

Meme lezyonlarının intraoperatuvar tanısında imprint sitolojinin yeri

Dr. Pınar Arıkan* Dr. Gülgün Koçak* Dr. Hale Çelikler* Dr. Işın Pak* Dr. Ersin Özdemir**

ÖZET

Ankara Onkoloji Hastanesi Patoloji Laboratuvarına, 1985-1991 yılları arasında intraoperatuvar konsültasyon amacı ile gönderilen 189 meme spesimenine, frozen-section ve imprint-sitoloji birlikte uygulanmıştır.

Hazırlanan bu imprint ve frozen-section preparatlar, her iki yöntemin doğruluk değerini araştırmak amacıyla retrospektif olarak incelendi. Imprint sitoloji için spesifite ve sensitivite, sırasıyla, %97.2 ve %98.6 olarak bulunurken, frozen-section için spesifitenin %97.4, sensitivitenin %100 olduğu görüldü. İki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamasına karşın ($p=0.6$), sonuçlar bazı vakalarda bu yöntemlerin birbirini tamamlayıcı bir rol üstlendiklerini gösterdi. Bu nedenle, meme lezyonlarının intraoperatuvar tanısında, imprint-sitoloji ve frozen-section yöntemlerinin birlikte kullanılmasının, yararlı olacağı inancındayız.

Anahtar sözcükler: Meme lezyonları; Operatif tanı; Frozen-section; Sitoloji.

Frozen-section intraoperatuvar doku tanısında, yıllardır kullanılan, güvenilirliği kabul edilmiş bir yöntemdir. Bununla beraber doğruluk değeri değişik yayınlarda %94-98¹ arasında değişen bu yöntemin bazı vakalarda yetersiz kaldığı da bilinmektedir. Patolog, olabildiğince hızlı ve güvenilir bir yoldan tanıya ulaşmak zorunda olduğu intraoperatuvar konsültasyon sırasında başka hangi yöntemleri kullanabilir?

Bu noktada, intraoperatuvar sitoloji gündeme gelmektedir. Önemi ilk kez 1927 yılında Duggeon ve Patrick tarafından vurgulanan intraoperatavuar sitoloji,² bugün pek çok merkezde frozen-section'a alternatif veya yardımcı bir yöntem olarak kullanılmakta; güvenilirliği çok sayıda araştırma ile desteklenmektedir (Tablo I).

Çalışmamızda, kendi koşullarımız içinde, frozen-section ve imprint sitolojinin tanı değerini araştırmayı, her iki yöntemin avantaj ve dezavantajlarını tartışmayı amaçladık.

SUMMARY

In the pathology laboratory of Ankara Oncology Hospital, cytologic smears had been prepared from 189 breast specimens submitted for frozen-section during 1985-1991 period, by using imprint technique.

A retrospective examination of these cytologic smears and frozen-section slides was performed in order to assess the diagnostic accuracy of each method. While specificity and sensitivity of imprint-cytology was 97.2% and 98.6%, respectively, for frozen-section specificity was 97.4% and sensitivity was 100%. Although, statistical, no significant difference was observed between the two techniques ($p=0.6$), the results showed that in particular cases, they are complementary two each other. So we recommend the combined use of imprint-cytology and frozen-section in the intraoperative diagnosis of breast lesions.

Key words: Breast lesions; Operative diagnosis; Frozen sections; Cytology.

MATERYAL ve METOD

Ankara Onkoloji Hastanesi'ne 1985-1991 yılları arasında, memede kitle nedeni ile başvuran, yaşları 21-72 arasında değişen, 3'ü erkek 189 hastaya intraoperatuvar konsültasyon amacıyla, frozen-section ve imprint-sitoloji birlikte uygulanmıştır. Taze doku makroskopik olarak incelendikten sonra, şüpheli alanlar bir lam üzerine hafifçe bastırılarak imprint preparatlar hazırlanmış, aynı zamanda bu alanlar frozen-section ile incelemeye alınmıştır. Her iki şekilde elde edilen preparatlar hızlı H&E yöntemi ile boyanarak incelenmiştir.

Çalışmamızda, bu vakalar retrospektif olarak tekrar değerlendirildi. Değerlendirme, makroskopik özellikler ve histolojik tanı bilinmeden önce tüm imprint preparatların, daha sonra tüm frozen-section preparatların birbirinden bağımsız olarak incelenmesi ile gerçekleştirildi. Her iki yöntemin doğruluk değerleri, spesifite-sensitiviteleri hesaplandı; iki yöntem arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı McNemar chi-kare testi kullanılarak araştırıldı.

* Ankara Onkoloji Hastanesi Patoloji Bölümü

** Ankara Onkoloji Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü

BULGULAR

Parafin bloklardan hazırlanan kesitler incelendiğinde 189 vakadan 150'sinden malign, 39'unda benign lezyonlar gözlemlendi (Tablo I).

Frozen-section ile malign vakaların tümüne doğru tanı konulurken, imprint sitoloji ile ancak 142 vakada doğru tanıya gidilebildi; sitoloji ile benign olarak değerlendirilen 2 vaka yanlış negatifleri oluşturdu, 6 vakada ise şüpheli malign düzeyinde kalınarak kesin tanı verilemedi. Otuzdokuz benign vakada, frozen-section ile 37'sine, imprint sitoloji ile 35'ne doğru tanı konulabildi. Her iki yöntemle de birer yanlış pozitif değerlendirme yapıldı. İmprint sitoloji ile 39 vakadan 3'üne şüpheli malign tanısı konulurken, frozen-section ile yalnız bir vakada şüpheye düşülerek kesin tanı verilemedi. (Tablo III).

Toplam 189 vakadan, imprint sitoloji ile 177'si doğru tanı aldı; 1 yanlış pozitif, 2 yanlış negatif tanı konulurken, 3'ü benign 6'sı malign, 9 vaka şüpheli malign olarak değerlendirildi. Frozen-section ile 189 vakadan 187'sine doğru tanı konuldu; 1 vaka şüpheli malign olarak değerlendirilirken 1 vakada yanlış pozitif sonuç verildi.

İstatiksel değerlendirme, şüpheli malign tanısı olan vakalar dışarıda bırakılarak yapıldı. Buna göre imprint sitolojinin sensitivitesi %98.6, spesifitesi %97.2, doğruluk değeri %99.3; frozen-section'ın sensitivitesi %100, spesifitesi %97.4, doğruluk değeri %99.3 olarak saptandı. Yöntemler arasındaki başarı farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.6).

Sonuçlar tek tek karşılaştırıldığında, her iki yöntemle de yanlış tanı alan veya her ikisi ile de şüpheli lezyon olarak değerlendirilen vaka olmadığı gözlemlendi. Vakaların 175'inde kullanılan yöntemlerin her ikisi de doğru sonuç verirken, geride kalan 14 vakanın 2'sinde sitoloji, 12'sinde frozen-section ile doğru tanıya ulaşıldı.

TARTIŞMA

Bin dokuz yüz yetmişli yılların literatürüne baktığımızda frozen-section, meme kitlelerinin intraoperatuvar tanı-

Tablo 1: İntraoperatuvar sitoloji konusunda yayınlanmış geniş seriler ve sonuçları^a

Yazarlar	Yıl	Vaka Sayısı	Doğru tanı
Dudgeon ve Patrick	1927	200	191
Dudgeon ve Patrick	1934	1000	462/469 (malign)
Wrigley	1932	265	232
Dearing	1952	219	%98.6
Castelain ve Castelain	1953	1000	987
Castelain ve Castelain	1955	3000	B
Castelain ve Castelain	1956	2000 (meme)	B
Pickren ve Burke	1963	1819	%97.4
Mavec	1967	100	%93
Pilar ve Rubenstone	1968	21 (meme)	B
Tokai ve Szombathelyi	1969	99	%98
Sakai ve Lauslahti	1969	400	%95.5 (%95.7 FS)
Yoshi	1970	168	%85.7 (%92.3 FS, %97 kombine)
Aust ve Ark	1971	100 (baş-boyun)	%100
Tribe	1973	510 (meme)	%96.9
Schricker ve Hermanek	1974	500	%90.1 (neoplastik)
Suen ve Ark	1976	108	%96.3
Blaustein ve Silverberg	1977	344	B
Abrahams	1978	200	39/40 (meme karsinomu)
Helpap ve Tschubel	1978	700	%95
Suen ve Ark	1978	1258	%93.8
Hofler ve Weybora	1979	186	153
Lee	1982	522	%92.9
Shafir ve Ark	1983	73 (deri)	17/19 (malign melanom)
Owings	1984	407	B
Shidham ve Ark	1984	249	%98.35
Szczepanik	1986	309	307
Esteban ve Ark	1987	140	%87.5
Kontozoglou ve Cramer	1991	215	213

B: Belirtilmemiş FS: Frozen Section)

Tablo 2- Vakaların histopatolojik tanıları

Histopatolojik Tanı	Vaka sayısı
İnvaziv duktal karsinom	140
Medüller Karsinom	4
Müsinöz karsinom	4
İnvaziv lobüler karsinom	1
Sekretuar karsinom	1
Fibrokistik hastalık	19
Fibroadenom	10
Adenozis	4
Duktal ektazi	4
Yağ nekrozu	1
Intraduktal papillom	1
Toplam	189

sında son derece güvenilir bir yöntem olarak karşımıza çıkmakta;^{3,4} buna karşın son yıllarda, noninvaziv ve minimal invaziv meme kanseri sıklığındaki artışa paralel olarak başarısında bir düşme olduğu dikkati çekmektedir.⁵ Çarpıcı sonuçları olan Agnantis ve arkadaşlarının 3451 vakalık serilerinde, 1 yanlış pozitif, 8 yanlış negatif ve 708

Tablo III- 189 vakaya imprint-sitoloji ve frozen-section yöntemleri ile verilen tanıları.

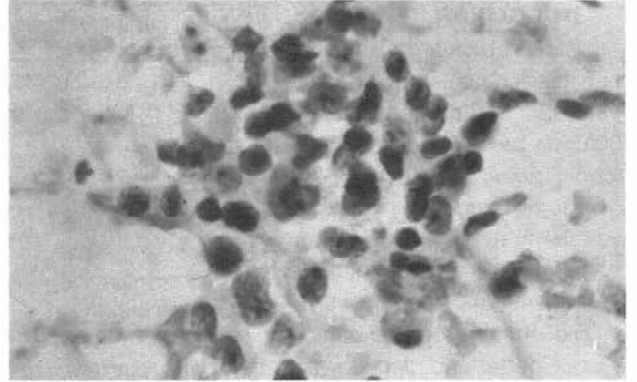
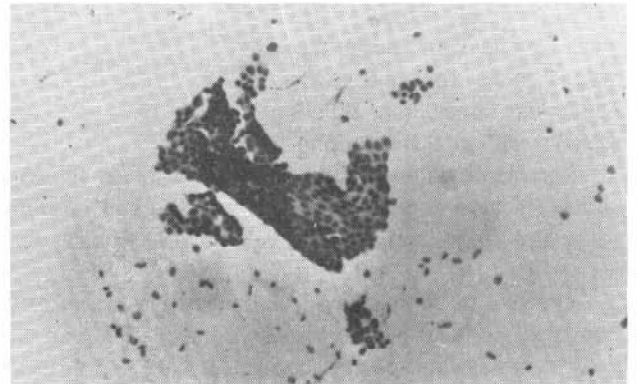
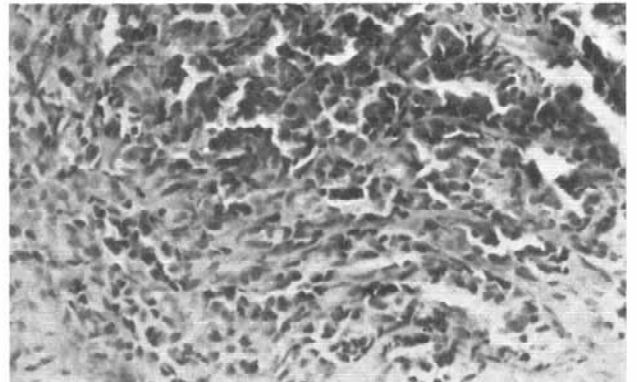
	IMPRINT-SİTOLOJİ	FROZEN-SECTION
Benign Lezyonlar (39 vaka)	35 doğru tanı 1 yanlış pozitif 3 şüpheli malign	37 doğru tanı 1 yanlış pozitif 1 şüpheli malign
Malign Lezyonlar (150 vaka)	142 doğru tanı 2 yanlış negatif 6 şüpheli malign	150 doğru tanı - -

(%20,5) tanısı ertelenmiş vaka olduğu görülmekte, son gruptaki vakaların büyük bir kısmını noninvaziv lezyonların oluşturduğu gözlenmektedir.⁶ Frozen-section sırasında problem olan bu lezyonların, donma artefaktı nedeni ile daha sonraki değerlendirmeleri de başka yöntemler aramayı zorunlu kılmaktadır.

Diğer bir intraoperatuvar tanı yöntemi olan imprint sitoloji ile de yüksek doğruluk oranlarına ulaşılabilir. ^{2,7,8,9,10} Tribe, imprint-sitoloji ile frozen-section'ı karşılaştırdığı 393 vakalık çalışmada, yanlış pozitif oranı her iki yöntem için de %0 olarak bildirmekte; yanlış negatifliğin imprint ile %3.1, frozen-section ile %0.6 olduğunu söylemektedir.¹¹

Çalışmamızın sonuçları, literatür ile uyumlu olarak frozen-section ve imprint-sitolojinin meme kitlelerinin intraoperatuvar tanısında güvenilir yöntemler olduğunu ortaya koymaktadır. Bu iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak karşılaştırmanın şüpheli malign tanısı alan vakalar dışarıda tutularak yapıldığı göz önüne alınırsa, sonuçların az çok yanıltıcı olduğu söylenebilir. Frozen-section ile yalnız 1 vakada kesin tanı verilemezken, imprint-sitoloji ile 9 vakada tanıya gidilemeyerek şüpheli malign düzeyinde kalmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,01$). Ayrıca frozen-section ile tüm malign vakalara doğru tanı verilirken, imprint-sitoloji 2 malign tümörü tanımakta yetersiz kalmıştır. Burada vakalardan birinin iyi diferansiye oluşu sitolojik değerlendirmeyi güçleştirirken, diğerinde fibrotik bir stromanın bulunuşu imprint preparatın hiposellüller olmasına, dolayısıyla değerlendirme zorluğuna yol açmıştır. Bu iki durumdan, sitolojinin zayıf noktaları olarak başka araştırmacılar da söz etmektedirler.^{2,7,8,10}

Sonuçta bizim uygulamamızda, imprint-sitolojinin frozen-section'a eşdeğer olmadığı ortaya çıkmaktadır. Ancak meme intraoperatuvar tanısında, yanlış pozitifliğin önemi gözardı edilemez. Bu açıdan baktığımızda her iki yöntemin de farklı birer vakada hata yaptığı gözlenmekte ve birbirlerine eşit oldukları dikkati çekmektedir. Serimizde, imprint-sitoloji ile yanlış pozitif değerlendirmeye, nükleol belirginliği, kromatin kabalaşması ve hafif anizokaryozis gösteren, hipersellüler bir fibrokistik hastalık vakası neden olmuştur (Resim 1). Bu vakanın, frozen-section ta-

**Resim 1:** Sitoloji ile malign olarak değerlendirilen fibrokistik hastalık vakası.**Resim 2-3:** Frozen-section ile malign olarak değerlendirilen adenoziz vakası (2); aynı vakanın sitolojik olarak görünümü (3).

nısında herhangi bir güçlük karşılaşılmamıştır. Literatürde, benzeri vakaların sıklıkla yanılgıya neden olduğu bildirilmektedir.^{7,9} Frozen-section'da yanlış pozitif değerlendirme ise, sitolojik detayı görülemeyen bir adenoziz vakasında yapılmıştır (Resim 2). Burada hatanın büyük kısmı, teknik olarak yetersiz preparasyona bağlıdır. Ayrıca bir fibrokistik hastalık vakasında da frozen-section ile kesin tanıya gidilememiştir. Aynı vakaların imprint-sitolojilerinde, polaritelerini koruyan, koheziv kümeler oluşturan, uniform epitelyal hücreler görülmüş ve tanıda güçlük karşılaşılmamıştır (Resim 3).

Bu örneklerde de görüldüğü gibi imprint-sitoloji, frozen-section'ın zorlandığı pek çok durumda tanı koydurucu olabilir. Kolay uygulanan, kısa sürede sonuç veren bir tekniktir. Özel bir donanım gerektirmediği için, patoloji laboratuvarına ek bir ekonomik yük getirmez. Frozen-section işlemi tamamlanana dek, aynı boya seti kullanılarak uygulanabilir. Daha hızlı bir yöntem olduğu için intraoperatuvar konsültasyon süresini uzatmaz.

Imprint-sitoloji ve frozen-section'ın birlikte kullanılması, patoloğa kendi kendini kontrol etme şansını verecek, her iki yöntemle farklı sonuçlara varılan durumlarda daha dikkatli bir değerlendirme yapılacağından, doğruluk oranı artacaktır.

Bugün, tüm dünyada ve ülkemizde meme kitlelerinin preoperatuvar tanısında ince iğne aspirasyon biopsisi yaygın olarak kullanılmaktadır. Imprint sitoloji bu konudaki deneyimimizi artırmakta da bize yardımcı olacaktır.

Özellikle gelişmiş bir kryostatın kullanılmadığı intraoperatuvar konsültasyonlarda, imprint-sitolojinin, mutlak yardımcı yöntem olarak kullanılması gerektiği inancındayız. Sitolojide başarı deneyim ile doğru orantılıdır. Bu nedenle zamanla, imprint-sitoloji, başta makroskopik görünümü tipik lezyonlar olmak üzere pek çok vakada frozen-section'ın yerini alabilir. Ancak böyle bir uygulamaya geçmeden önce, her patoloji laboratuvarı ön çalışmalarla kendi güvenilirliğini belirlemelidir.

KAYNAKLAR

- 1 Robert E.Fechner: Frozen section (intraoperative Consultation). Human Pathology 1988; 19: 999-1000
- 2 Theodosios E. Kontozoglou, Harvey M. Cramer. The advantages of intraoperative cytology: Analysis of 215 smears and review of the literature. Acta Cytologica 1989; 35: 154-164.
- 3 Holaday W J, Assor D: Ten thousand consecutive frozen sections: A retrospective study focusing on accuracy and quality control. Am J Clin Pathol 1974; 61: 769-777.
- 4 Lessells A M, Simpson J G: A retrospective analysis of the accuracy of immediate frozen section diagnosis in surgical pathology. Br J Surg 1976; 63: 327-329.
- 5 Rosen P P: Frozen section diagnosis of breast lesions. Recent experience with 556 consecutive biopsies. Ann Surg 1978; 187: 17-19.
- 6 Agnantis N J, Apostolikas N, Christodoulou I, Petrakis C, Garas J: The reability of frozen section diagnosis in various breast lesions: A study based on 3451 biopsies. Recent Results Cancer Res 1984; 90:205-210
- 7 Jose M. Estaban, Charles Zaloudek, Steven G Silverberg: Intraoprative diagnosis of breast lesions: Comparison of cytologic with frozen section technics. A.J.C.P 1987; 88: 681-688
- 8 Burkhard Helpap, Klaus Tschubel: The significance of the imprint cytology in breast biopsy diagnosis: Acta cytologica 1978; 22:133-137.
- 9 Tung-Kwang Lee: The value of imprint cytology in tumor diagnosis: A retrospective study of 522 cases in Northern China. Acta Cytologica 1982; 26: 169-171
- 10 K.C.Suer, W.S.Wood, A.A Syed, N.F.Quenville, P.B. Clement: Role of imprint cytology in intraoperative diagnosis: Value and limitations. J Clin Pathol 1978; 31: 328-337
- 11 Tribe C R: A comparison of rapid methods including imprint cytodiagnosis for the diagnosis of breast tumours. J Clin Pathol 1973; 26: 273-277.