aspirasyonu yapan kişinin deneyimsizliğinden kaynaklanabileceği gibi, lezyonun özelliğine de bağlı olabilir. Küçük çaplı ya da çok büyük çaplı ve diffüz kitleler (yaygın dezmoplazi, fibrozis, hemorajik nekroz dolayısıyla) ile lobüler ve müsinöz karsinom gibi tümörler genelde hiposellüler yaymalarla karşımıza gelir (11,13,15,19). Yanısıra uygunsuz tespit ve yayma teknikleri de, aspiratın kalitesini düşürerek değerlendirme gücünü ve yanlış kuşku tanıya neden olur (11,14,15,19,27,32). Kline

(27) bu tür faktörlere bağlı yalancı kuşkulu oranını %1,6; Al-Kaisi (11) ise % 1,2 olarak bildirmiştir.

Çalışmamızda sitopatoloğun deneyim ve bilgi eksikliğinden kaynaklanan yorumlama hataları ya da görüş ayrılıkları, gri zon olguları içinde en az etkili olan faktördü. 107 olgu genelinde 25 olgu (%23); histopatolojik değerlendirmesi yapılan 60 olgu içinde ise sadece 7 olgu (% 12) bu grupta yer aldı. Bu çalışmada iki değerlendirme arasında korelasyon göstermeyen 25 olgunun çoğu ikinci bakıda benign (15 olgu) olarak yorumlanan yalancı kuşkulu olgulardı. Diğer 10 olgu ise underdiagnosis yapılan malign olgulardı. Sitolojik olarak malignite kriterlerinin tümünü taşımasına rağmen kuşkulu tanı verilen bu olgularda, deneyim eksikliğinin yanı sıra, malign sitolojik tanı sonucu ile (Triple test kapsamında) direkt tedavi planlanmasının doğurduğu kaygı ve çekimser tutumun etkili olduğu düşünüldü. Ancak, gri zon sitolojilerinde sitopatoloğun deneyiminin oynadığı rolü objektif olarak saptamak zordur. Çünkü ikinci değerlendirme klinik ve mamografik bulgular bilinmeden körlemesine ve sadece sitomorfolojik düzeyde yapıldı. Dolayısıyla klinik ve mamografik bulguların ilk bakıda sitolojik tanı üzerinde ne derece etkili olduğunu tahmin etmek zordur. Ayrıca çalışmamızda bu grupta yer alan 25 olgudan sadece 7'sinde histopatolojik korelasyonun olması, ikinci değerlendirmenin güvenilirliğini kontrol etmede sınırlayıcı olmuştur.

Sitopatoloğun sitolojik tanıyı rapor etme aşamasında etkili olan ve gözardı edilmemesi gereken önemli bir faktör de klinisyenin tedavi planlamadaki tutumu ve klinikopatolojik korelasyonun düzeyidir. Kesin tedavi öncesi sitolojik tanıyı biopsi ya da frozen kesit ile doğrulama eğiliminde olan klinisyenlerle çalışan patoloğlar malign tanı vermede daha rahat davranmaktadır. Bunun tersi olarak, klinik ve mamografik bulgularla uyumlu olduğu takdirde İİA sonucuna göre direkt tedavi planlanan merkezlerde, patoloğ daha korumacı bir tutum sergilemekte ve bunun sonucu olarak kuşkulu tanı verme oranı artabilmektedir. Ayrıca klinikopatolojik korelasyonun iyi kurulamadığı ve hasta takibinin yeterli olmadığı birimlerde çoğu zaman patoloğ klinisyeni uyarmaya yönelik olarak, gerektiğinden fazla kuşkulu tanıya başvurabilmektedir.

Meme sitolojilerinde gri zon ve ona yol açan faktörler konusunda yapılan çalışmaların sayısı az olduğu için, gerçek kuşkulu oranımızı yeterince kıyaslama şansı bulamadık. Bununla birlikte %4,5'lik gerçek gri zon aralığımızın kabul edilebilir bir oran olduğunu düşünüyoruz. Meme sitolojilerinde özellikle borderline vakalardaki deneyimimizin artması ve yeterli klinikopatolojik işbirliğin sağlanması ile bu oranın daha da düşeceği inancındayız.

Sonuç olarak diyebiliriz ki; İİA sitolojisinin duyarlılığını artırmak ve benign meme kitlelerinde gereksiz cerrahi biopsiden kaçınmak için; kuşkulu tanı kategorisini gerçek kuşkulu vakalar ile sınırlamaya çalışmak esas olmalıdır. Buna yönelik olarak, yeterli ve kaliteli bir sitolojik örnekleme ile birlikte, bu konuda deneyimli bir patoloğun değerlendirme yapması ve iyi bir klinisyen-patoloğ işbirliğinin sağlanması, kuşkulu tanı oranını yarı yarıya azaltacaktır. Ayrıca sitoloji raporlarında mümkün olduğunca belirsizlikten kaçınmak ve kuşkulu tanı verilen olgularda, yanısıra ayırıcı tanıyı içeren, tedavi protokolünü yönlendirmede yardımcı olabilecek bilgileri vermek, hasta için en doğru yaklaşımı belirlemede yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Silverman J. Breast. In: Bibbo M, editor. Comprehensive Cytopathology, Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1991; 703-70.
2. Feicher GE, Habertur F, Gobat S, Dalquen P. Breast cytology. Statistical

- analysis and cytohistologic correlations. Acta Cytol 1997; 41 (2): 327-32.
3. Dominquez F, Riera JR, Tojo S, Junco P. Fine needle aspiration of breast masses. An analysis of 1.398 patients in a community hospital. Acta Cytol 1997; 41 (2): 341-7.
4. Giard RW, Hermans J. The value of aspiration cytologic examination of the breast. Cancer 1992; 69 (8): 2104-10.
5. Morris KT, Pommier RF, Morris A, Schmidt AW, et al. Usefulness of the Triple Test score for palpable breast masses. Arch Surg 2001; 136: 1008-13.
6. Hermansen C, Poulsen HS, Jensen J, Langfeldt B, et al. Palpable breast tumours: "Triple Diagnosis" and operative strategy. Acta Chir Scand 1984; 150: 625-8.
7. Martelli G, Silvano P, Coopmans G, et al. Diagnostic efficacy of physical examination, mammography, fine needle aspiration cytology (Triple-Test) in solid breast lumps: An analysis of 1.708 consecutive cases. Tumori 1990; 76: 476-9.
8. Erozian YS, Bonfiglio TA. Fine needle aspiration of subcutaneous organs and masses. New York 1996, Lippincott-Raven: 7-50.
9. Sheikh F, Tinkoff G, Tinkoff H, et al. Final diagnosis by fine needle aspiration biopsy for definitive operation in breast cancer. Am J Surg 1987; 154: 470-4.
10. Logrono R, Kurtycz DF, Inhorn SL. Criteria for reporting fine needle aspiration on palpable and nonpalpable masses of the breast. Acta Cytol 1997; 41 (3): 623-7.
11. Al-Kaisi N. The spektrum of the "Gray Zone" in breast cytology. A review of 186 cases of atypical and suspicious cytology. Acta Cytol 1994; 38 (6): 898-908.
12. Cytology sub-group of the National Coordinating Committee for Breast Screening Pathology. Guidelines for Cytology Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening NHSBSP Publication NO:22 September 1992; 18-19.
13. Mulford DK, Dawson AE. Atypia in fine needle aspiration cytology of nonpalpable and palpable mammographically detected breast lesions. Acta Cytol 1994; 38 (1): 9-17.
14. Howell LP. Equivocal diagnoses in breast aspiration biopsy cytology: sources of uncertainty and the role of "atypical/indeterminate" terminology. Diag Cytopathol 1999; 21 (3): 217-22.
15. Kim A, Lee J, Choi JS, et al. Fine needle aspiration cytology of the breast. Experience at an outpatient breast clinic. Acta Cytol 2000; 44 (3): 361-7.
16. Deb RA, Matthews P, Elston CW, Ellis IO, Pinder SE. An audit of "equivocal" (C3) and "suspicious" (C4) categories in fine needle aspiration cytology of the breast. Cytopathology 2001; 12 (4): 219-26 (abst).
17. Peterse JL, Koolman-Schellekens MA, van de Peppel-van de Ham T, van Heerde P. Atypia in fine-needle aspiration cytology of the breast: a histologic follow-up study of 301 cases. Semin Diagn Pathol 1989; 6 (2): 126-34.
18. Sneige N. Fine needle aspiration of the breast: a review of 1,995 cases with emphasis on diagnostic pitfalls. Diag Cytopathol 1993; 9 (1): 106-12.
19. Dey P, Lutra UK. False negative cytologic diagnosis of breast carcinoma. Acta Cytol 1999; 43 (5):801-5.
20. Rogers LA, Lee KR. Breast carcinoma simulating fibroadenoma or fibrocystic change by fine-needle aspiration. Am J Clin Pathol 1992; 98: 155-60.
21. Özkara SK, Üstün MÖ, Paksoy N. The gray zone in breast fine needle aspiration cytology. How to report on it? Acta Cytol 2002; 46 (3): 513-8.
22. Sneige N. Fine needle aspiration cytology of in situ epithelial cell proliferation in the breast. Am J Clin Pathol 2001; 113 (5 Suppl 1): S 38-48.
23. Sneige N, Staerkel GA. Fine needle aspiration cytology of ductal hyperplasia with and without atypia and ductal carcinoma in situ. Hum Pathol 1994; 25 (5): 485-92.
24. Midulla C, Cenci M, De Iorio P, Amanti C, Vecchione A. The value of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of breast proliferative lesions. Anticancer Res 1995; 15 (6B): 2619-22.
25. Sneige N, Singletary SE. Fine needle aspiration of the breast: Diagnostic problems and approaches to surgical management. Pathol Annu 1994; 29 (pt 1): 281-301.
26. Dawson AE, Mulford DK, Sheils LA. The cytopathology of proliferative breast disease. Comparison with features of ductal carcinoma in situ. Am J Clin Pathol 1995; 103: 438-42.
27. Kline TS. Masquerades of malignancy. A review of 4,241 aspirates from the breast. Acta Cytol 1981; 25 (3): 263-6.
28. Gangopadhyay M, Nijhawan R, Jashi K, Gupta S. Cytology of "Significant" breast ductal proliferations. Acta Cytol 1997; 41 (4): 1112-20.
29. Ferrer PL, Jimenez-Heffernan JA, Vicandi B, et al. Fine needle aspiration cytology of breast fibroadenoma. A cytohistologic correlation study of 405 cases. Acta Cytol 1999; 43: 579-86.
30. Kordek R, Biernat W, Kubiak R. Breast fibroadenoma with atypical features: A case report. Acta Cytol 1996; 40: 335-8.
31. Şimşir A, Waisman J, Cangiarella J. Fibroadenomas with atypia: causes of under-and overdiagnosis by aspiration biopsy. Diagn Cytopathol 2001; 25 (5): 278-84.
32. Layfield LJ, Mooney EE, Glasgow B, Hirschowitz S, Coogan A. What constitutes an adequate smear in fine needle aspiration cytology of the breast? Cancer (Cancer Cytopathol) 1997; 81 (1): 16-21.