Tiroid Tümörlerinin Tanısında İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ve Frozen Sectionun Değeri*

Dr. Aylar Poyraz[1], Dr. Ayşe Dursun[1], Dr. Ömer Uluoğlu[1], Dr. Leyla Memiş[1], Dr. Naci Edalı[1]

ÖZET

İnce İğne Aspirasyon biyopsisi (İİAB) benign ve malign tiroid lezyonlarının ayırımında, frozen section (FS) ise cerarhi tedavinin planlanmasında yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. 1986 - 1995 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 2083 tiroidektomi materyali incelenmiş, 1667 İİAB yapılmış, 374 tiroid FS uygulanmıştır. Tiroidektomi yapılan vakaların 171'ine preoperatif İİAB uygulanmış, bu vakaların 58'ine intraoperatif FS yapılmıştır. FS ve İİAB sonuçları histopatolojik tanı ile karşılaştırıldığında, sırasıyla sensivite %83.3 - 66.6, spesivite %96- 89.8, doğruluk %94.3 - 88, yalancı(+)lik %24.5 - 63.6, yalancı(-)lik %2.4 - 3.1 olarak bulunmuştur.

İİAB tiroid lezyonlarının benign malign ayırımında oldukça yüksek doğruluk, spesivite, sensitivite göstermesine karşın, her iki metod birlikte uygulandığında tiroid lezyonlarının tanısında doğruluk oranının arttığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler : İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, Frozen Section, Tiroid Tümörleri

SUMMARY

Fine needle aspiration biopsy (FNAB) is performed to differentiate the benign and malignant thyroid lesions whereas frozen section (FS) is employed to plan the surgical treatment. Between the years 1986 and 1995, 2083 thyroidectomy materials and 1667 FNABs were done in the pathology department of Gazi University Medical School. Preoperative FNAB was performed on 171 of the total thyroidectomy materials and only 58 of these cases underwent intraoperative FS examination. Comparison of the FS and FNAB results with the histopathologic diagnosis revealed that the sensitivity rate for the former was 83.3 % while it was 66.6 % for the latter. Specifity rates, on the other hand, were found to be 96% and 89.8 % respectively. As for the accuracy rates, it was 94.3 % for FS whereas 88% was obtained for FNAB. False positivity of the former was found to be 24.5 % and 63.6 % for the latter The false negativity was 2.4 % and 3.1 % respectively.

We can conclude that the employement of the two methods (FS and FNAB) for differentiation of benign and mailgnant lesions seem to have enabled us to obtain a higher accuracy rate in the diagnosis of thyroid lesions.

Key Words : Fine Needle Aspiration Biopsy, Frozen Section, Thyroid Tumors.

GİRİŞ

Tiroidin malign tümörleri en sık görülen endokrin tümör olmalarına karşın tüm kanserlerin %1'ini oluştururlar, tiroid nodülü olan hastaların %5'i kanserdir[1,2]

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) tanısal değeri ile pratik bir metoddur ve tiroid nodüllerinin incelenmesinde ilk tanı yöntemi olarak kullanılabilir[3].

Frozen section (FS) intraoperatif karar verme ve tanıda 19. yüzyıl sonlarından beri kullanılan en önemli araçtır. Teknik olarak sınırlıdır ve yorumu parafin kesitlerin yorumlanmasına kıyasla çok zordur. Buna karşılık FS'ın patolojik yorumu operasyondaki cerrah tarafından çok fazla kabul görmektedir ve uygulanacak operasyonun durumunu sıklıkla etkilemektedir.[4]

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1986 ve Ekim 1995 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gelen tiroid İİAB, FS ve tiroidektomi materyalleri retrospektif olarak incelendi.

İİAB ne gönderilen sitolojik materyaller Hematoksilen-Eozin (H-E) ve May Grünwald Giemsa yöntemleriyle boyandı. sitolojik değerlendirme 5 grupta yapıldı[5,6,7,8].

Class I : Tanı için yetersiz, epitel hücre grubu içermeyen veya 2 gruptan daha az epitel grubu içeren.

Class II : 2'nin üzerine epitel grubu içerip, malignite bulgusu göstermeyen.

Class III: Kuşkulu fakat mevcut hücrelerin malign olup olmadığını söylemek için yeterli değil (Daha çok folliküler lezyonlar için kullanıldı).

Class IV: Malign fakat hücrelerin sitolojik özellikleri tümörü spesifiye etmek için yeterli değil.

Class V: Malign ve malign tümör tipine spesifik özellikler

* Bu çalışma XII. Ulusal Patoloji Kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur.

1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalı

izleniyor.

Frozen sectionda değerlendirme Benign, kuşkulu (daha çok frozen folliküler neoplazi tanısı verilip, kesin sonucun parafinde verileceği vakalardan oluşuyordu) ve malign olarak 3 grupta yapıldı. Frozen artığı doku ve tiroidektomi materyalleri histopatolojik inceleme için rutin takip işlemine alındı. Parafin bloklardan hazırlanan HE ile boyalı kesitlerde tümör ve tümör dışı lezyonlar da değerlendirildi.

Tümörler WHO'ya göre sınıflandırıldı[9].

İstatistiksel metod

Yalancı (+) lik (FP) : İİAB ve FS daki bulgular malignite veya malignite olasılığı şeklinde rapor edilip, histopatolojik tanısı malign olmayan.

Yalancı (-) like (FN) : İİAB ve FS bulguları malignite açısından (-) ancak histopatolojik tanısı malign olan.

Sensitivite (duyarlılık) : İİAB ve FS ile kanser tanısı alan ve histopatolojik olarak tanısı doğrulanan vakalar = TP/TP+FN

Spesivite (özgüllük) : Benign tanısı alıp histopatolojik olarak da tanısı doğrulanan vakalar = TN/TN+FP[1,5,10,11]

Accuracy (Doğruluk) : İİAB veya FS'nin doğruluğu histopatolojik olarak benign lezyonun benign, malign lezyonun malign tanısı almış olmasıdır TP+TN/TP+TN+FP+FN[4,10].

Ayrıca iki değişken arasında (FS ve histopatolojik tanı) ilişki olup olmadığı Ki-kare testi ile araştırıldı.

BULGULAR

Ocak 1986 ve Ekim 1995 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında toplam 2083 tiroidektomi, 1667 tiroid ince iğne aspirasyonu materyali incelenmiş, 374 tiroid frozen sectionu yapılmıştır. Tiroidektomi yapılan 2083 hastanın 126 tanesi (%6) histopatolojik olarak malign tanı almıştır. 126 vakanın 93'ü (%73.80) papiller karsinom, 17'si (%13.49) folliküler karsinom, %3'ü (%:2.38) Hurthle hücreli karsinom, 4'ü (%3.17) meduller karsinom, 8'i (%6.34) andifferansiye (anaplastik) karsinom, 1'i (%0.79) nonhodgkin lenfoma (immunoblastik)'dan oluşmaktaydı.

374 troid frozen kesitinin 37'si malign, 321'i benign olarak rapor edilmiştir. 16 vaka şüpheli bulunarak parafine bırakılmıştır(Tablo 1) Parafine bırakılan şüpheli vakalar istatistiksel hesaplamalarda malignite açısından (+) olarak kabul edilmiştir. Bu vakaların dışında FS da malign olarak rapor edilerek parafin tanısında (-) tanı alan vaka mevcut değildir.

Parafine bırakılan 16 vakanın 3'ü malign tanısı almıştır. 13 vakanın 1'i İİAB'si şüpheli olduğu için, 5'i folliküler neoplazi tanısıyla kapsül ve damar invazyonunu değerlendirilmek amacıyla,1'inde ise psammom cisimleri görüldüğü için parafine bırakılmıştır.

Frozenda yalancı(-) tanı alıp biyopside malignite tesbit edilen 8 vakanın 2'si okült sklerozan papiller karsinom, 3'ü folliküler karsinom, 3'ü ise papiller karsinomdur.

Her iki değişken malign ve benign olarak sınıflandırılmıştır.

	Malign	Benign	Toplam
Frozen	(+)	(-)	
Malign (+)	40 6.80	13 46.20	53
Benign (-)	8 41.20	313 279.80	321
TOPLAM	48	326	374

Tablo 1 :374 Tiroid frozen kesitinin histopatolojik tanı ile karşılatırılması (Histopatolojik tanı (Parafin))

Ki Kare Değeri
162.022+23.856+26.751+3.939 = 216.569
tablo değeri df = 1, $\alpha = 0.05_{\chi^2} = 3.84$

FROZEN SONUÇLARI
Sensitivite : TP/TP+FN = %83.3
Spesivite : TN/TN+FP = %96
Doğruluk : TP+TN/TP+TN+FP+FN = %94.3
Yalancı(+) lik (FP) = FP/TP+FP = %24.5
Yalancı (-) lik (FN) = FN/TN+FN = %2.4

	Malign	Benign	Toplam
İİAB			
Malign	8	14	22
Benign	4	124	128
TOPLAM	12	138	150

Tablo 2 :150 Vakanın İİAB ve Histopatolojik tanılarının karşılaştırılması Histopatolojik tanı (Parafin)

İstatistiksel Sonuç :
Sensivitesi : TP/TP+FN= %66.6
Spesivite : TN/TN+FP = %89.8
Doğruluk : TP+TN/TP+TN+FP+FN = %88
Yalancı (+) lik (FP): FP/TP+FP = %63.6
Yalancı (-) lik (FN) : FN/TN+FN = %3.1

Ki Kare istatistik değeri her iki değişken arasında kuvvetli bir ilişkiyi göstermektedir. Tüm p değerleri için frozen ve parafin arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur.

171 vakaya preoperatif İİAB uygulandı 21'i (%12.2) İİAB de yetersiz tanısı aldı. 21 vakanın biri histopatolojik olarak okult

papiller karsinom tanısı almış, diğerleri ise benign olarak rapor edilmiştir. İİAB de yetersiz tanısı alan vakalar istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır. 150 vakanın sonuçları Tablo II de verilmiştir. İİAB de malign tanısı alan 8 vakanın 4'ünü papiller karsinom oluşturmaktadır.

TARTIŞMA

Tiroid tümörleri dünyanın birçok bölgesinde ve bizim ülkemizde de sık görülmektedir. Bu nedenle erken ve doğru tanı yanı sıra uygun tedavinin yapılması büyük önem taşımaktadır.

Tiroid nodüllerinin tedavisinin planlanmasındaki en önemli durum benign lezyonları malignden ayırabilmektir[1] ve cerrahiye vermektir[2,12]. Tiroid nodüllerinin klinik araştırılmasında İİAB ile tiroidin sitolojik incelenmesi kabul edilen bir prosedür olmuştur[13]. Fakat bununla birlikte İİAB ile ilgiii 3 farklı görüş tartışılmaktadır.

1. Tiroid kanseri tanısında yetersiz ve komplikasyonu olan bir işlemdir[2,14].

2. İİAB tiroid nodülü araştırılmasında son basamaktır[15]

3. Palpe edilebilen tiroid patolojisi olan hastaların araştırılmasında en iyi ilk basamak olduğu ileri sürülmektedir[2,6,16,17,18].

İİAB'nin folliküler neoplazmların ortaya çıkarılmasında ayırıcı tanısındaki yararı sınırlıdır[9,19,20]. Bu nedenle hem folliküler adenomu hemde folliküler karsinomu ifade eden folliküler neoplazi gibi genel bir terminoloji önerilmektedir[21].

İİAB'nde papiller karsinomunun tanısı bizim çalışmamızda da olduğu gibi papiller yapılar psammom cisimleri ve yaygın nükleer çentiklenmeler nedeni ile daha kolaydır[22,23].

Buna karşın İİAB ile noduler guatr ve folliküler adenom arasındaki kesin ayrım her zaman mümkün olamamaktadır[24]. Bizim serimizde de folliküler neoplazi olarak rapor ettiğimiz iki vakanın histopatolojik olarak nodüler guatr olduğu görülmüştür.

Yalancı (-) İİAB tanısının temel sebeplerinden biri örnekleme hatasıdır. Nodülün 1 cm'in altında ve 4 cm'in üstünde olduğu durumlarda, hemorajik nodülde ve multinodüler guatrda yalancı (-) liğin daha sık görüldüğü bildirilmiştir[25]. Bizim serimizde yalancı (-) tanı alan 2 vakadan birini okült tiroid papiller karsinomu oluşturmaktadır. Literatürde İİAB'nin tanısal doğruluk oranı %70-97 gibi bir aralıkta rapor edilmiştir[26]. Çalışmamızda doğruluk %88'dir. Literatürde sensitivite %65-98, spesivite ise %72 - % 100 oranında rapor edilmiştir[6]. Bizde sensitivite %66.6, spesivite % 89.8 dir. Yalancı (-) lik literatürde % 1.3-11.5 arasında (ortalama %5.2) yalancı (+) lik ise % 0-7.7 (ortalama %2.9) olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda yalancı(-) sonuç %3.1 olarak bulunmuştur.Serimizde yalancı (+) lik %63.6 olarak tesbit edilmiştir. Yalancı (+) liğin yüksek olması şüpheli tanı alan vakaların istatistiksel değerlendirmede malign olarak kabul edilmesine bağlıdır. Literatürde yalancı (+) lik %2-69 oranında rapor edilmiştir[5,27].

Cerrahların çoğu İİAB ile neoplazi tanısı almış vakaları FS muayenesi ile onaylamayı tercih etmektedirler[27]. Fakat FS'ın doğruluğuna hem teknik hemde yorum problemleri engelleyici olmaktadır[21].

1) Birçok vakada örnekleme birkaç kesitle sınırlıdır[21,25].

2) Taze dokuyu oryante etmek formalinle tesbit edilmiş materyalden daha zordur[21,25,28].

3) Frozen'da nükleer detay ve sitolojik özelliklerin görülememesi nedeniyle [21,25] bazen noduler guatr, folliküler adenom ve folliküler karsinomun ayırıcı tanısında zorluk olmaktadır[21]. Bizde malignite şüphesi ile parafine bırakılan vakaların 6'sı nodüler guatr tanısı almıştır. Folliküler neoplazi tanısı ile parafine bırakılan 2 vakanın histopatolojik tanısı nodüler guatr'dır. Diğer 5 vakayı ise folliküler neoplazi tanısı almış vakalar oluşturmaktadır.

4) Zaman sınırlıdır

5) Tüm materyal gözden geçirilmeden önce kesin malignite tanısıyla sözün bağlanması istenmemektedir[25]. Özellikle vasküler yada kapsül invazyonunun seri kesitlerle incelenmesinin gerekli olabileceği iyi differansiye folliküler karsinomları atipik adenomlardan ayırt etmede intraoperatif FS yeterli olamamaktadır[8,25] FS da saydam nukleusun ve nükleer çentiklerin görülmesi zor olduğu için papiller karsinom tanısı karsinoma özgü papiller yapıların izlenmesi ile mümkün olabilmektedir.

İİAB de olduğu gibi FS de de özel bir güçlük de meduller karsinomun folliküler veya Hurthle hücreli neoplaziden ayırımıdır[8,25].

Literatürde spesivite %85.7, sensitivite %95.7, yalancı (-) lik %8.2, yalancı(+) lik %7.7 olarak belirtilmiştir[26]. Bizde yalancı (+)lik %24.5, yalancı (-) lik %2.4'dır. Yalancı (+) liğin %24.5 gibi yüksek bir oranda olması parafine bırakılan vakaların tümünün (13 vaka) malignite açısından pozitif kabul edilmesine bağlıdır. Yalancı (-) tanı alan vakaların ikisini okült tiroid papiller karsinomu oluşturmaktadır. Bu lezyonlar frozen sırasında örnekleme hatasına bağlı olarak yalancı (-) tanı almıştır. Hamburger FS in rutin kullanımının kaldırılmasını önerirken [29] bazı çalışmalar [10,14,26] ve bizim çalışmamız da FS'ın cerrahi sırasında karar vermede hala değerli bir rol oynadığını göstermektedir. Uyguladığımız Ki kare Testi de her iki metodun tanısal açıdan belirgin bir ilişki gösterdiği şeklindedir.

İİAB de tanısal doğruluk; biyopsiyi uygulayan bireyin deneyimi, aspirasyon stili, hazırlanan slaydın kalitesi, değerlendiren patoloğa, raporun nasıl yorumlandığına ve kullanılan istatistiksel metoda bağlıdır[6,11,19,20,23,26,30,31].

Frozen section yöntemi cerrah ve patolog arasında kooperasyon olduğu zaman, bu metodun sınırları bilindiği zaman ve metod merak amacıyla değil tedavinin kararlaştırılması amacıyla uygulandığında en yüksek doğruluğu kazanacaktır[27].

Çalışmamızda da görüldüğü gibi İİAB tiroid nodülü olan hastalardan cerrahi gerektirenlerin tanınmasında oldukça değerli bir testtir. İntraoperatif FS ise kesin tedavi için doğru bir testtir[27,32].

Bizim çalışmamız İİAB ve FS'ın soliter tiroid nodüllerinde birbirlerini tamamlayıcı teknik olarak kullanılması gereğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Keller MP., Crabbe MM., Norwood S: Accuracy and Significance of Needle Aspiration and Frozen Section in Determining the Extent of Thyroid Resection. Surgery 1987; 101 (5) : 632-635.
2. Silverman JF., West RL., Larkin EW., Park HK., Finley JL., Swanson MS., Fore WW: The role of Fine-Needle Aspiration Biopsy in the Rapid Diagnosis and Management of Thyroid Neoplasm. Cancer 1986; 57: 1164-1170.
3. Klemi PJ., Joensuu H., Nylamo E: Fine-Needle Aspiration Biopsy in the Diagnosis of Thyroid Nodules. Acta Cytol 1991; 35(4) : 434-438.
4. Irish JC., Nostrand PV., Asa SL., Gullane P., Rotstein L: Accuracy of Pathologic Diagnosis in Thyroid Lesions. Arch Otolaryngol Head Nec Surg 1992; 118: 918-922.
5. Gelderblom AJ., Hoek Wvd, Lips PTAM, Risse EKJ., Meijer CJLM: A study of the importance of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of the solitary thyroid nodule. Neth J Med 1990; 36: 13-18.
6. Gharib H., Goellner JR: Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid : An Appraisal. Ann Intern Med 1993; 118: 282-289.
7. Gharib H : Subspecialty Clinics : Endocrinology/Metabolism : Fine-Needle Aspiration Biopsy of Tyhroid Nodules : Advantages, Limitations and Effect. Mayo Clin Proc 1994; 69: 44-49.
8. Piromalli D., Matrelli G., Prato ID., Collini P., Pilotti S: The Role of Fine Needle Aspiration in the Diagnosis of Thyroid Nodules. Analysis of 795 Consecutive Cases. J Surg Oncol 1992; 50: 247-250.
9. WHO : Histological Typing of Thyroid Tumors (Roto-Sadag S.A., Geneva). 1974.
10. Altavila G., Pascale M., Nenci I: Fine Needle Aspiration Cytology of Thyroid Gland Diseases. Acta Cytol 1990; 34 (2) : 251-256.
11. Bugis SP., Young EM., Archibald SD., Chen VSM: Diagnostic Accurcy of Fine-Needle Aspiration Biopsy Versus Frozen Section in Solitary Thyroid Nodules. Am J Surg 1986; 152: 411-416.
12. Gharib H., Goellner JR., Johnson DA : Fine-Needle Aspiration Cytology of the Thyroid A 12 Year Experience with 11.000 Biopsies. Clin Lab Med 1993; (3) : 699-709.
13. Ravinsky E., Safneck JR : Differentiation of Hashimoto's Thyroiditis from Thyroid Neoplasm in Fine Needle Aspirates. Acta Cytol 1988; 32(6): 854-861.
14. Hamming JF., Goslings BM., Steenis GJV., Claasen VR., Hermans J., Velde CJHVDV: The Value of Fine-Needle Aspiration Biopsy in Patients With Nodular Thyroid Disease Divided Into Groups of Suspicion of Malignant Neoplasms on Clinical Grounds Arch Intern Med 1990; 150: 113-116.
15. Ridgway EC: Clinical Review 30: Clinician's Evaluation of a Solitary Thyroid Nodule. 1992; 74(2) : 231-235.
16. Caplan RH., Strutt PJ., Kisken WA., Wester SM: Fine - Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules. Wis Med J 1991; 90(5): 285-288.
17. Frable JW: Fine-needle Aspiration Biopsy : A review. Human Pathol 1983; 14(1) 9-28.
18. Rojeski MT., Gharib H: Nodular Thyroid Disease : Evaluation and Management. N Engl, J, Med 1985; 313(7) 428-436.
19. Rosa GLL., Belfiore A., Giuffrida D., Sicurellal C., Ippolito O., Russo G., Vigneri R: Evaluation of the Fine Needle Aspiration Biopsy in the Preoperative Selection of Cold Thyroid Nodules. Cancer 1991; 67: 2137-2141.
20. Zappi ME., Moussouris HF., Gillooley JF., Young I., Eberle R: Fine-Needle Aspiration of the Thyroid. JAMA 1991; 266 (2) : 218.
21. Kopald KH., Layfield LJ., Mohrmann R., Foshag LJ., Guiliano AE: Clarifying the Role of Fine-Needle Aspiration Cytologic Evaluation and Frozen Section Examination in the Operative Managemenet of Thyroid Cancer. Arch Surg 1989; 124: 1201-1205.
22. Peterson IM, Brink WJ : Fine-Needle Aspiration Biopsy : When is it most benefical?. Postgrad Med 1990; 88 (3) : 119-126.
23. Schelkun PM, Grundy WG : Fine-Needle Aspiration Biopsy of Head and Neck Lesions. J Oral Maxillofac Surg 1991; 49: 262-267.
24. Kung ITM : Distinction Between Colloid Nodules and Follicular Neoplasms of the Thyroid : Further Observations on Cell Blocks. Acta Cytol 1990; 34(3) : 345-351.
25. McHenry CR., Rosen IB., Walfish PG., Bedard Y: Influence of Fine-Needle Aspiration Biopsy and Frozen Section Examination on the Management of Thyroid Cancer. Am J Surg 1993; 166: 353-356.
26. Vojvodich SM., Ballagh RH., Cramer H., Lampe HB: Accuracy of Fine - Needle Aspiration in the Pre-operative Diagnosis of Thyroid Neoplasia. J Otolaryngol 1994; 23 (5) : 360-365.
27. Layfield LJ., Mohrmann RL., Kopald KH., Giuliano AE: Use of Aspiration Cytology and Frozen Section Examination for management of benign and malignant Thyroid Nodules. Cancer 1991; 68: 130-134.
28. Yamashina M: Follicular Neoplasm of the Thyroid : Total Circumferential of the a fibrous Capsule. Am J Surg Pathol 1992; 16(4) : 392-400.
29. Hamburger JI., Hamburger SW: Declining Role of Frozen Section in Surgical Planing for Thyroid Nodules. Surgery 1985; 98: 307-312.
30. Caplan RH., Kisken WA., Strutt PJ., Wester SM: Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules. Postgrad Med 1991; 90: 183-190.
31. Kaufman Z., Lew S., Griffell B., Dinbar A: Frozen-Section Diagnosis in Surgical Pathology : A Prospective Analysis of 526 Frozen Sections. Cancer 1986; 57 : 377-379.
32. Crowe PJ., Chetty R., Dent DM: Thyroid Frozen Section : Flawed but Helpful. Aust N Z J Surg 1993; 63: 275-278.