

Nöropatolojide İntraoperatif Konsültasyonda Tanısal Yaklaşımın Kurumsal Deneyimi

Zuhal KUŞ SİLAV*

Öz

Amaç: Nöropatolojide intraoperatif konsültasyonda kullanılan squash/smear sitolojisinin donma artefaktlarının önlenmesi, doku korunması, hızlı sonuç alınması ve dondurulmuş kesitlere göre düşük maliyet gibi avantajları vardır. Bu çalışmada smear ve frozen tekniklerinin tanısal doğruluk, etkinlik, avantaj ve dezavantajları açısından karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Doksan iki neoplastik ve 16 non-neoplastik olmak üzere toplam 108 merkezi sinir sistemi olgusu frozen kesit (n=101) ve yayma (n=104) teknikleri kullanılarak incelendi. Frozen ve smear bulguları arasındaki farklar Fisher's Exact Test ile değerlendirildi, sensitivite ve spesifisite %95 güven aralığında belirlendi.

Bulgular: Smear ve frozen kesitlerin tanısal doğruluk oranları sırasıyla %80 ve %85,7; sensitivite %86 ve %93; ve spesifite %70 ve %72,7 idi. Frozen tekniği ile elde edilen daha yüksek oranlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P>0.05). Primer merkezi sinir sistemi tümörlerinde spesifik tanı oranları smear için %58, frozen teknik için %50,7 idi ve her ikisinin birlikte kullanılması tanısal doğruluk, sensitivite ve spesifisite oranlarını arttırdı.

Sonuç: Frozen ve smear yöntemlerinin tanısal doğruluk oranlarının benzerliği, nöroşirürji IOT uygulamalarında sitolojinin tek başına kullanılabilmesini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Frozen kesit, intraoperatif tanı, santral sinir sistemi, smear, squash

Institutional Experience of Diagnostic Approach in Intraoperative Consultation in Neuropathology

Abstract

Aim: Squash/smear cytology, used in intraoperative consultation in neuropathology, has advantages such as avoiding freezing artifacts, tissue preservation, rapid results, and low cost compared to frozen sections. This study aimed to compare the smear and frozen techniques regarding diagnostic accuracy, efficiency, advantages, and disadvantages.

Özgün Araştırma Makalesi (Original Research Article)

Geliş / Received: 21.10.2023 & Kabul / Accepted: 11.12.2023

DOI: <https://doi.org/10.38079/igusabder.1379432>

* Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye. E-Posta: zuhalsilavkus@gmail.com ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6586-8092>

ETİK BİLDİRİM: Bu çalışma 2006 tarihli, Doç. Dr. Mine TUNAKAN'ın danışmanlığında yürütülmüş "Cerrahi Nöropatolojide İntraoperatif Tanıda Frozen Kesit ve Smear Yöntemlerinin Karşılaştırılması" başlıklı tıpta uzmanlık tezindeki veriler temelinde hazırlanıp, 2020 yılı öncesi araştırma verileri kullanıldığından etik kurul izni gerektirmeyen çalışmalar arasında yer almaktadır ve Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yürütülmüştür.

Method: Hundred-eight central nervous system cases, including 92 neoplastic and 16 non-neoplastic specimens, were examined using a frozen section (n=101) and smear (n=104). Differences between frozen and smear findings were evaluated with Fisher's Exact Test, and sensitivity and specificity were determined within a 95% confidence interval.

Results: Diagnostic accuracy rates of smear and frozen sections were 80% and 85.7%; sensitivities were 86% and 93%; and specificities were 70% and 72.7%, respectively. The higher rates obtained with the frozen technique did not have a statistical significance ($P>0.05$). Specific diagnosis rates for primary central nervous system tumors were 58% for smear and 50.7% for frozen techniques, and using both increased the diagnostic accuracy, sensitivity, and specificity rates.

Conclusion: The similarity of diagnostic accuracy rates of frozen and smear methods suggests that cytology can be used alone in neurosurgical IOT applications.

Keywords: Frozen section, intraoperative diagnosis, central nervous system, smear, squash

Giriş

Sıklığı son yıllarda artan santral sinir sistemi (SS) tümörleri gelişmiş ülkelerde (100.000'de 5,1) gelişmekte olan ülkelere (100.000'de 3) göre daha yüksektir¹. Nörocerrahide intraoperatif sitoloji ilk kez 1930'da Eisenhardt ve Cushing tarafından uygulanmıştır². Frozen kesit yirminci yüzyılın ilk dekadlarında kullanılmaya başlanmış ve 1950'li yıllardan sonra modern cryostatın gelişmesi ile daha kolay uygulanabilmiştir³. İntraoperatif tanı (İOT) ile immunhistokimyasal (İHK) ve/veya moleküler incelemelerle konulan nihai tanı için doku yeterliliğinin belirlenmesi, cerrahi sınırların tespiti, neoplastik olgularda tümör tipinin belirlenmesiyle cerrahinin yönlendirilmesi amaçları⁴⁻⁶. Pediatrik yaş grubunda doğru IOT, total rezeksiyonu mümkün vakalarda kemoterapi ve radyoterapinin etkilerinden kaçınmak açısından çok önemlidir⁷⁻⁸. Enfeksiyon veya lenfomalarda İOT ile mikrobiyolojik ya da flow sitometrik incelemeler için doku yeterliliği değerlendirilebilir⁹. Nöropatolojide tümör lokalizasyonu, intraoperatif izlenim, radyoloji ve klinik ayırıcı tanıların bilinmesi hem kalıcı kesitlerde hem de hızlı tanı sırasında patolog için vazgeçilmezdir^{3,10,11}. IOT yöntem seçiminde belirleyici faktör, lezyonun sertliği ve hücre bırakabilme yetisidir. Çoğu beyin tümörü yumuşak ya da jelatinöz bir içeriğe sahip olduğu için smear preparatlar kolayca hazırlanabilir. Yayılması güc, sert içerikli biopsilerde ise frozen tanı (FT) verilmesi daha uygun olabilir^{12,13}. Uygun şartlarda iki yöntemin birlikte kullanılması maksimum tanılabilir bilgi sağlar ve patologların tercihi de çoğunlukla bu yöndedir^{6,14}.

Basit, hızlı ve düşük maliyetli smear yönteminde 1 mm³ kadar dokunun yeterli olması ve hücre detayının son derece iyi seçilebilmesi avantajlıdır. Smear preparatlarda izlenen zemin özellikleri tümörün doğası hakkında değerli ipuçları verebilir⁵. Smear yönteminin temel yetersizliği lam üzerinde hücrelerin kalın tabakalar şeklinde yayılabilesidir. Bu durum hücresellik derecesinin fazla yorumlanmasına ve yanlış malignite izlenimine neden olabilir¹⁵. Smear yapımında yanlış örneklemeden kaçınmak için farklı alanlardan çok sayıda smear yapılması bu dezavantajı

azaltır¹³. Smear preparatlarda tümörün mikroarkitektür yapısı hakkındaki bilgi sınırlıdır³. Vasküler ve kistik lezyonların smear ile tanınması zordur. Ezilme ve aşırı gerilme gibi teknik artefaktlar lezyonun hücrel mikroarkitektür özelliklerini ortadan kaldırabilir. Çoğu patoloğun yeterli deneyime sahip olduğu frozen tanı, maliyeti yüksek olmasına rağmen, doku arkitektürünü değerlendirme olanağı sağlar. Frozen kesitlerde mevcut dokunun tamamı kesilerek incelenebilir. Kesit kalınlığı kontrol edilebildiği için hücreliliğin derecesi daha iyi değerlendirilebilir⁵. Frozen ile endotelyal proliferasyonun varlığı smear preparatlardan daha doğru belirlenebilir⁹. Daha uzun süre ve daha fazla doku gerektirmesi, donma artefaktına yatkınlığı, kemik lezyonlarının örneklenmesine elverişli olmayışı ve bulaşıcı hastalığı olan olgularda hem cryostat cihazının hem de personelin enfeksiyöz etkene maruziyeti frozen kesitlerin dezavantajlarıdır¹⁶⁻¹⁸.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma “Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi” kapsamındaki tüm kurallara uyularak ve aynı yönergenin “Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler” başlığı altındaki hiçbir uygulama yapılmadan gerçekleştirilmiştir. Bu araştırma 2006 tarihli, Doç. Dr Mine Tunakan’ın danışmanlığında yürütülmüş ve “Cerrahi Nöropatolojide İntraoperatif Tanıda Frozen Kesit ve Smear Yöntemlerinin Karşılaştırılması” başlıklı tıpta uzmanlık tezindeki veriler temelinde hazırlanıp, 2020 yılı öncesi araştırma verileri kullanıldığından etik kurul izni gerektirmeyen çalışmalar arasında yer almaktadır. Söz konusu tez için yürütülen araştırmalar İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, patoloji bölümü laboratuvarında yürütülmüş, 21 aylık süreçte IOT amacıyla gönderilen 104 olguya ait 108 biopsi örneği çalışmaya dahil edilmiştir. Bu olguların 101’i frozen, 104’ü smear ile değerlendirilmiş, cam petri kabı veya nemli bir gazlı beze sarılarak gönderilen örneklerden 1 lama imprint yapılmıştır. Daha sonra 1 mm kadar küçük doku örnekleriyle asgari 2 lam olmak üzere smear yöntemi uygulanmıştır. Lamlardan biri havada kurutulup May-Grünwald Giemsa ile, diğer lamların tümü %96’lık alkolde 30 saniye tesbit edilerek hematoksilin-eozin (H&E) ile boyanmıştır. Kalan dokular -24 ile -25°C arasında cryostat cihazında dondurularak, 9-10 mikron kalınlığında frozen kesitler alınmış ve lamlar H&E ile boyanmıştır. Açık biopsi ile alınan örnekler, hasta yaşı ve lezyon yerleşimini belirten klinik istem kağıtları ile gönderilmiştir. Cerrahi gözlemler, klinik ön tanı ve radyolojik bulgulara ait bilgiler verilmeden olguların sitoloji preparatları ve frozen kesitleri bağımsız 2 ayrı patolog tarafından değerlendirilmiştir. Sonuç karşılaştırılırken tanıya yardımcı diğer veriler göz önüne alınarak iki patoloğun ortak fikri bildirilmiştir. Parafin tanılar altın standart kabul edilerek olguların smear tanıları (ST) ile FT’leri karşılaştırılmıştır. Her iki yöntem için genel doğruluk, spesifite ve sensitivite oranları hesaplanmış ve parafin tanılar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2021 sınıflamasına göre revize edilmiştir¹⁹. Tüm beyin tümörleri için smear ve frozen kesitlerde spesifik tanı ve derece verme oranları hesaplanmıştır. Metastatik ve diğer primer beyin tümörleri ile non-neoplastik olgularda doğru tanı verme yüzdeleri belirlenmiştir. Her yöntem için spesifik tanı ve doğru tanı oranları hesaplanırken o yöntem için yeterli örnekleminin

yapıldığı vakalar değerlendirmeye alınmıştır. Hücre içermeyen yaymalar, normal beyin parankiminin izlendiği hatalı örneklemeler ve frozen kesit yapılamayan çok küçük dokular yöntemlerin değerlendirilemediği olgular olarak ayrıca tablolarda belirtilmiştir. Her iki yöntemin genel doğruluk, spesifite ve sensitivite oranları da hesaplanmıştır. Bu hesaplamalara, nekrotik ya da hücre içermeyen smear örnekleri, glial tümör tanısı verilip derecelendirilemeyenler ve olağan beyin parankimine ait hatalı örneklemelerden oluşan 8 olgu dahil edilmemiştir. Yine frozen için olağan beyin parankimine ait hatalı örneklemeler, çok küçük doku, kemik doku veya kist içeriği nedeniyle frozen çalışılmayan ya da glial tümör tanısı verilip derecelendirilemeyen 18 olgu hesaplamalara dahil edilmemiştir. Çalışmada benign bir lezyona neoplastik tanı verilmesi, derece 1/derece 2 tümörlere derece 3/derece 4 tümör tanısı verilmesi yanlış (+), derece 3/derece 4 tümöre derece 1/derece 2 ya da benign tanısı verilmesi yanlış (-) olarak değerlendirildi. Ayrıca nöroepitelyal kökenli olan ve olmayan tümörler arasındaki tanı farklılıkları, derecelendirme göz önüne alınmaksızın yanlış (+) veya yanlış (-) olarak değerlendirildi. Her iki yöntemin genel doğruluk, spesifite ve sensitivite oranları ile birlikte IOT'de frozen ile ulaşılan sonuçlara smear tekniğinin katkısının olup olmadığı değerlendirildi. İstatistiksel analizde prediktif değer, sensitivite ve spesifite değerleri %95 güven aralığı ile hesaplandı. Frozen kesit ve parafin kesitlerin uyumu ile smear ve parafin kesitlerin uyumunu belirlemede kappa istatistiği kullanıldı. Frozen ve smear tekniklerinin sağladığı bulgular arasında istatistiksel fark olup olmadığı Fisher's Exact Test ile değerlendirildi. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi 0,05 kabul edildi ve SPSS 10.0 for Windows istatistik paket programı kullanıldı.

Bulgular

Parafin kesit tanıları esas alınan 108 vakanın 92'si neoplastik, 16'sı non-neoplastikti. Olguların yaş aralığı 3-74, kadın-erkek oranı:1,06 idi. Tablo-1 neoplastik tümörlerin histolojik tip dağılımları ile, smear ve frozen metotları ile elde edilen tanı ve lezyon derece oranlarını listelemektedir. Beyin tümörlerinin ST ile %58'ine, FT ile %50,7'sine spesifik tanı verilebilmiş ve ST ile %82, FT ile %77 oranında doğru derecelendirilme sağlanmıştır. Tablo 1 beyin tümörü olgularında spesifik tanı ve derece oranlarını listelemektedir.

Tablo 1. Beyin tümörü olgularında spesifik tanı ve derece oranları

Tümör histolojik tipi	SMEAR			FROZEN		
	Olgu sayısı	Spesifik tanı	Spesifik derece	Olgu sayısı	Spesifik tanı	Spesifik derece
Glioblastom	12	7	10	12	6	10
Gliosarkom	1	1	1	1	1	1
Pilositik Astrositom	6	5	6	6	2	4
Anaplastik Astrositom	4	2	3	4	1	2
Pleomorfik Ksantoastroitom	DD	DD	DD	1	0	0
ODG	9	1	5	9	1	5
Astroitom	1	0	1	1	0	1
Yüksek Dereceli Glial Tümör	3	3	3	3	3	3
Anaplastik ODG	1	1	1	1	1	1
Glial Tümör Nekrozu	1	0	0	1	1	1
Gangliogliom	1	0	1	1	0	1
Glionöronal Tümör	1	0	1	DD	DD	DD
Düşük Dereceli Glial Tümör	1	1	1	DD	DD	DD
Ependimom	4	3	3	4	4	4
Anaplastik Ependimom	2	0	0	2	0	0
Medulloblastom	5	5	5	3	3	3
Subependimom	DD	DD	DD	1	0	1
PNET	1	0	0	1	0	0
Santral Nörositom	2	1	2	2	1	2
Meningiom	9	7	9	9	6	8
Kraniofarinjiom	1	1	1	1	1	1
Schwannom	2	1	2	2	2	2
TOPLAM	67	39	55	65	33	50
Yüzde (%)		%58	%82		%50,7	%77

DD: değerlendirme dışı, ODG: oligodendrogliom, PNET: primitif nöroektodermal tümör

Tablo 2 diğer primer ve metastatik beyin tümörlerinde doğru tanı oranlarını listelemektedir. ST ile %68, FT ile %62 oranında doğru tanı elde edilmiştir.

Tablo 2. Primer ve metastatik beyin tümörlerinde doğru tanı oranları

Tümör Histolojik Tipi	SMEAR		FROZEN	
	Olgu Sayısı	Doğru Tanı (%)	Olgu Sayısı	Doğru Tanı (%)
Epitelyal Tümör Metastazı	9	6 (%67)	8 (1 olgu DD)	4 (%50)
Plazmositom	4	4 (%100)	4	4 (%100)
Kordoma	1	-	1	-
Osteosarkom	1	1 (%100)	1	1 (%100)
Hipofiz Adenomu	7	4 (%0,57)	7	4 (0,57%)
Toplam	22	15 (%68)	21	13 (%62)

Tablo 3 non-neoplastik olgularda smear ve frozen yönteminde doğru tanı oranlarını listelemektedir. ST ile %67, FT ile %53 doğru tanı elde edilmiştir.

Tablo 3. Non-neoplastik olgularda smear ve frozen yönteminde doğru tanı oranları

Non-neoplastik Olgular	Smear – doğru tanı	Frozen – doğru tanı
Granüloamatöz enfeksiyon	3/3	2/3
Kronik İnflamasyon	2/2	2/2
Olağan beyin parankimi	1/6	2/6
Reaktif Gliozis	2/2	2/2
Epidermal Kist	2/2 (1 olgu DD)	0/2 (1 olgu DD)
Toplam (%)	10/15 (%67)	8/15 (%53)

Tablo 4 smear yönteminde yanlış (+) ve yanlış (-) tanıları listelemektedir. Smear preparatlarda 11 olgu yanlış (+), 9 olgu yanlış (-) tanı almıştır.

Tablo 4. Smear yönteminde yanlış (+) ve yanlış (-) tanı

PARAFİN TANI	Olgu Sayısı	Smear Yanlış (+) Tanı	Olgu Sayısı	Smear Yanlış (-) Tanı
Serebellum granüler tabaka	1	Lenfoma		
ODG	2	YDGT		
Ependimom	1	YDGT		
Hipofiz adenomu	1	YDGT		
ODG	2	Anaplastik ODG		
Olağan beyin parankimi	1	DDGT		
Reaktif serebellar doku	2	PA / Gangliogliom		

Schwannom	1	Ependimom		
Glioblastom			1	Ependimom
Anaplastik ependimom			1	Ependimom
Anaplastik astrositom			1	ODG
Glioblastom			1	Atipik meningiom
Epitelial tümör metastazı			3	ODG / DDGT
Anaplastik ependimom			1	Benign
PNET			1	Santral nörositom
TOPLAM	11		9	

PA: pilositik astrositom, YDGT: yüksek dereceli glial tümör, DDGT: düşük dereceli glial tümör

Tablo 5 frozen yönteminde yanlış(+) ve yanlış(-) tanıları listelemektedir. Frozen kesitlerde 9 olgu yanlış(+), 4 olgu yanlış(-) tanı almıştır.

Tablo 5. Frozen yönteminde yanlış(+) ve yanlış(-) tanı

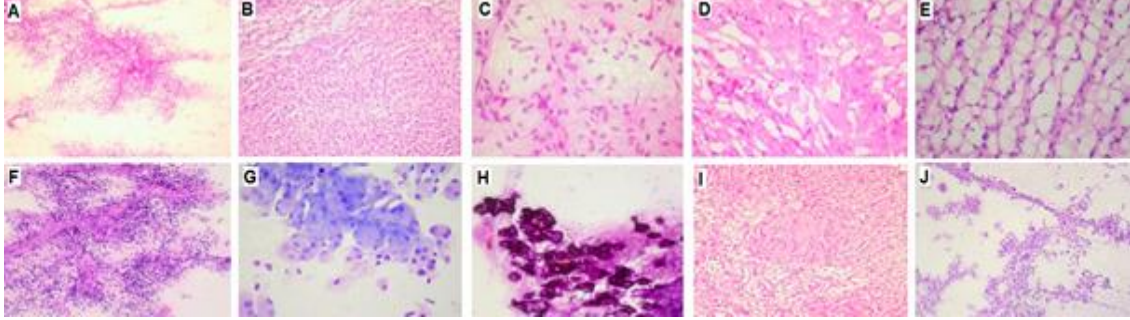
PARAFİN TANI	Olgu Sayısı	Frozen Yanlış (+) Tanı	Olgu Sayısı	Frozen Yanlış (-) Tanı
Meningiom	1	Glial tümör		
PXA	1	YDGT		
ODG	1	YDGT		
Hipofiz adenomu	1	YDGT		
Olağan beyin parankimi	1	Gangliositom		
Granüloamatöz enfeksiyon	1	Plazmositom		
Dejenere serebellar doku	2	PA / DDGT		
ODG	1	Anaplastik ODG		
Glioblastom			1	Derece 2 glial tümör
Anaplastik ependimom			2	Ependimom
Anaplastik astrositom			1	Protoplazmik astrositom
TOPLAM	9		4	

PXA: pleomorfik ksantoastrositom

Spesifik tanı ve derece vermeye uygunluk açısından 108 olgunun 18'i frozen, 8'i smear ile bu koşulları sağlayamadı. Sonuçta frozen için yeterlilik %83,3, smear için yeterlilik %92,6 bulundu. Her iki yöntemin genel doğruluk, sensitivite ve spesifite oranları sırasıyla; smear için %80, %86, %70 ve frozen için %85,7, %93, %72,7 olarak hesaplandı. Her iki yöntem birlikte uygulandığında bu oranlar sırasıyla %90, %96,5 ve %83,87 olarak bulundu. Altta Şekil 1 A-J arası alt figürleri,

smear yöntemle ayırıcı tanısı güç olan ve bu nedenle yanlış tanı almış olgular ile birlikte, karakteristik morfolojik özellikleri smear yöntemle de rahatça seçilebilen ve doğru tanı almış tipik örnekleri göstermektedir.

Şekil 1. Ayırıcı tanısı smear incelemede zor olabilen ya da belirgin morfolojileri nedeni ile kolayca tanınabilir, sık rastlanan nöropatolojik lezyon örnekleri



A: Smear ile ependimom tanısı verilen küçük hücreli glioblastom olgusu. Ependimomu taklit edecek şekilde hücrelerin damarlar etrafındaki dizilim paterni ve nispeten monoton sitolojik özellikleri. B: Frozen ile grade II glial tümör tanısı alan küçük hücreli glioblastom olgusu. C: Piloitik astrositomda smear preparatlarda piloid hücreler ve Rozental fibrilleri. D: Piloitik astrositomda frozen kesit. Donma artefaktı nedeniyle piloid hücreler net seçilememektedir. E: Donma artefaktı nedeniyle karakteristik nükleer özellikleri (perinükleer halo) ve vasküler özellikleri tanınamayan bir oligodendroglioma olgusuna ait frozen kesit. F: Ependimom olgusunda smear preparatta monomorfik yuvarlak nükleuslu tümör hücrelerinin karakteristik perivasküler düzenlenimi (perivasküler psödorozetler). G: Menenjiomda smear preparatta meningotelyal hücreler ve intranükleer inklüzyon. H: Menenjiomda smear preparatta psammom cisimcikleri. I: Menenjiom olgusunda frozen kesitte rahat tanınan meningotelyal girdap yapıları. J: Smear preparatta malign epitelyal tümör metastazı. Kan damarları etrafında yoğunlaşan tümör hücreleri. G alt figüründeki Giemsa ile boyanmış menenjiom smear preparatı dışında kalan tüm alt figürler H&E ile boyanmış örnekleri resmetmektedir. Büyütme oranları: A, B, F, H: x110; E, I, J: x220; C, D, G: x440.

Tartışma

Tümör dışı lezyonlarda ST ve FT ile doğru tanı verme oranları benzer bulunmuştur. Parafin kesitte normal ya da gliotik beyin parankimi tanısı alan 6 olguda hem smear hem frozen doğru tanı vermede yetersiz kalmıştır. Bu olguların üçünde, hücresellik düzeyinin belirlenmesindeki deneyim eksikliği smear ve frozen ile düşük dereceli glial tümör tanısına yol açmıştır. Gerek smear gerekse frozen yönteminde düşük dereceli bir astrositom ile normal serebral doku arasındaki ayırımın çok zor olduğu literatürde belirtilmektedir⁷. Non-neoplastik grup içinde yer alan inflamatuvar lezyonlarda smear ve frozen kesitlerde tanısal problem yaşanmamıştır. 42 olgu ile serinin en geniş kısmını oluşturan glial tümörler tanısal problemlerin en sık yaşandığı grup

olmuştur. Glial tümörlerde her iki yöntem ile IOT'de en önemli sorun derecelendirmede gözlenmiştir. Yüksek dereceli grupta spesifik tanı vermede en fazla problemle glioblastomlarda karşılaşmıştır. Ancak derece 3 glial tümörlere ait serinin daha sınırlı olması nedeniyle tanısal güçlüğü göreceli bir yükseklik olup olmadığı kuşkuludur. Tanısal problem yaratan 5 glioblastom olgusunun 3'ü küçük hücreli glioblastom olmuştur. Özellikle bu vakaların smear preparatlarındaki monoton sitolojik özellikler ve nekrotik alanların yaymalarda izlenmesi tanısal güçlüğü en önemli nedenleri arasındadır. Benzer problem frozen kesitte de 1 olguda yaşanmıştır (Şekil 1a, b). Fibriler zeminin izlenmesi nedeniyle ST'de küçük hücreli glioblastomlarda tanısal problem yaşandığı literatürde bildirilmektedir²⁰.

Daha önce yayınlanmış gözlemlerde de astrositik tümörlerin derecelendirilmesinde hatalara sık rastlanmaktadır. Smear ile anaplastik komponenti gösterilemeyen olgularda düşük derecelendirme, nükleer pleomorfizmin belirgin olduğu vakalarda mitoz ve vasküler endotelial proliferasyona dikkat edilmeksizin yüksek derecelendirme yapılabildiği bildirilmiştir²¹. Sitolojik tanıda atipi ve vasküler endotelial proliferasyonun, nekroz ve mitozla göre daha yüksek oranda hatalı değerlendirildiği belirtilmiştir^{3,22}. Düşük dereceli glial tümörler olan pilositik astrositomlarda frozen yöntemine kıyasla smear ile oldukça başarılı sonuçlar sağlamıştır. Smear preparatlarda pilositik astrositomun karakteristik sitolojik özellikleri daha rahat izlenmiştir (Şekil 1c). Oysa frozen kesitlerinde donma artefaktlarının nedeniyle piloid hücreleri tanımak güç olabilmektedir (Şekil 1d). Oligodendrogliomlar hem ST'de hem FT'de en fazla tanısal hata yapılan grup olmuştur. Hem smear hem frozen ile 9 oligodendrogliom olgusunun sadece 1 tanesine spesifik tanı verilebilmiştir. Frozen kesitlerdeki donma artefaktları (Şekil 1e), smear preparatlarda ise oligodendrogliom hücrelerinin nükleer özelliklerine aşına olunmayışı tanıdaki başarısızlığın nedenleri olarak düşünülmüştür. Astrositik tümörlerde lezyonun glial doğası çoğunlukla tanımlanmakla birlikte, derecelendirmede problemler yaşanmıştır. Glial tümörler genelinde, spesifik derece vermede, yüksek dereceli glial tümörlere kıyasla düşük dereceli olanlarda daha fazla hata yapılmıştır. FT için çok küçük dokular, doku arktitektürünü değerlendirme zorluğu ve donma artefaktları derecelendirmede kararsızlığın başlıca nedenleriydi.

Medulloblastom olgularında ST ve FT ile oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiş ve tamamına spesifik tanı verilebilmiştir. Ependimomların karakteristik sitolojik özellikleri genellikle smear preparatlarda kolay tanınmıştır (Şekil 1f). Ependimomların fibriler zemini ve bazen izlenen eozinofilik sitoplazmik özellikleri astrositomlara benzetilmektedir¹⁵. Bir olguda benzer bir hata ile yüksek dereceli glial tümör tanısı verilmiştir. Frozen kesitlerde ise 4 ependimom olgusunun tamamına spesifik tanı verilmiştir. Anaplastik ependimom olgularında ise hem smear hem frozen ile spesifik tanıya gidilememiş ve anaplazi bulgularına karar verilememiştir. Meningiom, schwannom, kraniofarinjom olgularında yeterli hücresellikte yaymalar elde edebilmek ve tanı koymak açısından problemler bildirilmiştir^{16,23}. Ancak bu çalışmada, önceki gözlemlerin aksine,

meningiom, schwannom, kraniofarinjiom olgularının tümünde yeterli hücresellikte yaymalar edilmiş ve genel olarak tanısal problem yaşanmamıştır. Bu durum daha önce aynı konuda yayınlanmış çalışmalardan daha iyi sonuçlar elde edilebildiğine işaret etmektedir.

Dokuz meningiom olgusunun 7 tanesine spesifik tanı verilmiştir (Şekil 1g, h). Literatürde schwannom ve meningiom ayırımı oldukça sık karşılaşılan bir problemdir^{18,20}. Smear preparatlarda yoğun iğsi hücrelerin izlendiği bir vakada benzer şekilde bu ayırım yapılamamıştır. Smear preparatlarda görülmeyen schwannoma verocay cisimciklerinin FT'de daha rahat seçilerek ayırıcı tanıya avantaj sağladığı bildirilmiştir¹⁵. Meningiominun tipik histolojik özelliklerinin izlendiği vakalarda frozen kesitlerde de problem yaşanmamıştır (Şekil 1i). Hipofiz adenomlarında gerek smear gerek frozen ile 7 olgunun 4 tanesine doğru tanı verilebilmiştir. Bir olguda smear preparatlarda adenom hücrelerindeki endokrin atipi yüksek dereceli glial tümör olarak yorumlanmış, oysa yaymalarda diğer sitolojik anaplazi bulgularına rastlanmamıştır. Enfarkta uğramış bir hipofiz adenomunda ise, nekrotik materyal hem smear hem frozen kesitlerde kararsızlığa neden olmuştur. Hipofiz adenomlarından biri donma artefaktı nedeniyle FT'de zor değerlendirilmiş ve sadece glial tümör olmadığına karar verilebilmiştir. Smear yönteminde yanlış, (-) tanı alan grupta en geniş yeri metastatik tümörler almıştır. Üç epitelyal tümör metastazi olgusuna düşük dereceli glial tümör tanısı verilmiştir. Örnekleme hatası yapılan 1 olguda reaktif beyin parankimi oligodendrogliom olarak değerlendirilmiştir. Frozen yönteminde de epitelyal tümör metastazları ile glioblastom/yüksek dereceli glial tümör (YDGT) ayırımında zorluk yaşanmıştır. Metastatik tümörlerin kan damarları etrafında yoğunlaşma eğiliminin glioblastom ile benzerlik göstermesinden (Şekil 1j) kaynaklanan tanısal problem önceki literatürde de bildirilmiştir²⁴. Metastatik tümörlerde koheziv hücre gruplarının varlığı ve glial fibriler uzantıların olmayışı ST'ye yardımcı olabilir. Yine koheziv hücre gruplarının varlığı ve tümör ile komşu beyin parankimi arasındaki keskin geçiş, frozen kesitler için tanısal ip uçlarıdır⁹.

Bu çalışmada smear ile yetersizlik oranı %7,4 olarak gerçekleşmiş ve en sık olarak zor yayılan sert ve fibrotik dokular ve hücre içermeyen nekrotik yaymalardan kaynaklanmıştır. Bu dezavantaj yöntemden ziyade lezyonların özelliğinden kaynaklanmaktadır. Frozen ile yetersizlik oranı %16,7 olmuştur. Yetersizliğin en sık nedenleri çok küçük doku, kemik doku ya da kist içeren örneklerde frozen çalışılmayıştır. Örnekleme hatalarının hem smear hem frozen yönteminde yetersizliğin başlıca nedeni oluşu mevcut gözlemlerle benzerdir^{11,12,25}. Eritimli ya da hipervasküler görünümlü dokuların bir infiltratif gliomun yüksek dereceli alanlarına ait olması olasıdır ve örneklemede odaklanılması gereken başlıca alanlardır⁹. Bu çalışmada da rastlandığı gibi, frozen kesitlerdeki donma artefaktları doku değerlendirilmesini imkansız kılabilen sık yetersizlik nedenleridir³. Bu çalışmadaki tanısal yeterlilik oranları frozen için %80, smear için %91,3 oran bildirmiş önceki bir araştırmanın sonuçlarına yakındır²². Bu noktada smear yönteminin yeterlilik oranının frozen yönteminden daha yüksek olduğu söylenebilir. Nöropatolojik IOT'de yöntem seçiminde asıl belirleyici faktör deneyimdir. Tanısal doğruluk oranları karşılaştırıldığında, pek çok çalışmada

iki yöntem arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır^{26,27}. Bu çalışmada genel doğruluk, özgüllük ve duyarlılık oranları değerlendirildiğinde smear için genel doğruluk %80 (P;0,66-0,93), spesifite %70 (P;0,52-0,87) ve sensitivite %86 (P;0,70-1) bulunmuştur. Frozen için ise genel doğruluk %85,7 (P;0,71-0,99), spesifite %72,7 (P;0,54-0,90) ve sensitivite %93 (P;0,77-1) olarak saptanmıştır. Frozen ile elde edilen sonuçlar daha yüksek olmakla birlikte, iki yöntemin oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (P>0,05). Smear yönteminde daha az deneyime rağmen IOT'de iki yöntemin genel doğruluk oranları benzer bulunmuştur. İki yöntemin birlikte kullanılmasının genel doğruluk oranlarını arttırdığı gözlenmiştir. Frozen sonuçlarına smear yönteminin eklenmesiyle ise genel doğruluk %4,3; spesifite %11,17 ve sensitivite %3,5 oranlarında artmıştır.

Smear yöntemindeki deneyim eksikliği, hastanın yaşı ve lezyon lokalizasyonu dışındaki klinik ve radyolojik veriler bilinmeden değerlendirme yapılmış olması, bu çalışmada saptanmış genel doğruluk oranlarının literatürde çoğu kez %90'ın üzerinde raporlanmış değerlerle kıyaslandığında düşük olmasını açıklayabilir^{10,11,18,24}. Ancak mevcut yayınlarda bu çalışmanın bulgularına benzer şekilde %75-%85 arası doğruluk oranları da bildirilmektedir^{15,20}. Farklı yayınlarda intraoperatif sitolojik tanıya ait sensitivite değerleri %88,8-%99,3 ve spesifite değerleri %75-%100 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir^{22,24}. Belirtilen yayınlardaki sonuçlar ile kıyaslandığında bu çalışmadaki sensitivite ve spesifite sonuçları alt sınırlarda ya da daha düşüktür. Bu çalışmada primer beyin tümörlerinde spesifik tanı oranı sırasıyla smear için %58; frozen için %50,7'dir (Tablo 1). Bu değerler önceki araştırmalarda raporlanmış spesifik tanı oranlarına (smear için %74,5-%93,2; frozen için %76,6-%99,3) kıyasla düşüktür^{17,22}. Ancak, IOT'ye smear yönteminin eklenmesi spesifik tanı verme oranını %15,3 arttırmış ve iki yöntemin birlikte kullanımının spesifik tanı oranları üzerinde olumlu etkisi olmuştur. Bu çalışmada smear ile parafin kesitler arasındaki uyum (kappa:0,773; p=0,000) ve frozen ile parafin kesitler arasındaki uyum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (kappa:0,793; p=0,000). Mevcut literatürde de nöropatolojide acil IOT yöntemlerinden hangisinin daha üstün olduğu konusu açık değildir²⁷. SS lezyonlarının IOT'sinde sitoloji ya da frozen kesitlere öncelik veren araştırmacılar olduğu gibi; her iki yöntemin birlikte ya da birbirinin tamamlayıcısı olarak kullanılmasını öneren yayınlar mevcuttur^{9,15-17,22,23}.

Sonuç

Bu çalışmada tanısal doğruluk, sensitivite ve spesifisite açısından smear ve frozen yöntemleri arasında fark bulunmayışı, nöropatolojik IOT'de sitolojinin tek başına kullanılabilmesine işaret etmektedir. Cerrahi ile zor ulaşılabilir lezyonlardan stereotaktik biopsi ile alınan dokuların azlığı, tümör tanı ve derecelendirmelerinin giderek daha fazla moleküler teknikler içermesi, bu tetkikler ve İHK için yeterli doku bırakma ihtiyacını ve doku koruyucu sitolojik yöntemlerin önemini arttırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Philip SA, Bai EL, Padmaja GJV, Kumari S. Analysis of intraoperative squash cytology of central nervous system lesions and its correlation with immunohistopathology and radiology. *J Cytol.* 2023;40(1):1-4.
2. Eisenhardt L, Cushing H. Diagnosis of intracranial tumors by supravital technique. *Am J Pathol.* 6: 541-552, 1930.
3. Folkerth RD. Smears and frozen sections in the intraoperative diagnosis of central nervous system lesions. *Neurosurg Clin N Am.* 1994;5(1):1-18.
4. Yachnis AT. Intraoperative consultation for nervous system lesions. *Semin Diagn Pathol.* 2002;19(4):192-206.
5. Cakır E, Oran G, Yüksek GE, Ding C, Tihan T. Intraoperative consultations of central nervous system tumors: a review for practicing pathologists and testing of an algorithmic approach. *Turk Patoloji Derg.* 2019;35:173-184.
6. Fujita H, Tajiri T, Machida T, et al. Intraoperative squash cytology provides a qualitative intraoperative diagnosis for cases in which frozen section yields a diagnosis of “equivocal brain tumor”. *Cytopathology.* 2020;31(2):106-114.
7. Lacruz SR, Catalina-Fernandez I, Bardales RH, Pimentel J, Lopez-Presa D, Saenz-Santamaria J. Intraoperative consultation on pediatric central nervous system tumors by squash cytology. *Cancer Cytopathol.* 2015;123(6):331-46.
8. Maity P, Sengupta M, Jain K, et al. Utility of intraoperative squash cytology in diagnosis of pediatric central nervous system lesions. *Diagn Cytopathol.* 2019;47(5):428-433.
9. Lee HS, Tihan T. The basics of intraoperative diagnosis in neuropathology. *Surg Pathol Clin.* 2015;8(1):27-47.
10. Krishnani N, Kumari N, Behari S, Rana C, Gupta P. Intraoperative squash cytology: accuracy and impact on immediate surgical management of central nervous system tumours. *Cytopathology.* 2012;23(5):308-14.
11. Jindal A, Diwan H, Kaur K, Sinha VD. Intraoperative squash smear in central nervous system tumors and its correlation with histopathology: 1 year study at a tertiary care centre. *J Neurosci Rural Pract.* 2017;8(2):221-224.
12. Çolakoğlu N, Canda MS, Canda T. Merkezi sinir sistemi tümörlerinin intraoperatif tanısında imprint yönteminin önemi. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi.* 2003;9(1-2):1-10.
13. Ironside JW. Update on central nervous system cytopathology. II. Brain smear technique. *J Clin Pathol.* 1994;47(8):683-8.
14. Scucchi LF, DiStefano D, Cosentino L, Vecchione A. Value of cytology as an adjunctive intraoperative diagnostic method. An audit of 2,250 consecutive cases. *Acta Cytol.* 1997;41(5):1489-96.
15. Sharma S, Deb P. Intraoperative neurocytology of primary central nervous system neoplasia: A simplified and practical diagnostic approach. *J Cytol.* 2011;28(4):147-58.

16. Savargaonkar P, Farmer PM. Utility of intra-operative consultations for the diagnosis of central nervous system lesions. *Ann Clin Lab Sci.* 2001;31(2):133-9.
17. Reyes MG, Homsı MF, McDonald LW, Glick RP. Imprints, smears, and frozen sections of brain tumors. *Neurosurgery.* 1991;29(4):575-9.
18. Patil SS, Kudrimoti JK, Agarwal RD, Jadhav MV, Chuge A. Utility of squash smear cytology in intraoperative diagnosis of central nervous system tumors. *Journal of Cytology.* 2016;33(4):205-209.
19. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central Nervous System Tumors. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 5th ed., Vol.6, 2021.
20. Goel D, Sundaram C, Paul TR, et al. Intraoperative cytology (squash smear) in neurosurgical practice-pitfalls in diagnosis experience based on 3057 samples from a single institution. *Cytopathology.* 2007;18(5):300-8.
21. Torres LF, Collaco LM. Smear technique for the intraoperative examination of nervous system lesions. *Acta Cytol.* 1993;37(1):34-9.
22. Atılmış ÜÜ, Aker FV, Güneş P, Peker Ö. Santral sinir sistemi tümörlerinin intraoperatif acil tanısında sitolojinin tanı değeri. *The Turkish Journal of Path.* 2001;17(3-4):67-71.
23. Mitra M, Kumar M, Sharma V, Mukhopadhyay D. Squash Preparation: A reliable diagnostic tool in the intraoperative diagnosis of central nervous system tumors. *J Cytol.* 2010;27(3):81-85.
24. Hamasaki M, Chang KHF, Nabeshima K, Tauchi-Nishi PS. Intraoperative squash and touch preparation cytology of brain lesions stained with H+E and Diff-Quik™: A 20-year retrospective analysis and comparative literature review. *Acta Cytologica.* 2018;62:44-53.
25. Collaco LM, Tani E, Lindblom I, Skoog L. Stereotactic biopsy and cytologic diagnosis of solid and cystic intracranial lesions. *Cytopathology.* 2003;14(3):131-5.
26. Liu Y, Silverman JF, Sturgis CD, Brown HG, Dabbs DJ, Raab SS. Utility of intraoperative consultation touch preparations. *Diagn Cytopathol.* 2002;26(5):329-33.
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;42(5):1149-54.