

# Meme İnce İğne Aspirasyon Sitolojisinde Yanlış Negatif ve Yanlış Pozitif Tanı Nedenleri: 286 Olguda Sito-Histopatolojik Korelasyon

## Reasons for False-Negative and False-Positive Diagnosis in Fine Needle Aspiration Cytology of the Breast: 286 Cases with Cyto-Histopathologic Correlation

**Nilüfer ONAK KANDEMİR, Sibel BEKTAŞ, Figen BARUT, Gamze YURDAKAN, Burak BAHADIR, Banu DOĞAN GÜN, Şükrü Oğuz ÖZDAMAR**

*Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, ZONGULDAK, TÜRKİYE  
Department of Pathology, Karaelmas University, Faculty of Medicine, ZONGULDAK, TURKEY*

### ÖZ

**Amaç:** İnce iğne aspirasyon sitolojisi, meme lezyonlarında yaygın olarak kullanılan ilk aşama tanı yöntemidir. Bu çalışmada, meme lezyonlarının bu teknik ile değerlendirilmesinde yanlış negatif ve yanlış pozitif tanılara neden olan etkenler araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2002–2009 yılları arasında tanı alan 511 meme ince iğne aspirasyon sitolojisi materyali retrospektif olarak gözden geçirilmiştir. Sitopatolojik tanılar, olgulara ait biyopsi tanılarını ve klinik takip sonuçları eşliğinde değerlendirilerek, meme lezyonlarının tanısında ince iğne aspirasyon sitolojisi'nin güvenilirliğine etki eden faktörler irdelenmiştir.

**Bulgular:** Serimizde meme lezyonlarında ince iğne aspirasyon sitolojisi'nin duyarlılığı %77, özgüllüğü %99, doğruluğu %95, pozitif öngörü değeri %93, negatif öngörü değeri ise %95 olarak belirlenmiştir. Yanlış negatif tanı oranımız %4, yanlış pozitif tanı oranımız ise %1'dir.

**Sonuç:** Meme lezyonlarının ince iğne aspirasyon sitolojisi ile değerlendirilmesinde hücrel monomorfizmin yanlış yorumlanması en önemli yanlış negatif tanı nedenidir. Benign proliferatif meme lezyonlarındaki artmış selülarite ve reaktif hücrel atipi ise en sık yanlış pozitif tanı nedenlerini oluşturmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Meme kanseri, İnce iğne aspirasyonu, Sitoloji

### ABSTRACT

**Objective:** Fine needle aspiration cytology is the first step in the diagnosing breast lesions. This study evaluated factors causing false-negative and false-positive diagnoses when evaluating breast lesions using this technique.

**Material and Method:** In this study, we retrospectively examined 511 breast diagnoses, based on Fine needle aspiration cytology specimens, made in the Medical School of Zonguldak Karaelmas University, Department of Pathology, between 2002 and 2009. Factors affecting the reliability of fine needle aspiration cytology were evaluated by comparing the cytological and biopsy diagnoses and using the clinical parameters in the diagnosis of breast lesions.

**Result:** In our series, the sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value, and negative predictive value of fine needle aspiration cytology were 77%, 99%, 95%, 93%, and 95%, respectively. The false-negative diagnosis rate was 4% and the false-positive diagnosis rate was 1%.

**Conclusion:** Sampling errors and erroneous interpretation of cellular monomorphism are the most important reasons for false-negative diagnosis results in the evaluation of breast lesions with fine needle aspiration cytology. Increased cellularity and reactive cell atypia in benign proliferative breast lesions are the most frequent reasons for false-positive diagnosis.

**Key Words:** Breast cancer, Fine-needle aspiration, Cytology

## GİRİŞ

Meme kitlelerinin değerlendirilmesinde İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi (İİAS) yaygın olarak kullanılan ve yüksek tanı değerine sahip bir yöntemdir (1). Farklı çalışmalarda bu yöntemin duyarlılık (DY), özgüllük (Ö) ve doğruluk (D) oranları sırasıyla %75-%98, %85-%100 ve %79-97 arasında değişmektedir. Klinik ve radyolojik bulgular ile desteklendiğinde DY %100'lere yaklaşmaktadır (2-11).

Günümüzde İİAS'nin immünohistokimyasal yöntemler ve moleküler teknikler ile desteklenmesi sonucunda yalnızca tanı aşamasında değil, tedaviyi yönlendirici ve prognoza yönelik tahmin yapmadaki rolü de gündeme gelmiştir (12). İİAS'ne alternatif oluşturacak kor biyopsi gibi farklı tanı yöntemleri üzerinde çalışılmakla birlikte, halen pek çok merkez İİAS'nin meme lezyonlarının tanısında ve takibinde ilk başvurulması gereken patolojik tanı yöntemi olduğunu kabul etmektedir (9,13,14). Histopatolojik incelemeye göre kolay uygulanabilen, kabul edilebilir bir tanısal güvenilirliğe sahip ve maliyet açısından uygun olan İİAS, ülkemizde de meme lezyonlarının preoperatif değerlendirilmesinde en sık kullanılan patolojik tanı yöntemleri arasındadır (5,6).

İİAS'de nadir de olsa yanlış pozitif (YP) ve yanlış negatif (YN) tanımlar ile karşılaşılabilir. YN sonuçlar meme kanserinin tanı ve tedavisinde gecikmelere neden olurken, YP sonuçlar ise gereksiz cerrahi girişimlere, hasta ve hekim açısından önemli sosyal ve hukuksal problemlere neden olmaktadır (11,15-20). Bu çalışmada meme lezyonlarının değerlendirilmesinde İİAS'nin güvenilirliğini etkileyen, YN ve YP tanımlara neden olan faktörler irdelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1 Ocak 2002- 30 Ağustos 2009 tarihleri arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı verilen meme İİAS materyalleri geriye dönük olarak gözden geçirildi. Sitopatolojik tanımlar, "yetersiz", "normal/benign", "atipik/belirlenemeyen", "malignite kuşkulu" ve "malign" olmak üzere 5 grupta sınıflandırıldı (21). Sitolojik detayı korunmuş, en az beş duktus epitel hücre grubu içeren materyaller yeterli olarak kabul edildi. Yaymalarda benign hücresel özelliklerin baskın olduğu ancak bazı atipik hücresel özelliklerin (örneğin, hafif derecede nükleomegali ve/ veya pleomorfizm, nükleol belirginliği) varlığı nedeniyle kesin tanının verilemediği olgular "atipik/belirlenemeyen" grubuna dahil edildi. Sitopatolojik özelliklerin kuvvetle bir maligniyeyi telkin ettiği, ancak kesin tanı için histopatolojik konfirmasyonun gerekli olduğu olgular "malignite kuşkulu" olarak gruplandırıldı. Sitopatolojik olarak tanısal yeterliliğe sahip

olmayan materyaller, histopatolojik tanısı bulunmayan ve/ veya yeterli klinik- radyolojik takip verileri elde edilemeyen olgular çalışma dışında bırakıldı.

Histopatolojik tanımlar ile karşılaştırmada, sitopatolojik tanımlar "pozitif" (malignite kuşkulu ve malign) ve "negatif" (normal/benign ve atipik/belirlenemeyen) olarak tekrar gruplandırıldı. Gerçek negatif (GN; histolojik olarak doğrulanmayan malignite yönünden negatif sitopatolojik tanı), gerçek pozitif (GP; histolojik olarak doğrulanmayan malignite yönünden pozitif sitopatolojik tanı), yanlış negatif (YN; histolojik tanısı malign olan malignite yönünden negatif sitopatolojik tanı), yanlış pozitif (YP; histolojik tanısı benign olan malignite yönünden pozitif sitopatolojik tanı) olgular belirlendi. Galen ve Gambino metodu kullanılarak meme lezyonlarında İİAS'nin duyarlılık (DY=GP/GP+YNX100), özgüllük (Ö=GN/GN+YPX100), doğruluk (D=GP+GN/GP+GN+YP+YN), pozitif öngörü (PÖ=GP/GP+YPX100) ve negatif öngörü (NÖ=GN/GN+YNX100) değerleri hesaplandı.

1 Ocak 2002-30 Ağustos 2009 tarihleri arasında kurumumuzda tanı verilen 716 meme İİAS materyalinden 511 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. DY, Ö, D, PÖ ve NÖ değerlerinin belirlenmesinde yalnızca sito-histopatolojik korelasyon sağlanabilen 286 olgunun sonuçları esas alınmış, palpe edilebilen ve palpe edilemeyen lezyonlarda bu değerler ayrı ayrı hesaplanmıştır. Çalışma kapsamına alınan tüm olgularda İİAS işlemi klinisyen tarafından yapılmış, uygulamada 21 Gauge'lik iğneler ve 10 ml'lik şırınga kullanılmıştır. Olgulara ait sitolojik materyallerde; %95'lik alkol fiksasyonu uygulanarak hematoksilin&eoizin ile ve havada kurutma işlemi uygulanarak May-Grünwald-Giemsa ile boyama işlemi gerçekleştirilmiştir.

## BULGULAR

1 Ocak 2002- 30 Ağustos 2009 tarihleri arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı verilen toplam 716 meme İİAS materyalinden, değerlendirmek için yeterli hücresellik ve teknik özelliklere sahip olmayan 123 (%17,2) olgu, histopatolojik tanısı ve/ veya klinik- radyolojik verileri bulunmayan 82 (%11,4) olgu çalışma dışı bırakılarak, toplam 511 olgu değerlendirmeye alınmıştır. Bu olgulardan 286 (%56)'sının histopatolojik tanısı mevcut olup, biyopsi tanısı olmayan 225 (%44) olguda ise en az 1 yıllık takip verileri hasta dosyalarından elde edilmiştir. Tablo 1'de incelenen 511 olguya ait klinik ve patolojik özellikler sunulmaktadır.

Sitopatolojik tanımlar, histopatolojik tanımlar ile karşılaştırıldığında GN olgu sayısı 231 (%81) (Şekil 1A,B), GP olgu sayısı 40 (%14) (Şekil 1C,D), YN olgu sayısı 12

**Tablo I:** Çalışma olgularına ait klinik özellikler, sitopatolojik ve histopatolojik tanıların dağılımı (n=511)

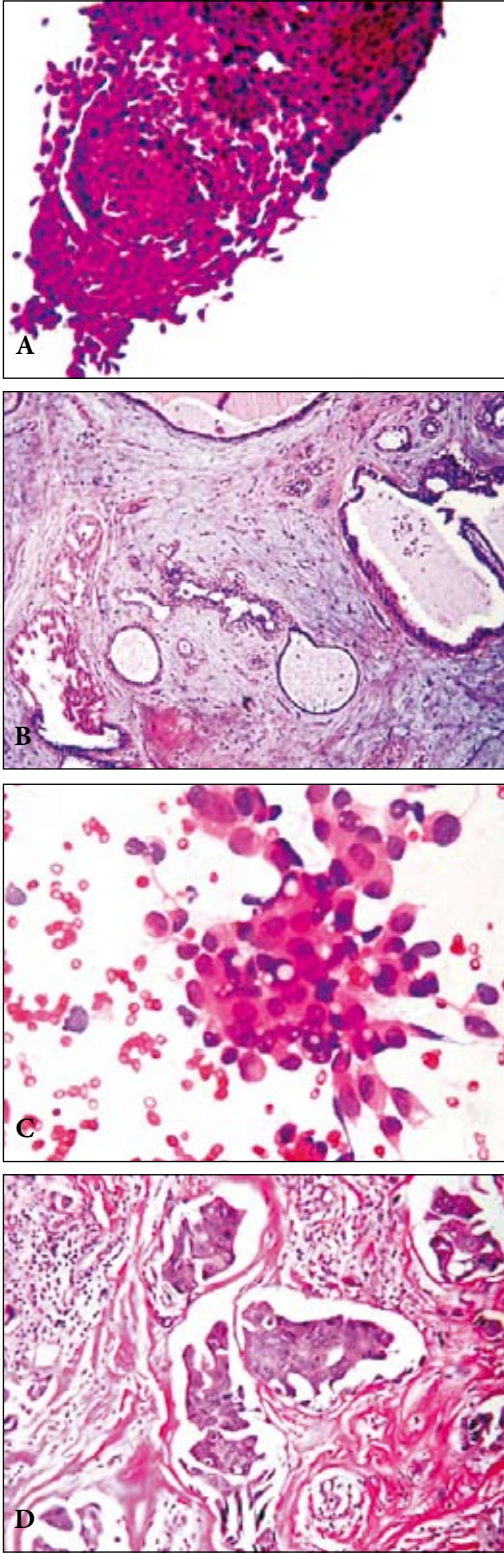
Özellikler		Olgu Sayısı	%	
Cinsiyet	Kadın	506	99	
	Erkek	5	1	
Yaş	Min.-Mak.	16-75		
	Ortalama yaş ±SD	45,6 ±11,2		
Sitopatolojik tanı	Normal/ Benign	427	84	
	Atipik/Belirlenemeyen	41	8	
	Malignite kuşkulu	28	5	
	Malign	15	3	
Histopatolojik tanı	Benign	İnflamatuvar süreç	37	7,2
		Benign proliferatif lezyon	195	38,2
		Diğer	2	0,4
	Malign	İntraduktal karsinom	3	0,6
		İnsitu lobüler karsinom	1	0,2
		İnvaziv duktal karsinom	40	7,8
		İnvaziv lobüler karsinom	3	0,6
		Diğer	5	1
		Medüller karsinom Müsinöz karsinom	3 2	0,6 0,4
	Toplam		286	56
Histopatolojik tanısı bulunmayan olgularda klinik takip sonuçları	Benign		225	44
	Malign		0	0
	Toplam		225	44

(%4) ve YP olgu sayısı 3 (%1) olarak belirlenmiştir. Tablo I'de olgulara ait sito-histopatolojik korelasyon sonuçları sunulmaktadır.

YP tanı alan 3 olgunun sitopatolojik tanıları 'malignite kuşkulu' olup, bu olguların tamamında histopatolojik inceleme yapılmıştır. Histopatolojik tanı bir olguda juvenil papillomatozis, iki olguda ise belirgin duktal epitelyal hiperplazinin eşlik ettiği fibrokistik hastalıktır (Şekil 2A-F). Her üç olgu genç yaş grubunda (<35 yaş) yer almaktadır ve olgulara ait sitolojik materyaller sellüler nitelikte olup, proliferatif özellikte duktal epitelyal hücreler ve apokrin değişiklikler içermektedir. Epitelyal hücrelerin bir kısmında nükleomegali, nükleol belirginliği ve hafif derecede pleomorfizm görülmektedir. Serimizde YP oranı %1'dir. Tablo III'te benign histolojik tanı olguların sitopatolojik tanı dağılımı sunulmaktadır.

12 olgu sitopatolojik değerlendirme sonucunda YN tanı almıştır. Bu olguların 9'unda sitopatolojik tanı 'normal/benign', 3 olguda ise 'atipik/belirlenemeyen'

olarak verilmiştir. Klinik ve radyolojik olarak malign lezyon ile uyumlu değerlendirilen bu olguların tümünde biyopsi örnekleme yapılmıştır ve histopatolojik tanıları maligndir. Sitopatolojik olarak YN tanı alan olguların sitolojik materyalleri incelendiğinde; bir olguda ağır mastit bulguları ve tümördeki kistik dejenerasyonlar nedeniyle yaymalarda inflamatuvar hücrelerin hakim olduğu görülmektedir. Bu olguda histopatolojik tanı Derece II invaziv duktal karsinom olup tümöre yüksek dereceli intraduktal karsinom eşlik etmektedir (Şekil 3A,B). YN tanı alan olguların 3'ünde histopatolojik tanı düşük dereceli intraduktal karsinom, 1 olguda insitu lobüler karsinom'dur. YN tanı alan diğer 5 olgunun histolojik tanısı invaziv duktal karsinom'dur (1 olgu derece I, 4 olgu derece II). Bu olguların sitolojik materyallerinde monomorfik karakterde, belirgin atipi içermeyen duktal epitelyal hücrelerin hakim olduğu görülmektedir (Şekil 3C,D). YN tanı alan iki olgunun biyopsi tanısı invaziv lobüler karsinomdur. Histolojik incelemede stromada sklerotik değişikliklerin belirgin olduğu ve tümör hücrelerinin tek hücreler halinde dağılım



**Şekil 1:** Gerçek negatif ve gerçek pozitif tanı verilen olgulara ait sitopatolojik ve histopatolojik görünüm (H&E). Benign proliferatif duktus epitel hücreleri (A, x200), fibroepitelyal yapıları içeren fibroadenom (B, x100), atipi ve kohezyon kaybı gösteren duktal epitelial hücreler (C, x400), invaziv duktal karsinom (D, x200).

gösterdiği dikkati çekmiştir. Tümöre komşu alanlarda lobüler hiperplazi ile uyumlu değişiklikler izlenmektedir. Bu olguların sitolojik örnekleri hücreden fakir olup, atipi içermeyen proliferatif epitelial hücrelerden oluşmaktadır (Şekil 3E,F). Çalışmamızda YN'lik oranı %4'tür. Tablo IV'te malign histolojik tanı olguların sitopatolojik tanı dağılımı sunulmaktadır.

Serimizde 376 (%74) olguda palpe edilebilir meme lezyonu mevcut olup, bu kitlelere klinisyen tarafından manuel olarak İİAS uygulanmıştır. Olguların 135 (%26)'inde ise palpe edilemeyen meme kitlesi nedeniyle görüntüleme yöntemleri eşliğinde İİAS işlemi gerçekleştirilmiştir. Palpe edilebilir lezyonlardan 256'sında sito-histopatolojik korelasyon sağlanmış olup bu olgularda DY, Ö, D, PÖ ve NÖ değerleri sırasıyla %87, %100, %98, %100 ve %95 olarak belirlenmiştir. Palpe edilemeyen meme lezyonlarının ise 30'unda biyopsi tanısı mevcut olup, bu olgularda DY, Ö, D, PÖ ve NÖ değerleri sırasıyla %64, %62, %63, %82 ve %39'dur. Serimizde histopatolojik tanısı mevcut olan tüm olgular göz önüne alındığında İİAS'nin meme kitlelerinin tanısındaki DY, Ö, D, PÖ ve NÖ değerleri sırasıyla %77, %99, %95, %95 ve %93 olarak saptanmıştır (Tablo V).

#### TARTIŞMA

Meme kitlelerinin tanısında fizik muayene bulguları, radyolojik veriler ve histopatolojik incelemenin birlikte değerlendirilmesi en güvenilir sonuçları vermektedir. Günümüzde klinik ve radyolojik veriler ile desteklenen olgularda İİAS preoperatif olarak histopatolojik inceleme yerine kullanılabilir (22). Palpe edilebilir meme lezyonlarında İİAS yüksek duyarlılığa sahiptir (8,14,15,18). Radyolojik tekniklerin kullanımı ile palpe edilemeyen lezyonlarda da tanıya önemli katkı sağlamaktadır (4,10).

Meme kitlelerinde İİAS'nin duyarlılığı %76-%98, özgüllüğü %82-100 ve doğruluğu %79-97 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (1-7,8,12). Serimizde, yetersiz olgular çalışma dışı bırakıldığında, bu yöntemin duyarlılığı %77, özgüllüğü %99, doğruluğu %95 olarak saptanmıştır. Bulgularımız meme kitlelerinin değerlendirilmesinde İİAS'nin etkin ve güvenilir bir tanı yöntemi olduğu görüşünü desteklemektedir (1-7, 12).

İİAS işleminin uygulanması ve sitolojik materyallerin değerlendirilmesinde klinisyen, radyolog ve patoloğun etkin katılımı gereklidir. Bu iletişimin sağlanamaması; uygun ve yeterli materyalin elde edilmesi yanı sıra sitopatolojik tanıların yorumlanmasında da sorunlara neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda meme lezyonlarının İİAS ile değerlendirilmesinde YN tanı oranı %2-%6 arasında değişmektedir (1-3,15,18-20). Bizim çalışmamızda YN tanı

**Tablo II:** Olgulara ait sitopatolojik ve histopatolojik tanıların karşılaştırılması (n=286)\*

Histopatolojik tanı	Sitopatolojik tanı				Toplam
	Negatif		Pozitif		
	N/B	A/BL	MK	M	
Benign	193	38	3	0	234
Malign	9	3	25	15	52
Toplam	202	41	28	15	286

N/B: Normal/benign sitoloji, A/BL: Atipik/Belirlenemeyen sitoloji, MK: Malignite kuşkulu sitoloji, M: Malign sitoloji

\*Değerlendirmek için yetersiz kabul edilen, histopatolojik tanısı bulunmayan ve /veya en az 1 yıllık klinik- radyolojik takip verileri elde edilemeyen olgular değerlendirilmeye alınmamıştır.

**Tablo III:** Benign histopatolojik tanı olgularda sitopatolojik tanıların dağılımı (n=234)

Benign histopatolojik tanı	Sitopatolojik tanı				Toplam
	Negatif		Pozitif		
	N/B	A/BL	MK	M	
İnflamatuvar süreç	35	2	0	0	37
Fibrokistik değişiklikler	85	18	2	0	105
Duktal epitelyal hiperplazi, papillom	32	11	1	0	44
Fibroadenom, adenozis	39	7	0	0	46
Diğer	2	0	0	0	2
Toplam	193	38	3	0	234

N/B:Normal/benign sitoloji, A/BL: Atipik/Belirlenemeyen sitoloji, MK: Malignite kuşkulu sitoloji, M: Malign sitoloji

**Tablo IV:** Malign histopatolojik tanı olgularda sitopatolojik tanıların dağılımı (n=52)

Malign histopatolojik tanı	Sitopatolojik tanı				Toplam
	Negatif		Pozitif		
	N/B	A/BL	MK	M	
İntraduktal karsinom	3	0	0	0	3
İnsitu lobüler karsinom	1	0	0	0	1
İnvaziv duktal karsinom	4	2	20	14	40
İnvaziv lobüler karsinom	1	1	1	0	3
Diğer	0	0	4	1	5
Toplam	9	3	25	15	52

N/B:Normal/benign sitoloji, A/BL: Atipik/Belirlenemeyen sitoloji, MK: Malignite kuşkulu sitoloji, M: Malign sitoloji

**Tablo V:** Palpe edilebilen ve edilemeyen olgularda İİAS'nin tanı güvenilirliği

Lezyon özelliği	Olgu sayısı n(%)	DY (%)	Ö (%)	D (%)	PÖD (%)	NÖD (%)
Palpe edilemeyen lezyonlar	30 (10)	64	62	63	82	39
Palpe edilebilen lezyonlar	256 (90)	87	100	98	100	98
Tüm olgular	286 (100)	77	99	95	93	95

DY: Duyarlılık, Ö: Özgüllük, D: Doğruluk, PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

oranı %4 olup, literatürde belirtilen sınırlar içerisinde. Yapılan çalışmalarda en önemli YN tanı nedenleri arasında örneklemenin malign hücre içermemesi yer almaktadır (15,18-20,23,24). İİAS'nin deneyimli kişiler tarafından yapılmaması veya lezyonun niteliği nedeniyle sitolojik örneklemede başarısız olunabilir. Fibrotik stromaya sahip tümörler, yaygın kistik ve nekrotik dejenerasyon içeren lezyonlar, tümöre mastit bulgularının eşlik etmesi ve benign proliferatif lezyonlar tarafından gizlenen küçük boyutlu maligniteler örneklemede malign hücrelerin düşmesini veya fark edilmesini engelleyebilmektedir (15,20). Bir diğer YN tanı nedeni ise hücrel monomorfizmin patoloğ açısından yanlış yorumlanmasıdır (23,24). Pek çok çalışmada düşük dereceli invaziv duktal karsinomlar, lobüler karsinomlar ve düşük dereceli intraduktal karsinomlarda YN sonuçlar ile daha sık karşılaştığı bildirilmektedir (15,20,23,24). İn situ karsinomların önemli bir bölümünün belirgin kitle oluşturmamaları ve hücrel pleomorfizmin daha az olması bu lezyonların sitopatolojik tanısını zorlaştıran faktörlerdir (15,23,24).

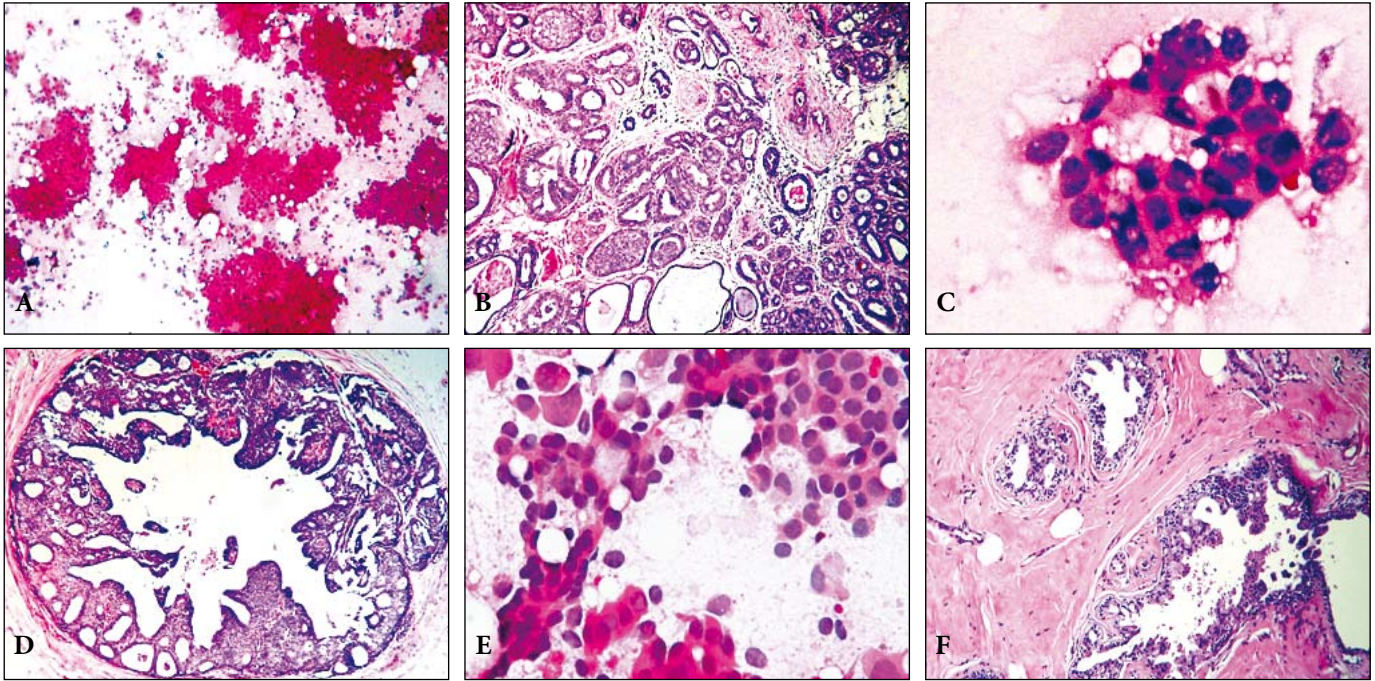
Serimizde, daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarına benzer olarak YN tanı alan olguların düşük dereceli invaziv duktal karsinomlar, invaziv lobüler karsinomlar ve düşük dereceli intraduktal karsinomlarda yoğunlaştığı saptanmıştır (15,20,23,24). Bir olguda ise tümördeki kistik dejenerasyon ve mastit bulgularının YN tanıya neden olduğu görülmektedir. Bulgularımız YN tanılarının oluşumunda lezyonların niteliklerinin ve neoplastik hücrelerdeki monomorfizmin yanlış yorumlanmasının önemli rol oynadığını göstermektedir.

Meme İİAS'de YP tanılar oldukça nadir olmakla birlikte, gereksiz cerrahi operasyonlara neden olabilmesi nedeniyle önem taşımaktadır. YP tanılar, sıklıkla reaktif hücrel atipinin neoplastik süreç lehine değerlendirilmesi sonucu ortaya çıkmaktadır (15-17,23,24). Duktal epitelyal hiperplazinin belirgin olduğu benign proliferatif meme lezyonları, gebelik ve laktasyona bağlı doku değişiklikleri sitopatolojik olarak YP tanılara neden olabilmektedir (15-17,22,23). Literatürde YP olgu oranı %0,2-2,2 arasında bildirilmektedir (1-7,15-17). Bu oranlar pozitif kabul edilen sitopatolojik tanı grubunun niteliğine göre değişmektedir. Bazı çalışmalarda yalnızca "malign" sitopatolojik tanı pozitif olarak kabul edilirken (2), çoğu çalışmada "malignite kuşkulu" tanısı da pozitif sitopatolojik tanı grubuna dahil edilmektedir (3,7,9,15). Çalışmamızda sitopatolojik olarak "malign" ve "malignite kuşkulu" tanısı alan olgular pozitif olarak kabul edilmiştir. Serimizde YP tanı alan 3 olgunun sitopatolojik tanısı "malignite kuşkulu" olup, YP tanı oranımız %1 olarak belirlenmiştir. YP tanı alan olgularımız genç yaş grubunda yer almakta olup, yaymalar hipersellüler

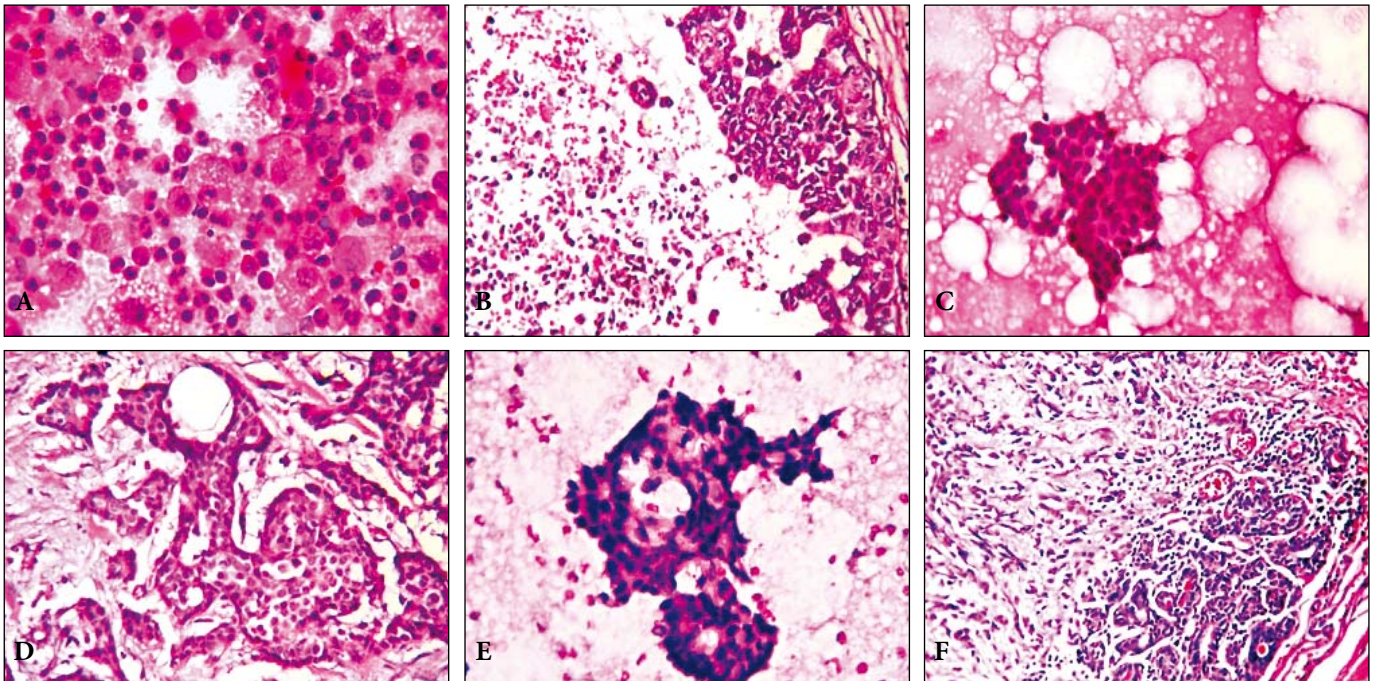
özelliğindedir ve hücrel pleomorfizm içermektedir. Histopatolojik tanı bir olguda juvenil papillomatosis, diğer iki olguda ise duktal epitelyal proliferasyon içeren fibrokistik hastalıktır. Bulgularımız diğer çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermekte olup, meme İİAS'de en önemli YP tanı nedeninin duktal epitelyal hiperplazi içeren benign proliferatif meme lezyonları olduğu görüşünü desteklemektedir (2,7-9,15,16,17). Özellikle genç yaşta olgularda, sitopatolojik örneklerdeki sellülarite ve hücrel pleomorfizm daha dikkatle değerlendirilmeli, klinik ve radyolojik veriler sitopatolojik tanıyı desteklemediği olgularda sitopatolojik incelemenin tekrarlanması istenmelidir.

Meme sitopatolojisinde; İİAS'nin tanıya katkısının sınırlı olduğu ve kesin tanı için histopatolojik incelemenin gerektiği durumlar "gri zon" olarak tanımlanmaktadır. "Atipik/belirlenemeyen" ve "malignite kuşkulu" tanılar bu grupta incelenmektedir. Yapılan araştırmalarda yanlış negatif ve yanlış pozitif sitopatolojik tanılarının önemli bir bölümünün bu grupta yer aldığı gösterilmiştir (15,23-28). Sitomorfolojik düzeyde borderline olarak tanımlanan özellikler sergileyen meme lezyonları, teknik nedenler ile sitolojik örneklerin tanısal niteliğinin azalması ve sitolojik örnekleri değerlendiren patoloğın bilgi ve deneyim eksikliği kuşkulu tanılarının oluşmasına neden olmaktadır (22,23).

Literatürde atipik ve kuşkulu tanılarının oranı %4-20 arasında değişmektedir (15,23-27). Bizim çalışmamızda "atipik/belirlenemeyen" tanılarının oranı %8, "malignite kuşkulu" tanılarının oranı ise %5'tir. Sito-histopatolojik korelasyon sağlanabilen olgularda; atipik/belirlenemeyen tanı olguların %7'sinde histolojik tanı malign iken, malignite kuşkulu tanısı alan olguların %89'unda histolojik tanı maligndir. Serimizde yanlış pozitif ve yanlış negatif tanılarının %40'ı gri zonda yer almaktadır. Rezanko ve ark. çalışmasında ilk değerlendirmede gri zon aralığı %10,5 olarak saptanmış ve ikinci değerlendirmede ise lezyonun niteliğinden kaynaklanan ve gerçek gri zon olarak tanımlanan olguların oranı %4,5 olarak belirlenmiştir (23). Bu çalışmada, bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer olarak, yanlış negatif tanı alan olguların çoğunluğunu düşük nükleer dereceli meme karsinomları oluştururken, duktal epitelyal hiperplazinin eşlik ettiği fibrokistik hastalık ve fibroadenom en önemli yanlış pozitiflik nedenleri arasında bildirilmektedir. Özkara ve ark. (24) çalışmasında ise sitopatolojik olarak kuşkulu tanı alan olguların %50'sinde histopatolojik tanı benignidir. Bu çalışmada atipik duktal epitelyal hiperplazi, fibrokistik hastalık ve adenozis gibi proliferatif meme lezyonlarının yanlış pozitif olguların en önemli nedeni olduğu vurgulanmıştır. Lim ve ark. ise pek çok benign ve malign lezyonda atipik hücrel özelliklerin



**Şekil 2:** Sitopatolojik olarak yanlış pozitif tanı alan olgulara ait sitopatolojik ve histopatolojik görünümler (H&E). Sellüler nitelikteki yaymalarda hafif derecede hiperkromazi, nükleomegali ve pleomorfizm içeren epitelial hücreler (A, x100; C, x1000, imm. oil, E, x400). Adenozis, duktal epitelial hiperplazi ve apokrin metaplazi içeren benign proliferatif meme lezyonları (B, D, F, x100).



**Şekil 3:** Sitopatolojik olarak yanlış negatif tanı alan olgulara ait sitopatolojik ve histopatolojik görünümler (H&E). Süpüratif inflamasyon bulguları ve histiyositler (A, x200), kistik dejenerasyon gösteren tümör dokusu (B, x100). Minimal hücresel atipi gözlenen, iki boyutlu epitelial hücre grupları (C, x200), düşük dereceli invaziv duktal karsinom (D, x200). Benign proliferatif duktal epitelial hücreler (E, x200), invaziv lobüler karsinoma komşu meme dokusunda hiperplastik değişiklikler (F, x100).

(örneğin sellülarite, kohezyon kaybı, myoepitelyal hücreler, nükleomegali ve nükleol belirginliği) örtüşebileceğini, bu nedenle sitolojik olarak atipik özellikler gösteren lezyonların histopatolojik konfirmasyonun gerektiğini vurgulamıştır (26). Malignitelerin doğru olarak tanınması ve benign meme lezyonlarında gereksiz cerrahi girişimlerin önlenmesi için gri zonda yer alan olgu sayısının azaltılması gerekmektedir. Bu amaca ulaşmada en önemli adım yanlış pozitif ve yanlış negatif tanılara neden olan faktörlerin belirlenmesidir.

Sonuç olarak; meme lezyonlarının değerlendirilmesi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Bu yaklaşımda cerrah, radyolog ve patoloğun etkin katılımları, İİAS'nin tanı değerini destekleyici ve geliştirici rol oynayacaktır. Çalışmamızda meme kitlelerinin preoperatif değerlendirilmesinde İİAS'nin etkin ve güvenilir bir teknik olduğu gösterilmiştir. Serimizde YP tanılarının "gri zon" olarak tanımlanan lezyonlarda yoğunlaştığı ve sitopatolojik yorumlama hatalarının ön plana çıktığı dikkati çekmektedir. YN tanı nedenleri arasında ise yorumlama hataları yanı sıra lezyonların özellikleri tanıyı etkileyen faktörler arasındadır. Hatalı sitopatolojik tanılara neden olan etkenler hakkında hekimlerin bilinçlenmesi bu tekniğin güvenle kullanımına katkı sağlayacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. **Chaiwun B, Thorner P:** Fine needle aspiration for evaluation of breast masses. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007, 19: 48–55
2. **Chew I, Tan Y, Tan PH:** Cytology is useful in breast screening: results and long-term follow-up of the Singapore Breast Screening Pilot Project. *Cytopathology* 2006, 17: 227–232
3. **Nguansangiam S, Jesdapatarakul S, Tangjitgamol S:** Accuracy of fine needle aspiration cytology from breast masses in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009, 10:623–626
4. **Ernst MF, Roukema JA:** Diagnosis of non-palpable breast cancer: a review. *Breast* 2002, 11:13–22
5. **Özdamar ŞO, Bektaş S, Barut F, Bahadır B, Numanoğlu G, Gün BD, Ekem TE, Kökten N, Sönmez A, Kuzey GM:** Cytology experience of Zonguldak Karaelmas University Medical Faculty Hospital between 2003–2005 years. *Türk Patoloji Dergisi* 2006, 22: 92–95
6. **Üstün İ, Eroğlu E, Bulak H:** The value of fine needle aspiration biopsy in management of breast mass. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1998, 18: 50–53
7. **Choi YD, Choi YH, Lee JH, Nam JH, Juhng SW, Choi C:** Analysis of fine needle aspiration cytology of the breast: a review of 1,297 cases and correlation with histologic diagnoses. *Acta Cytol* 2004, 48: 801–806
8. **Clarke D, Sudhakaran N, Gateley CA:** Replace fine needle aspiration cytology with automated core biopsy in the triple assessment of breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 2001, 83: 110–112
9. **Berner A, Davidson B, Sigstad E, Risberg B:** Fine-needle aspiration cytology vs. core biopsy in the diagnosis of breast lesions. *Diagn Cytopathol* 2003, 29: 344–348
10. **Lieu D:** Value of cytopathologist-performed ultrasound-guided fine-needle aspiration as a screening test for ultrasound-guided core-needle biopsy in nonpalpable breast masses. *Diagn Cytopathol* 2009, 37: 262–269
11. **Karimzadeh M, Sauer T:** Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology in histological grade 1 breast carcinomas: are we good enough? *Cytopathology* 2008, 19:279–286
12. **Krishnamurthy S:** Applications of molecular techniques to fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 2007, 111: 106–122
13. **Hatada T, Ishii H, Ichii S, Okada K, Fujiwara Y, Yanamura T:** Diagnostic value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy, core-needle biopsy, and evaluation of combined use in the diagnosis of breast lesions. *J Am Coll Surg* 2000, 190: 299–303
14. **Pilgrim S, Ravichandran D:** Fine needle aspiration cytology as an adjunct to core biopsy in the assessment of symptomatic breast carcinoma. *Breast* 2000, 14: 411–414
15. **Ishikawa T, Hamaguchi Y, Tanabe M, Momiyama N, Chishima T, Nakatani Y:** False-positive and false-negative cases of fine-needle aspiration cytology for palpable breast lesions. *Breast Cancer* 2007, 14: 388–392
16. **Zhao C, Raza A, Martin SE, Pan J, Greaves TS, Cobb CJ:** Breast fine-needle aspiration samples reported as "proliferative breast lesion": clinical utility of the subcategory "proliferative breast lesion with atypia". *Cancer Cytopathol* 2009, 117: 137–147
17. **Tse GM, Ma TK, Lui PC, Ng DC, Yu AM, Vong JS, Niu Y, Chaiwun B, Lam WW, Tan PH:** Fine needle aspiration cytology of papillary lesions of the breast: how accurate is the diagnosis? *J Clin Pathol* 2008, 61: 945–949
18. **Park IA, Ham EK:** Fine needle aspiration cytology of palpable breast lesions. Histologic subtype in false negative cases. *Acta Cytol* 1997, 41: 1131–1138
19. **Vetto JT, Pommier RE, Shih RL, Campagna J, Robbins D, Schmidt WA:** Breast fine-needle aspirates with scant cellularity are clinically useful. *Am J Surg* 2005, 189: 621–625
20. **Mizuno S, Isaji S, Ogawa T, Tabata M, Yamagiwa K, Yokoi H, Uemoto S:** Approach to fine-needle aspiration cytology-negative cases of breast cancer. *Asian J Surg* 2005, 28: 13–17
21. **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**
22. **Clarke D, Sudhakaran N, Gateley CA:** Replace fine needle aspiration cytology with automated core biopsy in the triple assessment of breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 2001; 83:110–112
23. **Ozkara SK, Üstün MO, Paksoy N:** The gray zone in breast fine needle aspiration cytology. How to report on it? *Acta Cytol* 2002, 46: 513–518
24. **Rezanko T, Tuyan N, Dağ N, Ergun SA:** True gray zone in fine needle aspiration cytology of breast. *Türk Patoloji Dergisi* 2002, 18: 44–48
25. **Al-Kaisi N:** The spectrum of the "gray zone" in breast cytology. A review of 186 cases of atypical and suspicious cytology. *Acta Cytol* 1994, 38:898–908
26. **Lim JC, Al-Masri H, Salhadar A, Xie HB, Gabram S, Wojcik EM:** The significance of the diagnosis of atypia in breast fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 2004, 31:285–288
27. **Kanhoush R, Jorda M, Gomez-Fernandez C, Wang H, Mirzabeigi M, Ghorab Z, Ganjei-Azar P:** 'Atypical' and 'suspicious' diagnoses in breast aspiration cytology. *Cancer* 2004, 102:164–167