Ele Gelen Meme Kitlelerinde İnce İğne Aspirasyonu ve İmprint Sitolojisinin Tanısal Değeri Artırılabilir mi?

Dr. Beyhan Demirhan*, Dr. Banu Bilezikçi*, Dr. Hüsnü A. Göksel**

ÖZET

Ele gelen meme kitlelerinde, tanıya hızlı ve güvenilir bir şekilde ulaşmak için ince iğne aspirasyonu (İİA) ve imprint sitolojisi yapılmaktadır. Bu iki yöntemin duyarlılığın ve özgüllüğünün artırılmasında, örneğin yeterliliğinin iyi belirlenmesi ve alabildiğince ana gruplar halinde tanısal sınıflandırmanın yapılmasının etkisi belirlenmek istenmiştir. Çalışmaya, meme kanseri şüphesi olan 31 kadın hasta alınmıştır. Hastaların 20'sinde meme karsinomu, 13'ünde benign meme lezyonu saptanmıştır. Malign lezyonların %15'i, benign lezyonların %38'inde İİA materyali yetersiz bulunmuştur. Bir hastada hem İİA, hem de imprintte yalancı pozitiflik gözlenmiştir. İİA'nun duyarlılığı %100, özgüllüğü %87 ve pozitif kestirim değeri %94 iken imprint sitolojisinin duyarlılığı %100, özgüllüğü %90 ve pozitif kestirim değeri %95 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak, malignite şüphesi yüksek hastalarda İİA ve imprint, duyarlılığı yüksek yöntemler olarak gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: Meme, İnce iğne aspirasyonu, İmprint, Duyarlılık, Özgüllük

SUMMARY

Does the diagnostic value of fine needle aspiration and imprint cytology increase in palpable breast masses?

Fine needle aspiration and imprint cytology are being used for rapid and accurate diagnosis of palpable breast masses. The aim of this study is to determine the effects of well determined smear adequacy and using main groups for the classification on the sensitivity and specificity of both methods. Thirty one women who were suspected to have breast carcinoma were included in this study. In 20 patients breast carcinomas and in 13 patients benign breast lesions were detected, cytopathologically. Fine needle aspiration of 15% of malignant lesions and 38% of benign lesions were inadequate. In one patient, both fine needle aspiration biopsy and imprint cytology gave false positive results. For fine needle aspiration and imprint cytology, sensitivity was 100% and 100%, specificity was 87% and 90%, positive predictive value 94% and 95%, respectively.

In conclusion, fine needle aspiration and imprint cytology seem to be sensitive tests for the patients who have highly suspicious breast masses.

Key Words: breast, fine needle aspiration, imprint cytology, sensitivity, specificity

GİRİŞ

Ele gelen meme kitlelerinde, ince iğne aspirasyonu (İİA) kolay uygulanabilir, maliyeti düşük, doğruluk oranı yüksek bir tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir (1,2,3). Fizik muayene bulguları, mammografi ve-veya ultrasonografi ile İİA sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, çoğu olguda, tanıya hızlı bir şekilde varılmaktadır. İmprint sitolojisinin de; özellikle frozen- section çalışmasına bir alternatif veya onu tamamlayıcı bir yöntem olabileceği ileri sürülmektedir (4). Ancak uygulamada; hem cerrahın, hem de patoloğun biyopsiyi ve frozen'i ilk tanısal yöntem olarak tercih ettiği görülmektedir. Sitolojik değerlendirmenin yaygın olarak kabul görebilmesinde; hem duyarlılığın (sensitivite) ve özgüllüğün (spesifisite) artırılması, hem de değerlendirmede kullanılan sitolojik tanı kriterlerinin herkes tarafından aynı şekilde yorumlanabilir olması önem kazanmaktadır.

İİA ve imprintin tanı değerinin, sitolojik materyallerin yeterliliklerinin iyi değerlendirilmesi ve uygun tanısal sınıflamanın kullanılması ile artırılabileceği bildirilmektedir (5,6).

Memenin benign ve malign lezyonlarını değerlendirmede kullanılan sitolojik bulgular literatürde iyi tanımlanmış olmakla birlikte bulguların yorumunda değerlendiriciler arasında farklılıkların olduğu da bilinmektedir.

Bu çalışmada; literatürde bildirilen, örneğin yeterliliği, tanı grupları ve sitolojik bulgular göz önüne alınarak, iki ayrı patolog tarafından 31 meme karsinomu şüphesi olan hastanın İİA ve imprint materyalleri kör olarak incelenmiştir. Hem her iki yöntemin duyarlılığı ve özgüllüğünün; hem de sitolojik bulguların değerlendirilmesinde gözlemciler arası tutarlılığın belirlenmesi amaçlanmıştır. Sonuç olarak da literatürde bildirilenden daha yüksek duyarlılık ve özgüllük oranlarına ulaşılıp ulaşılamadığı gözlemlenmek istenmiştir.

* *Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Ankara*
** *Başkent Üniversitesi Hastanesi Meme Cerrahisi, Ankara*

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya ele gelen meme kitlesi ve malignite şüphesi olan 31 kadın hasta alındı. Hastaların tümünde genel anestezi ile cerrahi biyopsi yapıldı. Görüntüleme desteği olmaksızın ameliyattan önce ve ameliyat sırasında İİA alınıp, eksize edilen biyopsinin en şüpheli alanından imprint sitolojisi hazırlandı. Bütün işlemler cerrah ve patolog tarafından (H.A.G.,B.D.) birlikte yapıldı. Materyaller H&E, MGG ve Papanicolaou ile boyandı. Biyopsi materyalleri %4 lük nötral tamponlu formaldehit ile tespit edildi, rutin takipten sonra parafine gömülüp, kesitler H&E ile boyandı. Çalışmanın birinci bölümünde, parafin kesit beklenmeksizin, sitolojik materyaller patolog ve cerrah tarafından birlikte değerlendirildi. İkinci bölümde ise İİA ve imprint materyalleri iki ayrı patolog tarafından (B.D.,B.B.), klinik ve radyolojik bulgular bilinmeksizin, retrospektif olarak incelendi. Sitolojik değerlendirmede, sellülarite, epitel hücre gruplarının yapısı, birarada veya ayrık oluşları, bipolar hücrelerin varlığı-yoğunluğu, hücresel atipi, apokrin metaptazi, köpük hücreleri, yağ veya fibröz stromaya invaziv görünüm dikkate alındı (7).

Yalancı negatif oranını azaltabilmek ve subjektiflikten uzaklaşabilmek amacıyla, önceki bir araştırmada bildirildiği üzere, epitel hücre grupları sayıldı. Altı hücre grubundan az hücre içeren materyaller yetersiz kabul edildi. 6-10 hücre grubu arası düşük, 11-30 hücre grubu arası orta ve 30 hücre grubundan fazlası yüksek sellülarite olarak değerlendirildi (5).

Hücrelerin birarada veya ayrık olma durumları (diskohezyon) üç ana grupta ele alındı. Epitel hücrelerinin çoğunun birarada olup %25'in altında ayrık hücre izlenmesi diskohezyon faktörü I, %25 ile %50 oranında ayrık hücre varlığı diskohezyon faktörü 2 ve hücrelerin %'75'inden çoğunun aynk olması ise diskohezyon faktörü 3 olarak kabul edildi (8).

Epitel hücre gıuplarının yapısı dallanan düzgün gruplar, balpeteği tabakalar, papiller yapılar, üç boyutluluk ve nükleusların birbiri üstüne binmesi gibi özellikler açısından değerlendirilmiştir.

Epitel hücrelerinin atipisi, nükleer pleomorfizm, anizonükleozis, nükleolusun belirginliği, hiperkromazi göz önüne alınarak minimal veya belirgin olarak gruplandırılmıştır.

Sonuç olarak da, hem İİA hem de imprint materyalleri "Meme İnce İğne Aspirasyonu Alt Komitesi"nin önerdiği şekilde, yetersiz, benign, belirsiz/atipik, şüpheli/olası malign ve malign olmak üzere 5 ana grupta sınıflandırıldı (6).

Klinik ön tanı, ince iğne aspirasyonu ve imprint sitolojisinin duyarlılığı, özgüllüğü ve pozitif kestirim değerleri hesaplandı.

Gözlemciler arası farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı ki-kare testi ile araştırıldı.

BULGULAR

Yaşları 22 ile 67 arasında değişen 31 hastaya ait 33 sitoloji ve biyopsi materyali çalışmaya alındı. Hastaların 20'sinde meme karsinomu, 13'ünde benign meme lezyonu histopatoloji

	Duyarlılık %	Özgüllük %	Pozitif kestirim değeri %
Klinik Ön Tanı	95	76	86
İİA	100	87	94
İmprint	100	90	95

Tablo 1 : Klinik ön tanı, İİA ve imprint sitolojilerinin duyarlılık, özgüllük ve pozitif kestirim değerlerinin karşılaştırılması

	İİA	İmprint
Tanı*	78.7	81.8
Sellülarite	81.3	80.6
Diskohezyon	83.3	62.0
Köpük hücreleri	88.9	72

(* Tanı 5 ana grupta toplandığında)

Tablo 2 : Sitolojik bulguların bir kısmında gözlemciler arasındaki tutarlılık oranları

Kaynak	Araştırıcı/Yılı	Olgu Sayısı	Duyarlılık%	Özgüllük%	Pozitif kestirim değeri
9	Ciatto S. 1989	-	-	-	99
10	Horgan P.G.G, 1991	-	84	99	95
11	Vetrazi A. 1992	1153	93	92.4	93.7
12	Ballo M.S.1996	124	97.5	100	-
13	Rubin M. 1997	85	87	100	100
14	Rocha P.D. 1997	837	93.8	98.2	92.7
15	Feichter G.E 1997	1472	89.9	99.3	88.5
16	O'Neil 1997	697	97	78	92

Tablo 3 : 1989 yılından günümüze kadar olan, meme ince iğne aspirasyonunun duyarlılığı, özgüllüğü ve pozitif kestirim değerlerinin bildiren araştırmaların bir bölümü

ile saptandı. Yaş ortalaması, meme karsinomlu hastalarda 48 iken, benign lezyonu olanlarda 40 olarak bulundu.

Malign lezyonların 3'ünde (%15), benign lezyonların 5'inde (%38) İİA yetersiz olarak kabul edildi. Fibrokistik değişiklikler izlenen 2 olgunun imprint sitolojisi yetersizdi (%6).

Otuzüç lezyondan 29'unda klinik muayene sonucu varılan ön tanı ile histopatoloji arasında tam uyum izlendi. Farklılık gözlenen 4 olgunun 3'ünde klinik olarak karsinom şüphesi varken, histopatolojik olarak benign meme lezyonu saptandı. Granülasyon dokusu ön tanısı ile opere edilen 1 olguda ise parafin kesitte karsinom izlendi. Sonuç olarak, klinik ön tanının uyarlılığı %95, özgüllüğü %76, pozitif kestirim değeri (PKD) %86 olarak bulundu.

İİA'nda, her iki patolog tarafından, birbirlerinden bağımsız olarak malign tanısı konan bir hastada histopatolojik olarak epitelyal hiperplazi gözlendi. İİA'nun duyarlılığı %100, özgüllüğü %87 ve PKD %94 olarak belirlendi. İmprint sitolojisinde de aynı hastanın materyali her iki patolog tarafından malignite ile uyumlu olarak değerlendirildi. Yalancı pozitif olan bu hastanın biyopsi sonrasındaki 3 yıl içinde meme şikayeti ile doktora başvurmadığı belirlendi. İmprint sitolojisinin duyarlılığı %100, özgüllüğü %90 ve PKD %95 olarak saptandı. Tablo 1' de klinik ön tanı, İİA ve imprint sitolojilerinin duyarlılık, özgüllük ve pozitif kestirim değerleri karşılaştırmalı olarak sunulmaktadır.

Sitolojik materyallerin tanısal olarak 5 ana grup halinde değerlendirmesi esas alındığında; iki gözlemci arasındaki tutarlılığın İİA'nda %78.7, imprint sitolojisinde %81.8 olduğu görüldü.

Sitolojik bulgulardan sellülarite, literatürde önerildiği şekliyle değerlendirildiğinde, İİA'nda iki patoloğun 6 olguda orta derecede sellülarite ile yüksek sellülarite ayrımında farklı yorum yaptığı anlaşıldı (gözlemciler arası tutarlılık %81.3). İmprint sitolojisinde de 6 olguda düşük- orta ve orta-yüksek sellülariteler arasında farklılık izlendi (gözlemciler arası tutarlılık %80.6). Malign lezyonlarda İİA'nda ortalama diskohezyon faktörü 2.2 iken imprintte 2.4 olarak belirlendi. Benign lezyonlarda ise diskohezyon faktörü İİA'nda I, imprintte II olarak saptandı. Diskohezyon açısından İİA'nda 4, imprintte 11 olguda iki patolog arasında değerlendirme farklılığı gözlendi. (Gözlemciler arası tutarlılık İİA'nda %83.3, imprint sitolojisinde %62.0).

Bipolar hücreler, imprintte malignitelerin 2'sinde her iki patolog tarafından da belirlendi (%11). Benign lezyonlarda ise sırasıyla 3 ve 4 hastada (B.D., B.B.) bipolar hücre saptandı.

Hücresel atipi açısından olguların çoğunda iki patolog arasında parelellik izlenirken, iki apse sitolojisinde, farklı olgularda minimal atipi var olarak değerlendirme yapıldığı gözlendi.

Köpük hücrelerinin İİA'nda belirlenmesinde gözlemciler arası tutarlılık %88.9 iken imprint için bu oran %72 olarak saptandı. Gözlemciler arasındaki tutarlılık oranlan tablo II'de gösterilmektedir.

TARTIŞMA

İİA'nun ele gelen meme lezyonlarındaki tanısal değeri, bir çok araştırıcı tarafından geniş olgu serileri ile belirlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışmalarda birbirinden çok farklı duyarlılık, özgüllük ve pozitif kestirim değerleri bildirilmiştir. Tablo III'te bu çalışmaların bir kısmı sunulmaktadır. Bu çalışmalarda İİA'nun tanısal değeri ile ilgili farklı çıkarımlar yapıldığı gözlenmektedir. PKD'nin %95 olarak saptandığı 2000 olguluk araştırmada, İİA'nun eksizyonel biyopsi veya "frozen section"a alternatif olarak önerilemeyeceği söylenmektedir (10). Buna karşın doğruluk oranının %88.5 olduğu 1472 olguluk seride; İİA'nun meme lezyonlarına tanısal yaklaşımda vazgeçilemez bir yöntem olduğu vurgulanmaktadır (15). Diğer bir araştırmada İİA'nun klinik olarak benign veya çok güçlü kanser şüphesi olan ele gelen lezyonlarda uygun tanısal yöntem olabileceği bildirilmektedir (13). Yine İİA'nun meme kanseri tanısında diğer tanı yöntemleri ile beraber değerlendirilmesi gereken yardımcı bir test yöntemi olduğu öne sürülmüştür (16). Bütün bu yayınlardan ayrı olarak; İngilizce literatürdeki, toplam 31340 olgu ve kantitatif bilgi içeren 29 makalenin değerlendirildiği bir çalışmada , İİA'nun duyarlılık ve özgüllüğü ile ilgili birbirinden çok farklı sonuçların olduğu söylenmektedir (17). Duyarlılık %65 ile 98, özgüllük %34 ile 100 arasında değişmektedir. Bu çalışmada; meme kanserli hastalara %35 ile %92 oranı arasında sitoloji ile malign tanısı konulabildiği görülmüş ve bu testin genel karekteristiklerinin belirlenmesinin mümkün olmadığı sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda belirlenen İİA duyarlılık, özgüllük ve PKD'nin (sırasıyla %l00, %87,%94) literatürde bildirilen oranlardan farklı olmadığı görülmektedir. İmprint sitolojisi için de sonuç benzerdir (%100, %90, %95). Özgüllük ve PKD' in düşüklüğüne neden olan yalancı pozitif bir olguda histopatolojide duktal epitelyal hiperplazi gözlenmişti. Literatürde de 697 olguyu kapsayan bir seride saptanan 3 yalancı pozitif olgunun üçünde de parafın kesitlerde duktal hiperplazi izlenmiş (16). Duyarlılığın yüksekliği ise, olguların çoğunda klinik olarak malignite şüphesinin kuvvetli olması ile kısmen açıklanabilmektedir. Bu bulgu klinik olarak malignite şüphesi güçlü olan ele gelen meme lezyonlarında İİA'nun uygun tanısal yöntem olduğu görüşü (13) ile parelellik göstermektedir.

Gözlemciler arası tutarlılık oranlarına bakıldığında, tablo II'de izlendiği gibi, tanısal değerlendirmede diğer kriterlerle benzer oranda tutarlılık olduğu görülmektedir. Her iki gözlemci tarafından yetersiz olgular net kriterlerle değerlendirme dışında tutulabilmesine karşın, belirsiz/atipik tanısının bir gözlemci

tarafından daha fazla verilmesi nedeniyle tutarlılık oranında düşme olmuştur. Sellülarite ve diskohezyonun belirlenmesinde, subjektiflikten uzaklaşabilmek amacıyla, net sayısal değerler esas alınmasına karşın gözlemciler arası tutarlılığın yüksek olmadığı görülmektedir. Bu sonuç, ışık mikroskobunda hücre grubu saymanın, her patolog tarafından aynı derecede değerlendirilebilir bir yöntem olmadığını göstermektedir. Görüntü analizi gibi bilgisayar destekli görüntüleme aletlerine gereksinim ortaya çıkmaktadır.

Sonuçta, klinik olarak malignite şüphesi yüksek olgularda İİA'nu ve imprint sitolojisinin, duyarlılığı yüksek yöntemler olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Vetto JT, Pommier RF, Schmidt WA, Eppich H, Alexander PW. Diagnosis of palpable breast lesions in younger women by the modified triple test is accurate and cost effective. Arch Surg 1996;131:967-972.
2. Yelland A, Crraham MD, Trott PA, et al. Diagnosing breast carcinoma in young women. BMJ 1991;302:618-620.
3. Logan YW, Dawson AE, Wilbur DC, et al. The cost-effectiveness of fine-needle aspiration cytology and 14-gauge core needle biopsy compared with open surgical biopsy in the diagnosis of breast carcinoma. Cancer 1998; 82:1867-1873.
4. Veneti S, Ioannidou Mouzaka L, Toufexi H, Xenitides J, Anastasiadis P. imprint cytology. A rapid, reliable method of diagnosing breast malignancy. Acta Cytol 1996;40:649-652.
5. Layfield LJ, Mooney EE, Glasgow B, Hirschowitz S, Coogan A. What constitutes an adequate smear in fine-needle aspiration cytology of the breast? Cancer 1997;81:16-21.
6. The uniform approach to breast fine-needle aspiration biopsy. National Cancer Institute Fine-Needle Aspiration of Breast Workshop Subcommittees. Diagn Cytopathol 1997;16:295- 311.
7. Maygarden SJ, Novotny DP, Johnson DE, Frable WJ. Subclassification of benign disease by needle aspiration cytology. 1994;2:115-129.
8. Yu GH, Cajulis RS, De Frias DV. Tumor cell (dys)cohesion as a prognostic factor in aspirate smears of breast carcinoma. Am J Clin Pathol 1998;109:315-319.
9. Ciatto S, Cecchini S, Grazzini G, et al. Positive predictive value of fine needle aspiration cytology of breast lesions. Acta Cytol 1989;33:894-898.
10. Horgan PG, Waldron D, Mooney E, et al. The role of aspiration cytologic examination in the diagnosis of carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 1991;172:290-292.
11. Vetrani A, Folciniti F, DiBenedetto G, et al. Fine-needle aspiration biopsies of breast masses. An additional experience with 1153 cases (I985-1988) and a meta-analysis. Cancer 1992; 69:736-740.
12. Ballo MS, Sneige N. Can core needle biopsy replace fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of palpable breast carcinoma. A comparative study of 124 women. Cancer 1996;78:773-777.
13. Rubin M, Horiuchi K, Joy N, et al. Use of needle aspiration for solid breast lesions is accurate and cost-effective. Am J Surg 1997; 174:694-696.
14. Rocha PD, Nadkarni NS, Menezes S. Fine needle aspiration biopsy of breast lesions and histopathologic correlation. An analysis of 837 cases in four years. Acta Cytol I997;41:705- 712.
15. Feichter GE, Haberthur F, Gobat S, Dalquen P. Breast cytology. Statistical analysis and cytohistologic correllations. Acta Cytol 1997; 41:327-332.
16. O'Neil S, Castelli M, Gattuso P, et al. Fine needle aspiration of 697 palpable breast lesions with histopathologic correlation. Surgery 1997; 122:824-828.
17. Giard RW, Hermans J. The value of aspiration cytologic examination of the breast. A statistical review of medical literature. Cancer 1992; 69:2104-2110.