

# Nöroşirürjide Rezeksiyon Cerrahisi ile Stereotaktik Beyin Biyopsilerinde İntraoperatif Tanı - Başarı ve Başarısızlık Ölçütleri

Aydın Sav

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Sunulduğu Kongre: XV. Ulusal Patoloji Simpozyumu, 24-27 Mayıs 2000, Antalya - XVII. Ulusal Patoloji Sempozyumu, 1-6 Ekim 2004, Gaziantep

Gönderilme Tarihi: 31 Ağustos 2009 • Kabul Tarihi: 15 Kasım 2009

## ÖZET

**Amaç:** Sinir sisteminin hastalıklarının cerrahi ve medikal tanı/tedavilerinde kullanılan bir yöntem olan intraoperatif tanı cerrahi rezeksiyon ve stereotaktik girişimlerde kullanılır. İntraoperatif tanı yöntemlerinin özgüllüğü, duyarlılığı ve genel doğruluk derecesi tanı / tedaviye katkıda bulunan intraoperatif tanı ölçütlerinin çözümlenmesidir.

**Materyal:** Marmara Üniversitesi Nörolojik Bilimler Enstitüsü Patoloji Laboratuvarına 1995-2003 yılları arasında gelen cerrahi rezeksiyon materyali (n=529) ve stereotaktik beyin biyopsilerine (n=368) [toplam=897] İÖT'larda kullanılan dokundurma ve ezme preparatlar tekrar değerlendirilmiştir ve İÖT'lerle parafin blok tanıları karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Rezeksiyon cerrahisi ve stereotaktik biyopsilerde sırasıyla özgüllük %98 / 91, duyarlılık %99.2 / 97 ve genel doğruluk derecesi %97.2 / 96.8 dir. Rezeksiyonlarda duyarlılığı etkileyen lezyonlar inflamatuvar lezyonlar, normal hipofiz, nöronal-gliyal tümörler, abse iken, stereotaktiklerde reaktif nörosellüler ve nöroepil proliferasyonları, abse / serebrit ile infeksiyonlardır. Buna karşılık, özgüllüğü etkileyen lezyonlar ise, rezeksiyon materyalinde metastazlar, ensefalomalasi, lenfoma/lösemi, pilositik astrositoma ile normal nöral dokudur. Ortalama tanı süresi 20.2 dakikadır.

**Tartışma:** 1. Başarısızlıkların çözümlenmesinde neler ile karşılaşılır?

1. tümörün derecesini belirleyen tüm kriterlerin yapılan örneklemede izlenmemesi; 2. tümörün tüm bileşenlerinin örneklenmemiş olması; 3. yüksek dereceli tümörlerde hücre tipinin belirlenmesindeki zorluk; 4. gliyal tümörlerde vasküler proliferasyonun VEP olarak yorumlanması; 5. klinik ve radyolojik bulguların bildirilmemesi; 6 "radyasyona bağlı atipi"nin tümör olarak yorumlanması; 7. nekroz ve "reaktif atipi" ile seyreden inflamatuvar lezyonların tümör olarak yorumlanması; 8. düşük dereceli tümörlerin "reaktif atipi" olarak yorumlanması; 9. Stromadan zengin tümörlerin neoplastik hücrelerinin yaymalarına düşmemesidir.

**II. Başarısızlıklar nasıl önlenir?**

1. Nöroşirürjiyen ve nöroradyoloji ile birlikte çalışmalıdır. 2. İyi donanımlı (doku hazırlama teknikleri, ameliyathane-patoloji fizik mekanlarının koordinasyonu) 3. Deneyimli (nöroradyoloji, nöropatoloji bilgi birikimine sahip) bir ekip çalışmasıyla sağlanabilir.

**Anahtar sözcükler:** intraoperatif tanı, frozen section, nöropatoloji, stereotaktik biyopsi, intraoperatif nörositoloji

## INTRAOPERATIVE DIAGNOSIS IN NEUROSURGICAL RESECTION MATERIAL AND STEREOTACTIC BRAIN BIOPSIES: CRITERIA FOR SUCCESS AND FAILURE

### ABSTRACT

**Purpose:** As a diagnostic and therapeutic tool intraoperative diagnosis (IOD) is widely used both in surgical resection (SR) and stereotactic biopsy (STX) approaches to nervous system. In this study sensitivity, specificity and overall accuracy of IOD's were analyzed.

**Material:** Techniques known as imprint and squash preparation diagnoses were reevaluated and results were compared with that of paraffin section diagnoses in a cohort formed by neurosurgical SR (n=529) and STX (n=368)[total=897] those were retrieved from archival material of Marmara University Neurological Sciences Institute, pathology laboratory in a period of 1995-2003.

**Findings:** Specificity values were found to be 98% and 91% in SR and STX biopsies respectively. Sensitivity rates were 99.2% and 97% and overall accuracy rates were 97.2/ and 97%. It was also clearly demonstrated factors effecting sensitivity in resected material were mainly inflammatory lesions, normal pituitary tissue, neuronal-gliat tumors and abscess whereas reactive changes and proliferations and infectious conditions, i.e., abscess and cerebritis in STX. However it was found factors affecting specificity were consisted of metastasis, encephalomalasia, lymphoma/leukemia, pilocytic astrocytoma and normal neural tissue in SR. Mean time for intraoperative diagnosis was found to be 20.2 minutes.

### Discussion:

**I. What are the main diagnostic pitfalls?**

Unavoidable sampling errors, lack of relevant criteria in tumor grading; improper sampling of tumor components; inability of identification of cell types in high grade tumors; misinterpretation of vascular proliferation as endothelial proliferation; insufficient clinical and radiological data; misinterpretation of radiation induced reactive changes as neoplastic alterations; misinterpretation of inflammation induced necrosis and reactive atypia as neoplastic features; misinterpretation of low grade neoplastic lesions as reactive changes; lack of exfoliation of neoplastic cells in matrix rich lesions.

**II. How to avoid failures?**

Close cooperation with neurosurgeon and neuroradiologist; well equipped pathology laboratory in or around operating room; experienced (neurosurgery, neuroradiology and neuropathology) teamwork.

**Keywords:** intraoperative diagnosis, frozen section, neuropathology, stereotactic biopsy, intraoperative neurocytology

## Giriş

Sinir sisteminin hastalıklarının cerrahi ve medikal tanı/tedavilerinde kullanılan bir yöntem olan intraoperatif tanıdan (İOT) iki ayrı cerrahi girişimde yararlanılır: cerrahi rezeksiyon ve stereotaktik girişim. İntraoperatif tanı yöntemlerinin özgüllüğü, duyarlılığı ve genel doğruluk derecesi tedavi edici sinir bilimlerinin başarısına doğrudan katkıda bulunur (1-3). Amacımız, bir sinir bilimleri uygulama ve araştırma merkezindeki intraoperatif tanı ölçütlerinin çözümlenmesidir.

İntrakranial lezyonların klinik nörolojik bulgu ve işaretlerinin saptanması ve nöroradyolojik olarak işaretlenmesinden sonra tanı/tedavi aşamaları başlatılır. İntrakranial kitlelerde cerrahi sık uygulanan bir yöntem olup tedavide önemli bir yere sahiptir. Bazen kitlenin cerrahi çıkarımı tek başına tedaviyi oluştururken, bazen tedavinin bir aşamasını oluşturur. Diğer yandan, stereotaktik biyopsi bazen bir özel bir tanı yöntemi olduğu halde, bazen tedavinin bir aşamasını ve hatta tamamını oluşturabilmektedir. Her iki yöntem de beyin cerrahları tarafından sık ve yaygın olarak kullanılmaktadır (1,4).

Stereotaksis santral sinir sistemindeki herhangi bir hedefe üç boyutlu koordinat sistemini kullanarak kortikal yapılara zarar vermeden ulaşılması amacıyla geliştirilmiş bir yöntemdir (5). Stereotaksi yöntemi günümüzde radyoterapi ve brakiterapide, kistlerin ve kistik tümörlerin boşaltılmasında, ağrı sendromlarının tedavisinde, psikiyatrik hastalıkların tedavisinde, hareket bozukluklarının tedavisinde ve santral sinir sistemindeki lezyonların tanısında kullanılmaktadır. Santral sinir sistemindeki lezyonlarında stereotaktik yöntemler lezyonun total rezeksiyonu, internal dekompresyon, lezyonun koordinatlarını saptamak, cerrahiye yön vermek ve tedavi işlemine/işlemlerine yön vermek amacıyla kullanılmaktadır (5-7).

Cerrahinin yanısıra operasyon sırasında kullanılan tanı amaçlı yöntemler ile girişim sırasında beyin cerrahına, dokudan bilgi edinmek suretiyle yardımcı olan patoloğdur. Patolojinin intraoperatif doku tanısı için kullandığı yöntemler dokunun dondurulduktan sonra kesitlerinin elde edilmesiyle uygulanan histopatolojik inceleme ve diğer yandan örnek dokulara uygulanan sitoloji teknikleridir (8-10).

## Amaç

Bir sinir bilimleri uygulama ve araştırma merkezindeki (M.Ü. Nörolojik Bilimler Enstitüsü [NBE]) intraoperatif tanı ölçütlerinin çözümlenmesidir.

## Materyal

Çalışmada iki farklı yöntemle elde edilen beyin dokusu materyali ele alınmıştır. Bunlardan birincisi cerrahi rezeksiyon sırasında uygulanan İOT'ler olup diğeri stereotaktik işlemler sırasındaki İOT'lerdir.

I. Marmara Üniversitesi Nörolojik Bilimler Enstitüsü Patoloji Laboratuvarına 1995-2003 yılları arasında gelen cerrahi rezeksiyon materyali (n=529) ve stereotaktik beyin biyopsi (n=368) materyalinin

patoloji tanıları esas alınarak çalışıldı. 1996-1999 yılları arasında toplam 7149 biyopsi değerlendirildi. Bunlardan 529 (%7) olguya intraoperatif tanı uygulandı. İOT'lerle parafin blok tanıları karşılaştırılarak uyum ve uyumsuzluklar saptandı.

II. Diğer yandan, 1995-2003 yılları arasında M.Ü., NBE Patoloji Laboratuvarına 475 stereotaktik beyin biyopsisi gelmiş ve bunların 368 tanesine operasyon sırasında tanı verilmiştir. Sonuçta, rezeksiyon cerrahisi ile stereotaktik biyopsi ile elde edilen materyalden oluşan toplam 897 olguya İOT vermek için yapılan dokundurma ve ezme preparatları tekrar değerlendirildi.

### Dokuların hazırlanması

Dokuların hazırlanmasında ezme / dokundurma teknikleri kullanıldı. Değerlendirme parametreleri:

1. Genel doğruluk derecesi,
2. Özgüllük,
3. Duyarlılık,
4. Spesifikasyon olarak belirlendi.

### Uyumsuz parametreleri

1. Yalancı pozitif,
2. Yalancı negatif,
3. Tümör derecesinde düşme (downgrade) veya yükselme (upgrade) ile
4. Histolojik tipte farklılık (spesifikasyon) olarak gruplandırıldı.

### Klinik parametreler

İntraoperatif tanının yıllara göre dağılımı, demografik özellikleri hesaplandı. Çalışma, elektronik veri tabanında, Microsoft Excel for Windows 95 Version 7.0 programı ile yapıldı.

### Değerlendirmede kullanılan tanımlar

*Genel doğruluk derecesi:* [toplam olgu sayısı - {yalancı pozitif olgu sayısı + yalancı negatif olgu sayısı}] / toplam olgu sayısı

### Özgüllük:

[toplam olgu sayısı - yalancı pozitif olgu sayısı] / toplam olgu sayısı

### Duyarlılık:

[toplam olgu sayısı - yalancı negatif olgu sayısı] / toplam olgu sayısı

*Spesifikasyon:* [histolojik dereceyi yükseltelen olgu sayısı + histolojik dereceyi düşüren olgu sayısı] / toplam olgu sayısı X 100.

## Bulgular

### I. Cerrahi rezeksiyon materyali

İntraoperatif tanı uygulanan 529 olgunun 525 tanesi sinir sistemi lezyonlarıdır. Dört olguda gönderilen materyal kemik doku olduğundan dokundurma, ezme teknikleri uygulanamadı; kesit yapılamadı. Tanı parafin kesite bırakıldı (%0.75). Histopatolojik tanıları tümör ile uyumlu olgular DSÖ, 1993 sınıflandırmasına göre Tablo 1'de, tümör dışı (inflamatuar, dejeneratif, malformatif ve normal histomorfoloji) olgular Tablo 2'de gruplandırıldı.

**Tablo 1.** Tümörlerin DSÖ 1993'e göre gruplandırılması

Tümörlerin Sınıflandırılması	Olgu Sayısı
Nöroepitelyal tümörler	241
Kranial ve spinal sinir tümörleri	32
Meninks tümörleri	108
Lenfoma ve hematopoetik tümörler	7
Germ hücreli tümörler	10
Kistler ve tümör benzeri lezyonlar	11
Sellar bölgenin tümörleri	41
Bölgesel tümörlerin yerel invazyonları	1
Metastatik tümörler	39
Sınıflandırılmayan tümörler	7
Toplam olgu sayısı	497

**Tablo 2.** Tümör dışı tanıların özellikleri

Tümör dışı olgular	Olgu sayısı
Normal doku	3
İnflamatuvar / dejeneratif / malformatif	29
Toplam	32

Yalancı negatif ve yalancı pozitif tanı verilen olgularda, intraoperatif tanının, histolojik tanının ve lezyonların topografik yerleşimlerinin yıllara göre dağılımı yapıldı (Tablo 3).

Genel doğruluk derecesi %97.2, özgüllük %98, duyarlılık %99.2, spesifikasyon %5.6 olarak saptandı (Şekil 1-3).

İntraoperatif tanı süresi tüm olgular için ortalama 20.2 dakika olarak belirlendi. Ortalama sürenin yıllara göre dağılımı yapıldı (Şekil 4).

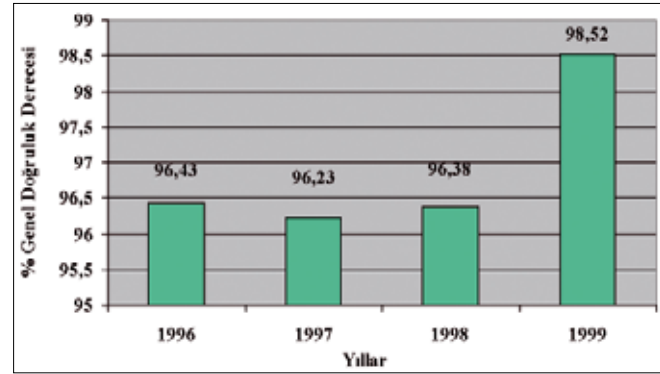
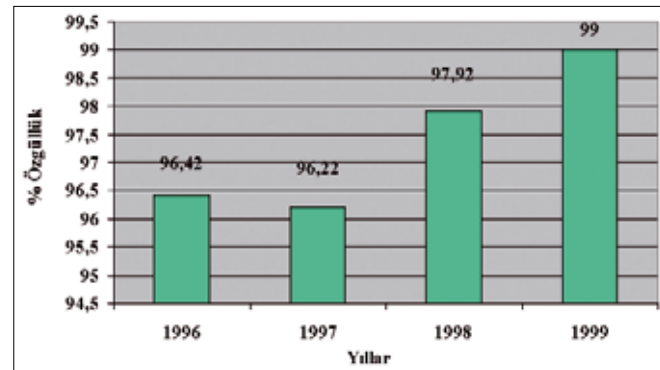
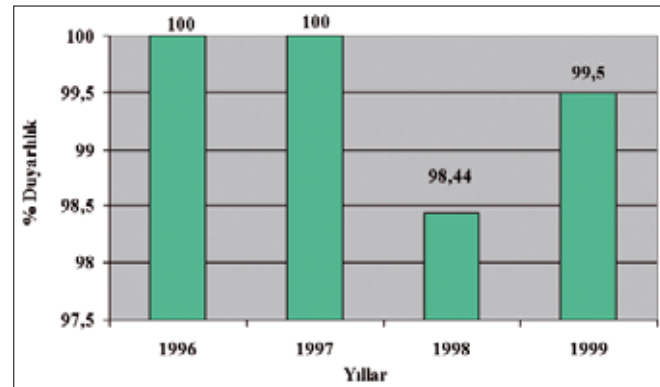
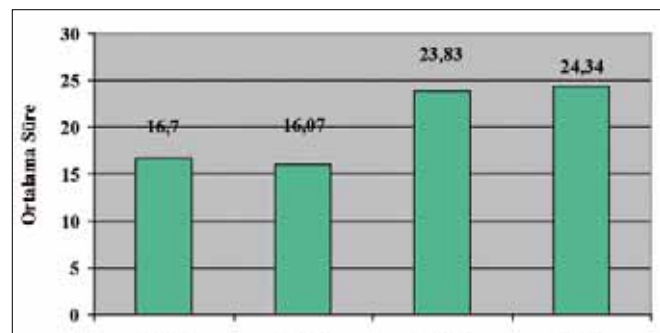
### II. Stereotaktik biyopsiler

İntraoperatif tanı verilen olgulardan 18 tanesinin (%4.9) parafin blok tanılarına ulaşamamıştır. Yaş ortalaması kadınlarda 54 (20-81), erkeklerde 51.6 (17-84) ve çocuklarda 8 (3-14) dir (Şekil 5).

Olguların 53 tanesi tümör negatif tanı alırken 297'si tümör pozitifdir. Erişkinlerde en sık glioblastoma görülürken, çocuklarda en sık pilositik astrositoma saptandı.

İntraoperatif ve parafin blok tanıları karşılaştırıldığında 339 olguda tanılabirbiriyile uyumludur. Olguların 10 tanesinde tümör derecesi düşürüldü, 18 tanesinde tümör derecesi yükseltildi. 12 olgunun tümör tipi değiştirilmiştir. 6 biyopsi örneğinde intraoperatif olarak yalancı negatif, 5 olguda yalancı pozitif tanı verilmiştir (Tablo 4).

Yalancı negatif olgular arasındaki altı olgunun dağılımında abse, infarkt, granülomatöz enfeksiyon olarak değerlendirilen olguların histolojik tanılarında primer ve sekonder tümörler bulunmaktadır (Tablo 5).

**Şekil 1.** Genel doğruluk derecesinin yıllara göre dağılımı.**Şekil 2.** Özgüllüğün yıllara göre dağılımı.**Şekil 3.** Duyarlılığının yıllara göre dağılımı.**Şekil 4.** Ortalama IOD sürelerinin yıllara göre dağılımı.

**Tablo 3.** Yalancı negatif ve yalancı pozitif tanı verilen olguların dağılımı

Yıllar	Olgu sayısı	İOT	Histolojik tanı	Yerleşim
1996	1	1. Ganglioglioma grade II 2. Astrositoma, grade II	Rasmussen ensefaliti	İntrakranial / temporal
1997	4	1. Kronik Abse 2. Kronik Serebritis 3. Malign Lenfoma	Reaktif gliosis, kronik lenfositik infiltrasyon, Subpial vasküler proliferasyon	İntrakranial serebellar / intrahemisferik
1997		Pitüiter adenoma	Düzenli pitüiter	İntrakranial / sellar
1997		Meningioma	Lenfositik hipofizitis	İntrakranial / sellar
1997		Meningioma	Granülomatöz inflamasyon	İntrakranial / bölge X
1998	7	1. Desmoplastik infantil ganglioglioma 2. Desmoplastik infantil astrositoma	Tuberoz sklerosis	İntrakranial / parietal
1998		Abse duvarı	Glioblastoma	İntrakranial / parietal
1998		Abse duvarı	Glioblastoma	İntrakranial / temporal
1998		Metastatik adenokarsinoma	Anevrizmal kemik kisti	Vertebral kolon/ korpus/L4
1998		Metastatik Karsinoma	Non kazeöz granülomatöz inflamasyon	Spinal T4-T5 / extradural
1998		1. Lenfoma 2. Lösemi	Serebritis	Serebritis
1998		Ensefalomalazi	Metastatik malign melanoma	İntrakranial / Parietal-frontal-okspital (Multipl)
1999	3	1. Ganglioglioma 2. Piloitik Astrositoma	Fokal kortikal displazi	İntrakranial / temporal
1999		Piloitik Astrositoma	Vasküler malformasyon	Spinal / bölge X
1999		Normal Beyin Dokusu Genel doğruluk derecesi	Astrositoma, fibriller, grade II %97.2	İntrakranial / talamus

**Tablo 4.** İOT'de değişen ölçütlerin dağılımı

Değişen ölçütler	Sayı
Tümör derecesinin yükseltilmesi	10
Tümör derecesinin düşürülmesi	18
Histolojik tipte değişme	12
Yalancı negatif	6
Yalancı pozitif	5
Değişmeyen	299
Toplam	350

Buna karşılık, metastatik karsinom ve primer nöroepitelyal tümör olarak değerlendirilen olguların histolojik tanıları vaskülit, infeksiyon, demiyelinizan hastalık, infarkt ve viral ensefalopati olarak yorumlanmıştır (Tablo 6).

Stereotaksik beyin biyopsilerinde kliniğimizin intraoperatif tanımlarda genel doğruluk derecesi %96.8, yöntemin spesifitesi 0,91, sensitivitesi 0,97 olarak saptandı.

Rezeksiyon cerrahisi ile stereotaktik biyopsilerinin intraoperatif değerlendirmelerde kullanılan ölçütlerin karşılaştırmasında, doku elde etmede kullanılan farklı cerrahi yöntemlere karşın, genel

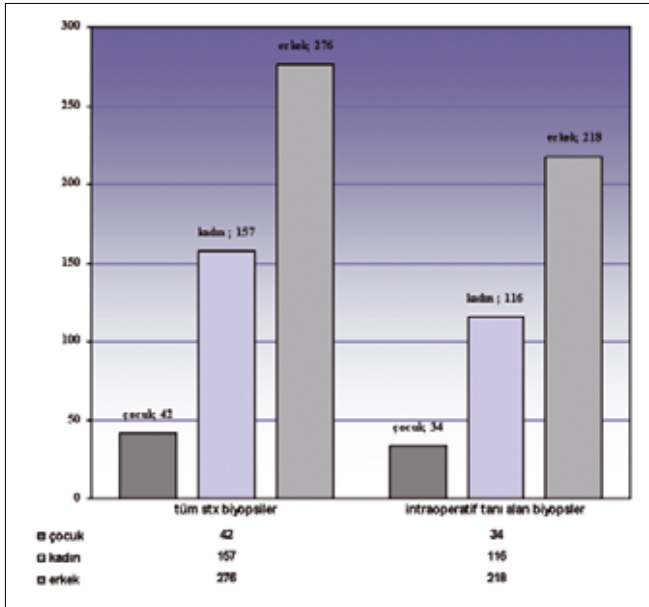
**Tablo 5.** Yanlış negatif tanı alan olgular

İOT	Parafin kesit tanısı
Tümör negatif	Metastatik karsinom
Reaktif gliosis	GBM
Abse	GBM
İnfarkt	Diffüz astrositoma
Granülomatöz enfeksiyon	Anaplastik astrositoma
Reaktif gliosis	Diffüz astrositoma

doğruluk dereceleri ile özgüllükleri birbirlerine yakındır. Ancak, duyarlıklarda fark dikkat çekmektedir (Tablo 7).

### Tartışma

Santral sinir sistemi ve tümörlerinin yumuşak kıvamlı dokusu/ör-güsü, nöropatologların uzun yıllardan beri kriyostat kesitleri yanı sıra sitolojik tanı tekniklerini kullanmalarına neden olmuştur. Yir-minci yüzyılın başından bu yana doku kesitleri esasına dayanan in-traoperatif tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak, 1920'li yılların sonlarında Eisenhardt ve Cushing sitolojik teknikleri kullanmaya başladılar (11). Birkaç yıl sonra da Dorothy Russell "Islak film" yön-temini intraoperatif tanıda kullanmıştır (12). Sinir sistemi lezyon-



Şekil 5. Stereotaktik biyopsilerin demografik özellikleri.

larının fiziksel özelliklerinden sertlik ve hücre bırakabilme yetisi, tanı için uygulanacak olan sistemin seçimini belirler. Nöropatolog, herhangi bir tekniğin veya her ikisinin de elverişliliğini değerlendirerek doğru tanı için en uygun uygulamayı seçer (6,8,9,13-23).

İntraoperatif tanıda kullanılan dokuya iki yöntemle ulaşılmaktadır. Bunlar rezeksiyon cerrahisi ve stereotaktik biyopsilerdir (1-3,24). Tanı ve tedavi amaçlı yapılan işlemler beyin cerrahisi tarafından gerçekleştirilir (4,5,7). Doku elde işlemleri sırasında histolojik doku tanısı için patolojinin kullanımında olan yöntemlerden yararlanır (10). Bu yöntemlerden ilki dokudan kesit alma esasına dayanır. Kesit almak için iki farklı yöntem kullanılır. Birincisi, dokunun soğutulmuş bir kamaraya yerleştirilmiş mikrotom ile dondurulduktan sonra kesilmesi esasına dayanan kriyotomi, ikincisi ise dokunun CO<sub>2</sub> ile dondurulmasından sonra mikrotom yardımıyla kesitlerin elde edilmesi ile tanının konmasıdır (25-27). İkinci doku hazırlama yöntemi ise, sinir dokusunun yumuşak olması nedeniyle kolay yayılma ve ezilme gibi fiziksel özelliklerinden yararlanılarak yapılan sitolojik uygulamalardır (13,28-35). Birçok laboratuvar doku işlemlerinde deneyim sahibi oldukları yöntemleri seçerler. Yalnızca doku kesitlerini kullanarak tanı verenler, yalnızca sitolojik tanı yöntemleri kullananlar ile iki yöntemi birbirinin tamamlayıcısı olarak kullananlar bulunmaktadır (36-38).

İntraoperatif tanı tekniklerinin kullanıldığı durumlar şunlardır. 1. tümörün histolojik tanısının bulunduğu durumlarda cerrahin girişimin gidişini değiştirebileceği durumlarda 2. cerrahi girişimin amacının parafin kesitler için doğru doku örneklemesinin yapılması 3. tanısı bilinen bir patolojide cerrahi sınırların saptanmasında (33).

Sitolojik tekniklerin sağladığı üstünlükler arasında hız, doku preparatlarının hazırlanmasının kolaylığı, teknik açıdan basitlik, kriyostat kesitler oranla daha ayrıntılı hücresel bilgi edinilmesi, küçük bir doku materyali ile tanıya ulaşma kolaylıkları sayılabilir (39-41).

Tablo 6. Yanlış pozitif tanı alan olgular

İOT	Parafin kesit tanısı
Metastatik karsinom	Vaskülit
GBM	İnfeksiyon
Oligodendroglioma	Demyelizan hastalık
Low grade astrositoma	İnfarkt
GBM	Viral ensefalopati

Tablo 7. Rezeksiyon cerrahisi ile stereotaktik biyopsilerdeki intraoperatif tanılarda kullanılan ölçütlerin karşılaştırılması

Yöntem	Rezeksiyon cerrahisi	Stereotaktik biyopsi
Genel doğruluk derecesi	%97.2	%96.8
Özgüllük	%98	%91
Duyarlık	%99.2	%97

Diğer yandan, AIDS'li olgularda, cerrahi ve stereotaktik biyopsilerin uygulanmasında gerekli koruyucu önlemler alındığında, doku hazırlama teknikler güvenilir sonuçlar vermektedir (42,43).

İntraoperatif tanı teknikleri arasında kriyostat uygulaması hakkında görüşümüz 1980'li yılların sonu ile 1990'li yıllarda ortalarına kadar oluşmuştur. Histolojik kesit alma esasına dayanan kriyotomi uygulaması sitolojik tekniklere göre daha yavaş, önlenemeyen artefaktları ve dolayısıyla genel doğruluk derecesi daha düşük olan bir yöntemdir (18,25,26,35,37). Bu nedenle, çalıştığımız kuruma bağlı her iki kuruluşumuzda da (NBE, Patoloji Anabilim Dalı) beyin cerrahisi materyalinin İOT'larında sitolojik yöntemler kullanılmaktadır.

Bu çalışmada sinir sistemi intraoperatif tanısında, hem rezeksiyon cerrahisi materyalinde hem de stereotaktik biyopsilerde uygulanan sitopatolojik değerlendirmeler gözden geçirildi. Kullanılan ölçütlerden genel doğruluk derecesi, özgüllük, duyarlık ve spesifikasyonların çözümlenmesi yapıldı. Her iki doku elde etme yönteminde de genel doğruluk derecesi son derece yüksektir. Sitolojik olarak ezme ve dokundurma yöntemlerini eşzamanlı kullanılması işe elde edilen dokulardaki doğru tanı oranları kaynaklarda verilen değerlerden oldukça yüksektir. Kaynaklarda, yalnızca sitolojik teknikler kullanılarak elde edilen genel doğruluk derecesi %83 (40), %90.1 (36), %92 (28), %92.2 (32), %93.9 (21), %93.5 (38), %96 (29) olarak verilmektedir. Görüldüğü üzere, gerek rezeksiyon cerrahisi gerekse stereotaktik biyopsi materyalinde her cerrahi rezeksiyon ve stereotaktik biyopsilerden oluşan iki serimizde elde ettiğimiz değerlendirme ölçütlerimiz kaynaklarda belirtilenlerden daha yüksektir. Bunun nedenleri arasında en önemlisi patoloji bölümü ile beyin cerrahisi arasında sıkı bir işbirliğinin oluşturulmuş olmasıdır. Rezeksiyon cerrahisinin yapıldığı olgularda bir çalışma ilkesi olarak, tanı için yollanan materyalin mikroskopik değerlendirilmesinden hemen sonra patologun ameliyathaneye girerek operas-



yon sırasında cerrah ile tıbbi sorunu paylaşması ve nörogörüntüleri incelemesi gelmektedir. Diğer yandan, intraoperatif tanı için yeterli materyal elde edilmemiş ise, mutlaka cerrahı ek materyal talep ederek, sitolojik tanı için gerekli işlemlerin yapılmasına devam etmek, bölümümüzün iş akış şemasındaki başından beri tanımlanmış olan aşamalarıdır.

Diğer yandan, yalnızca negatif olarak değerlendirmelerde düşük veya yüksek dereceli nöroepitelyal tümörler ile inflamasyon ve/veya reaktif nörosellüler/nöropil değişiklikleri birbirleriyle karışabilmektedir. Özellikle yüksek dereceli glial tümörlerin, gerek nörogörüntüleme bulgularında ortası nekrotik, çevresi kontrast tutan, T1 ağırlıklı filmlerde heterojen, T2 ağırlıklı filmlerde ise lezyon çevresinin ödemi görünümü abse, tokzoplazma serebriti, metastatik tümör ve lenfoma ile karışabilmektedir. Klinik ayırıcı tanının dışında, mikroskopik olarak yüksek dereceli tümörlerin çevresindeki reaktif astrogliozis, araknoid membrana yakın alanlardaki gliomezodermal reaksiyon bunların inflamatuvar ve dolaşım bozukluklarında görülen morfolojiler ile karıştırılmasına yol açabilir (44-49).

Sinir sistemi içinde yerleşip ve sisteminin diğer kısımlarından endokrin bir organ olması nedeniyle ayrılan hipofiz dokusu güçlüklerle neden olabildiği bir organdır. Bu nedenle, hipofiz İOT'larında yalnızca negatiflik ve yalnızca pozitiflik sonuçlar kaçınılmazdır. Hipofizin mikroanatomik topografik özellikleri arasında bulunan yan kanatlar ve mukoid katlantı bölgelerinde farklı hücre gruplarının yerleşmiş olması (yan kanatlarda GH, PRL salıveren hücreler baskın iken, mukoid katlantıda ACTH ve TSH salıveren hücrelerin baskın olması), morfolojik olarak tümör veya tümör dışı patolojilere yol açmaktadır (50). Bu mikroanatomik özelliklerin tanı sırasında akılda tutulması, tanılardaki atayı azaltmanın önemli bir yönüdür.

Yalnızca pozitifliğe neden olan olgularda, meningeomaların girdapları ile granülatöz inflamasyondaki epitelioid histiositleri; ganglionöronal tümörlerindeki polimorfizm tüberöz sklerozlu hastalardaki tuberdeki hipertrofik astrositleri ve acaip şekilli nöronları ile; serebritlerin veya inflamatuvar psödötümörlerin lenfoma /lösemi hücreleri ile; pilositik astrositomadaki bifazik paternin damar yapıları ile vasküler malformasyonlar ile karışabilir (2,3). İşi daha karmaşık hale getiren, lezyonların ayırıcı tanılarında, nörogörüntüleme de her zaman işe yaramayabilir (2).

İntraoperatif tanılarda tümörlerin derecelendirilmesinde karşılaşılan tümör derecesinin histolojik kesit değerlendirilmesinde yükseltilmesi sorununa değinmek isterim. Özellikle nöroepitelyal tümörlerde, intraoperatif tanı ile parafin kesitlerde aynı materyalde derecenin yükseltilmesi "tümör heterojenitesi" ile açıklanabilir (2,3,44,45). İntraoperatif materyalin büyük kısmını oluşturan ve en sık sorgulanan astrositik tümörlerde kullanılan dereceleme sisteminin atipi, mitoz, vasküler endotelial proliferasyon (VEP) ile nekrozdan oluşan parametreleri her zaman saptanamayabilir (18,22,26,27,35,36). Buna karşılık, tümörde derece düşmesine neden olabilen parametrelerden özellikle VEP, sitolojik yaymalarda akıl karıştırıcı bir parametredir

(2,18,22,35,37). Çünkü, VEP tanımında iki tabakadan oluşan ve histolojik kesitlerde glomeruloid yapı oluşturması beklenen damarsal yapılar, yalnızca kapiller hiperplazisi ve/veya hipertrofi göstermesi durumunda tümörün histolojik derecelendirilmesinde derecenin patoloğ tarafından yükseltilmesine yol açar (2,3, 35,37).

Diğer yandan, tümörlerde derecenin düşürülmesi ise, tümör dokusu çevresindeki reaktif dejeneratif değişiklikler ile öyküsünde radyasyon olan olgularda karşılaşılabilen ve hataya yol açan uygulamalardır. Dolayısıyla, tanı öncesinde olgunun klinik tedavi öyküsünün bilinmesi gerekir (2).

İntraoperatif tanıda, kendi deneyimimiz içinde saptayabildiğimiz yukarıda sözü edilen değerlendirme hataları aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- 1- Sinir sistemi tümörlerinin heterojenitesi nedeniyle benzer histolojik fenotiplerin bulunması (astrositik tümörlerde tümörün farklı alanlarında anaplastik odakların olması ya da histomorfolojik olarak birbirine çok benzediği halde belli yerleşimlerde ve belli radyolojik özelliklere sahip olan tümörlerin varlığı),
- 2- Sinir sisteminin serebrum ve serebellum gibi farklı topografik bölgelerindeki yapıların histolojik özelliklerinin çeşitli tümör grupları ile karışması (serebellum granüler tabaka elemanlarının primer / sekonder santral sinir sistemi lenfomaları ile benzerlikleri),
- 3- İnfeksiyöz hastalıklarda görülen bazı özgül morfolojilerin, santral sinir sistemi tümörlerindeki spesifik morfolojilerle benzerlik göstermesi (granülatöz hastalıklardaki granüloma yapılarının meningeomada görülen girdap yapıları ile morfolojik benzerliği),
- 4- Reaktif nörosellüler değişikliklerde polimorfik özelliklerin tümörlerdeki pleomorfizm ile benzerlikleri,
- 5- Tümör ve tümör dışı hastalık lezyonlarını oluşturan morfolojik tablonun geniş spektrumu göz önüne alındığında hala belirli bir oranda deneyim eksikliğinin bulunması,
- 6- İntraoperatif değerlendirmede kullanılan deneyim arttıkça, patoloğların daha temkinli davranması sonucu, daha deneyimlerimizin gösterdiği gibi (22), intraoperatif tanı süresi uzamaktadır. Ancak, buna karşılık hata oranı azalmaktadır.

Sinir sisteminin intraoperatif tanılarında hata/hataları en aza indirmek için aşağıdaki yöntemler kullanılabilir:

- 1- Duyarlılığı arttırmak için dokudan yerinde ve yeterli miktarda olacak şekilde doğru örnekleme yapılması gerekir. Patoloğ, nöroradyoloğ ve beyin cerrahının takım ruhuyla çalışması gerekir.
  - a) Makroskopik olarak normal nöral dokudan farklı olan renk, kıvam çok önemli ipuçları verir.
  - b) Dokunun yeterli sayı ve miktarda olması gerekir.

- c) Gerekirse dokunun tekrar örneklenmesi yani, ek doku isteminde bulunmak gerekebilir.
- d) Stereotaktik girişimlerin tümünde, snap-shot denilen nörogörüntü bilgisi taşıyan belgenin patolojca bilinmesi gereklidir. Lezyonun nörogörüntülemeledeki özellikleri histolojik ayırıcı tanıyı özelleştirerek duyarlılığın artırılmasını sağlar. Gerekirse, ek doku için klinisyenden girişimin geliştirilmesi ve/veya değiştirilmesi istenebilir.

## 2- Özgüllüğün artırılması için:

- a) Sinir sistemi lezyonlarının (tümör / tümör benzeri lezyonlar ile tümör dışı lezyonların iyi bilinmesi gerekir. Tümör dışı lezyonlar ancak, otopsi nöropatolojisi ile elde edilir. Dolayısıyla, bilgisi ve becerisi kazanılır. Dolayısıyla, klinik veya adli otopsinin bir başka yararı da, beyin cerrahisi materyalindeki yalancı pozitifliğe neden olabilecek patolojilerin bilinir hale gelmesi ile azalacaktır.
- b) Cerrahi veya stereotaktik girişimi yönlendirecek olan beyin cerrahinin da doku patolojilerini iyi tanınması, dolayısıyla eğitimini içinde patoloji bilgi ve beceri kazanmasını sağlayacak bir alt eğitim sisteminin kurulmuş olması gerekir.

## Öneriler

Intraoperatif tanı uygulanacak olan olguların değerlendirilmesinde

- a) Nöroşirurjyen ve nöroradyolog yakın işbirliği içinde olmak,
- b) İyi donanımlı (doku hazırlama teknikleri, ameliyathane-patoloji fizik mekanlarının eşgüdümü) ve deneyimli (nöroradyoloji bilgisi olan, makroskopik ve mikroskopik nöropatoloji bilgi birikimine sahip) patoloj, beyin cerrahi, nöroradyologdan oluşan bir nöropatoloji grubunun ekip çalışması gereklidir.
- c) Unutmamak gereken bir nokta, bazı dokuların yapıları ve doku özellikleri nedeniyle, özellikle meningeotelyal kökenli olmayan mezenkimal, meningeotelyal, bazı metastazlar ile psödötümör, infeksiyon, inflamatuvar olaylarda sitolojik preparasyonların yetersiz kalması durumunda kriyotomiden yararlanılarak ek doku bilgisine ulaşmak koşulu ile doğru tanı elde edilebilir. Sonuçta, patoloji laboratuvar donanımı ve ekip bilgi /becerisi hangi dokuda hangi tekniği ve aracı kullanacağını bilerek, altyapısını uygun şekilde hazırlamalıdır.

Yukarda önerilen koşulların oluşturularak yaşama geçirilmesi ile intraoperatif tanı hatalarının en aza indirilebileceğini inanmaktayım. Çünkü mesleğimizin deontolojik kurallarının en önemlisi olan "primum non nocere" formülünü hiçbir zaman aklımızdan çıkarmamalıyız.

\*Önce zarar vermeyin.

## Kaynaklar

1. Bigner DD, McLendon RE, Bruner JM (eds). Russell & Rubinstein's Pathology of Tumors of the Nervous System. 6th ed, Edward Arnold, 1998.
2. Burger PC, Scheithauer BW: Tumors of the Nervous System. Atlas of Tumor Pathology, third series, fascicle 10. Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology, 1994.
3. Burger PC, Scheithauer BW, Vogel FS: Surgical Pathology of the Nervous System and its Coverings, 4th ed. New York, Churchill Livingstone Inc, 2002.
4. Ellison D, Chimelli L, Harding B, Love S, Lowe J, Lowe J. Neuropathology: A reference text of CNS pathology, Mosby-Year Book, 1998.
5. Chandrasoma PT, Apuzzo MLJ. Stereotactic Brain Biopsy. New York, Igaku-Shoin, 1989.
6. Brainard JA, Prayson RA, Barnett GH. Frozen section evaluation of stereotactic brain biopsies: diagnostic yield at the stereotactic target position in 188 cases. Arch Pathol Lab Med. 1997; 121(5):481-4.
7. Esiri MM, Oppenheimer DR. Diagnostic Neuropathology. Blackwell Science Inc, 1989.
8. Firlik KS, Martinez AJ, Lunsford LD. Use of cytological preparations for the intraoperative diagnosis of stereotactically obtained brain biopsies: a 19-year experience and survey of neuropathologists. J Neurosurg. 1999;91(3):454-8.
9. Folkert RD. Smears and frozen sections in the intraoperative diagnosis of central nervous system lesions. Neurosurg Clin N Am. 1994;5(1):1-18.
10. Graham DI, Ironside JW, Bell JE. Color Atlas and Text of Neuropathology. 3rd ed, Britnell Book Wholesalers, 1996.
11. Eisenhardt L, Cushing H. Diagnosis of intracranial tumours by supravital technique. Am J Pathol 1930;6:541-552.
12. Russell D, Krayenbuhl H, Cairns H. The wet film technique in the histological diagnosis of intracranial tumours: A rapid method. J Pathol Bacteriol 1937;45:501-505.
13. Marshall LF, Adams H, Doyle D, Graham HI. The histological accuracy of the smear technique for neurosurgical biopsies. J Neurosurg 1973;39:83-9.
14. Berkeley BB, Adams JH, Doyle D, Graham DI, Harper CG. The smear technique in the Diagnosis of neurosurgical biopsies. NZ Med J 1978;87:12-15.
15. Akpulat S, Kurtkaya Ö, Peker S, Sav A. Stereotaktik beyin biyopsilerinde intraoperatif tanı. XVII. Ulusal Patoloji Kongresi, 3-6 Ekim 2004, Gaziantep.
16. Arendt A. Intraoperative rapid frozen section diagnosis of brain biopsies (author's transl) Zentralbl Allg Pathol. 1982;126(1-2):16-8. German.
17. Bayındır C, Barlas O. Reliability of cytologic diagnosis of brain tumors in stereotactic biopsies. Med Bull İstanbul 1995;28;1:7-14.
18. Bülbül HD, Aksoy F, Sav A. Cerrahi Patolojide Frozen Section: 368 Frozen Section Olgusunun Retrospektif Analizi. Sekizinci Ulusal Patoloji Kongresi Kitabı, 21-24 Kasım 1988, Ankara, 1989; s. 59-63.
19. Cahill EM, Hidvegi DF. Crush preparations of lesions of the central nervous system. A useful adjunct to the frozen section. Acta Cytol. 1985;29(3):279-85.
20. Challis D. Broad sheet number 41: Frozen section and intra-operative diagnosis. Pathology 1997;29:165-174.
21. Martinez AJ, Pollack I, Hall WA, Lunsford LD. Touch preparations in the rapid intraoperative diagnosis of central nervous system lesions. A comparison with frozen sections and paraffin-embedded sections. Mod Pathol. 1988;1(5):378-84.
22. Gürses İ, Sav A, Kurtkaya Ö. Cerrahi nöropatolojide intraoperatif tanının değerlendirilmesi: SSS lezyonlarının intraoperatif tanısında dokümantasyon ve ezme doku preparasyon tekniklerinin yeri. 15. Ulusal Patoloji Sempozyumu Türk Patoloji Derneği, Cerrahi Patolojide Ayırıcı Tanı, 24-27 Mayıs 2000, Belek, Antalya.

23. Bigner SH, Johnston WW. Cytopathology of the Central Nervous System. ASCP Theory and Practice of Cytopathology. 3 Johnston WW, ed., Chicago: American Society of Clinical Pathologists, 1994.
24. Burger PC. Use of cytological preparations in the frozen section diagnosis of central nervous system neoplasia. Am J Surg Pathol. 1985;9(5):344-54.
25. Sav A, Ataizi Ç, Küllü S, Pamir N, Özer F. Santral sinir sistemi lezyonlarının peroperatuar tanısında uygulanan tekniklerin değerlendirilmesi (dokundurma, ezme ve frozen section tekniklerinin karşılaştırmalı sonuçları). X. Ulusal Patoloji Sempozyumu – Sitopatoloji, 30 Ekim 2 Kasım 1991.
26. Sav A, Dikeç D. Cerrahi Patolojide Frozen Section: 159 Frozen section olgusunun değerlendirilmesi. Ankara Numune Hastanesi Bülteni 1987;27(27) 1-2.
27. Shah AB, Muzumdar GA, Chitale AR, Bhagwati SN. Squash preparation and frozen section in intraoperative diagnosis of central nervous system tumors. Acta Cytol. 1998;Oct;42(5):1149-54.
28. Slowinski J, Harabin-Slowinska M. Smear technique in the intraoperative brain tumor diagnosis: its advantages and limitations. Neurol Res 1999;21(1):121-124.
29. Stefano DD, Scucchi LF, Cosentino L. Intraoperative diagnosis of nervous system lesions. Acta Cytol 1998;42:346-356.
30. Doğan T, Batirel H, Sav A. Frozen section material using distinctive preparation techniques (squash versus imprint). 8th International Medical Sciences Student Congress, İstanbul, May 13 15, 1992.
31. Kontozoglou TE, Cramer HM. The advantages of intraoperative cytology. Analysis of 215 smear and review of the literature. Acta Cytol 1991;35:154-164.
32. Luis FB Torres, Collaca LM. Smear technique in the intraoperative examination of nervous system lesions. Acta Cytol 1993;37:34-39.
33. Moss TM, Nicoll JAR, Ironside JW. Intraoperative Diagnosis of CNS tumors. London: Arnold, 1997.
34. Nguyen GK, Johnson ES, Mielke BW, Nguyen-Ho P. Cytology of intracranial tumors in crush preparations. Its contribution to frozen section diagnosis. Pathol Annu. 1994;29 ( Pt 2):233-57.
35. Sav A, Ataizi Ç, Küllü S, Pamir N, Özer F. Ultrasound guided beyin biopsilerinin değerlendirilmesi. dokundurma, ezme ve frozen section tekniklerinin karşılaştırmalı sonuçları). X. Ulusal Patoloji Sempozyumu, Sitopatoloji. 30 Ekim 2 Kasım 1991.
36. Ünüvar Atılmış Ü, Vardar Aker F, Güneş P, Peker Ö. Santral sinir sistemi tümörlerin intraoperatif acil tanısında sitolojisinin tanı değeri. Türk Patoloji Dergisi, 2001;17 (3-4):67-71.
37. Söylemezoğlu F, Sav A, Küllü S, Ersev A, Ataizi Ç. 264 Frozen Section Olgusunun Retrospektif Analizi. Kartal Eğitim ve Araştırma Klinikleri 191;1(3);2:133-137.
38. Reyes MG, Homsı F, Glick RP. Imprints, smears and frozen sections of brain tumors. Neurosurgery 191;29:575-579.
39. MacQueen CL. An improved mounting solution for frozen brain sections. Stain Technol. 1978;53(4):243-4.
40. Groves R, Hesslevik M. The diagnosis of frozen section examination in neurosurgery. Acta Neurol Scand 1966;42:268-74.
41. Hume Adams J, Graham DI, Doyle D. Brain biopsy. The smear technique for neurosurgical biopsies. London: Chapman & Hall, 1981.
42. Hayden R, Cajulis RS, Frias-Hidvegi D, Brody BA, Yu G, Levy R. Role of cytology in the intraoperative diagnosis of HIV-positive patients undergoing stereotactic brain biopsy. Acta Cytol. 1997;41(2):481-6.
43. Miller DC, Najjar S, Budzilovich GN. Neuropathology of AIDS in surgical biopsy specimens. Neurosurg Clin N Am. 1994;5(1):57-70.
44. Kleihues P, Cavenee W. Pathology and Genetics. Tumours of the Nervous System. WHO Classification of Tumours. IARC, Lyon, 2000.
45. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK. The WHO classification of tumors of the nervous system. J Neuropathol Exp Neurol 2002; 61, 3: 215-225.
46. McLendon RE, Bigner DD, Bigner S, Provenzale J. Pathology of Tumors of the Central Nervous System: A guide to Histologic Diagnosis. 1st ed., Edward Arnold, 2000.
47. Revesz T, Scaravilli F. Reliability of histological diagnosis including grading in gliomas biopsied by image-guided stereotactic technique. Brain; 1993;16:781-793.
48. Robbins PD, Yu LL, Lee M, Stokes BA, Thomas GW, Watson P, Wong G. Stereotactic biopsy of 100 intracerebral lesions at Sir Charles Gairdner Hospital. Pathology. 1994;26(4):410-3.
49. Silverman JF. Cytopathology of fine-needle aspiration biopsy of the brain and spinal cord. Diagn Cytopathol. 1986;2(4):312-9.
50. Har-El G, Rao C, Swanson RM, Abdu AF, Milhorat TH. Frozen section in pituitary surgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997;63(4):554.

### İletişim

Aydn Sav

E-Posta : aydin.sav@acibadem.edu.tr

Telefon : 90 (216) 544 37 54

Faks : 90 (216) 340 77 08