

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**2000-2006 YILLARI ARASINDA
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI'NDA
DEĞERLENDİRİLEN “FROZEN SECTION” OLGULARININ
DÖKÜMÜ**

Dr. Birgül AYDOĞAN

**PATOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Nilgün KAPUCUOĞLU**

2008-İSPARTA

KABUL VE ONAY

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi

Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığı

Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Uzmanlık Tez Savunma Tarihi: 18/08/2008

Tez Danışmanı: Doç. Dr. F. Nilgün KAPUCUOĞLU SDÜ

Üye : Doç. Dr. Sema BİRCAN SDÜ

Üye : Doç. Dr. Nermin KARAHAN SDÜ

Üye : Doç. Dr. Erol EROĞLU SDÜ

Üye : Yrd. Doç. Dr. İ. Metin ÇİRİŞ SDÜ

ONAY: Bu uzmanlık tezi, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulu Kararıyla Kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Patoloji uzmanlığı eğitimimin başlamasından bitimine kadar ve bu tezin tüm aşamalarında bana destek veren anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım Doç. Dr Nilgün Kapucuoğlu' na, hocalarım Doç. Dr. Sema Bircan, Doç. Dr. Nermin Karahan, Yrd. Doç. Dr. Metin Çiriş ile araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve patoloji bölümünün tüm personeline, zorlu uzmanlık eğitimim sırasında bana destek veren eşim Dr Nezh Aydoğan ve bu günlere ulaşmamda büyük emeği olan annem Öznur Özşimşek ve babam Cemil Özşimşek' e sevgi ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
Şekiller Dizini	v
Çizelgeler Dizini	vi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİ	3
2.1 Frozen Section Tanımı ve Endikasyonları	5
2.2. Kontrendikasyonlar	8
2.3. Sınırlamaları	8
2.4. Riskleri	9
2.4.1. Yanlış Tanı	9
2.4.2. İmplantasyon Riski	10
2.5. Frozen Section Yönteminin Sistemlere Göre Endikasyon ve Sınırlamaları	10
2.5.1. Kadın Genital Sistemi	10
2.5.2. Tiroid	12
2.5.3. Gastrointestinal Trakt	13
2.5.4. Karaciğer, Safra Kesesi ve Pankreas	15
2.5.5. Lenf Nodları	16
2.5.6. Santral Sinir Sistemi	17
2.5.7. Meme	17
2.5.8. Paratiroid	18
2.5.9. Deri	19
2.5.10. Üriner Sistem	19

2.5.11. Yumuşak Doku ve Kemik	19
2.5.12. Akciğer	20
2.5.13. Surrenal	20
2.5.14. Omentum ve Periton	20
3. MATERYAL VE METOD	21
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	34
ÖZET	49
SUMMARY	51
KAYNAKLAR	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1a. Tiroid papiller karsinom(folliküler varyant), frozen kesitlerinde papiller karsinom	26
Şekil 1b. Tiroid papiller karsinom(folliküler varyant), frozen artıklarının parafin kesitlerinde de papiller karsinom	26
Şekil 1c. Tiroid papiller karsinom(folliküler varyant), frozen sectiondan sonra gönderilen materyalden alınan örneklerde papiller karsinom	27
Şekil 2. Frozen sectionda yanlış negatif değerlendirilen, barsak serozasından alınan örneklerde adenokarsinom alanları	28

ÇİZELGELER DİZİNİ

Tablo 1. 869 frozen section materyalinin sistemlere ve frozen section cevabına göre dağılımı, spesifite ve sensitivitesi.	23
Tablo 2. Yıllara göre materyal sayısı, tanısı ertelenen, yanlış (+) ve yanlış (-) tanı verilen olgu sayısı	24
Tablo 3. Yanlış negatif sonuçların yıllara ve sistemlere göre dağılımı	24
Tablo 4. Kadın genital sisteminden gönderilen materyalin lokalizasyona ve frozen section cevabına göre dağılımı	25
Tablo 5. GİT(*)'dan gönderilen materyalin lokalizasyona, frozen section cevaplarına ve istenme sebeplerine göre dağılımı	28
Tablo 6. Karaciğer, pankreas ve safra kesesi materyallerinin dağılımı frozen section da verilen cevaplar, doğruluk oranı, spesifite ve sensitivesi	29
Tablo 7. Boyundan gönderilen materyallerin lokalizasyona, frozen section cevaplarına ve istenme sebeplerine göre dağılımı	30
Tablo 8. Santral sinir sisteminden gönderilen materyallerin lokalizasyona göre dağılımı	31
Tablo 9. Memeden gönderilen materyalin istenme sebeplerine göre dağılımı	31
Tablo 10. Paratroidten gönderilen materyallerin istenme sebeplerine göre dağılımı	31
Tablo 11. Deriden gönderilen materyalin istenme sebeplerine göre dağılımı	32
Tablo 12. Üriner sistemden gönderilen materyalin lokalizasyon ve istenme sebeplerine göre dağılımı	32
Tablo 13. Yanlış (-) sonuçların sistemlere ve hata sebeplerine göre dağılımı	33

1.GİRİŞ

19. yüzyılın sonlarına doğru, mikroskopi ve histoteknikteki gelişmeler, bir patoloğun mikroskopik morfolojik görüntüleri, ilgili ve potansiyel olarak işe yarayacak klinik bilgiye dönüştürmesinin yolunu açtı (1, 2). Bu ilerlemelere paralel olarak, cerrahi yöntemlerde de gelişmeler oldu. Cerrahi tekniğin gelişmesi, uygun anestezi geliştirilmesi, hemostazisin iyileştirilmesi ve enfeksiyon kontrolü, modern cerrahinin oluşmasını sağlamıştır (1, 2). Cerrahlar karmaşık cerrahi prosedürlerle uğraştıkça, ameliyat sırasında bulunan bir büyümenin iyi huylu mu, kötü huylu mu olduğunu bulaşıcı olup olmadığını tespit etmek istediler (3). Kötü huylu bir büyüme bulunduğu, bu bölge tipik olarak ameliyat edilemez ve hasta kısa sürede ölürdü. Bu nedenle, cerrahlar taze dokunun, mikroskopik incelemesinin intraoperatif teşhis amaçlı kullanılıp kullanılmayacağını ve dolayısıyla cerrahi prosedürü etkileyip etkileyemeyeceğini araştırdılar (3).

Carl Ruge 1870 yılında, ilk kez cerrahi biyopsiyi gerekli ve önemli bir tanı yöntemi olarak sunmuştur. Zamanla, malignite şüphesi olan tümörlerde, operasyondan önce mikroskopik tanı gerekliliği kabul edilmiştir (4).

Frozen section, cerrahi işlem sürerken alınan doku örneklerinde hızlı tanı koyulmasını sağlayan bir tekniktir(5). Frozen section'ın yaygınlaşması genel tıp hizmetinin kalitesini yükseltmiştir. Bir patoloğun kılavuzluğunda, histopatolojik tanı doğrultusunda çalışmak gereği anlaşılmış, taze doku tanısının bir intraoperatif konsültasyon olduğunun altı çizilmiş, bu teknik hastaneler için standart olmuştur (6).

Literatürde frozen section tekniğinin, endikasyonları, güvenilirliği, sınırlamaları ve riskleri çeşitli çalışmalarda tartışılmıştır. Kurumlarda, her yıl yapılan frozen sectionların yeniden değerlendirilerek hata oranının ve hata nedenlerinin belirlenerek kalite kontrolü yapılmasının gerekliliği de sıkça vurgulanmaktadır (7, 8, 9, 10, 11).

Bu çalışmada Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2000-2006 yılları arasındaki altı yıllık frozen section materyali parafin kesitlerle birlikte değerlendirilmiş, doğruluk oranı, sınırlamaları, endikasyonları, hata

nedenleri ve yararlılığını literatürle karşılaştırarak tartışmak amaçlanmıştır. Bu çalışma bölümümüzde kalite kontrol çalışmalarına öncülük edecektir.

2.GENEL BİLGİ

Dokuların mikroskopik inceleme için sertleştirilerek kesit hazırlanması 1840'lardan beri histologlar ve botanikçiler tarafından kullanılmıştır. Tanı için bu yöntemi ilk kullanan Hollanda' da De Riemer (1818) olmuştur (6). Anatomist Pieter De Riemer soğuk tuzlu su solüsyonu kullanarak dokuları kesit almak üzere sertleştirdi, ancak dondurma metodunun kesit almak için dokuları sertleştirmek üzere kullanılabilirliğinin araştırılması yaklaşık 70 yıl sonra olmuştur (3).

Teşhis amacıyla dokuların dondurulmasının ilk kayıtlı klinik kullanımı Glasgow Western Infirmary' de 1882 yılında biyopsi ve otopsi materyallerinde olmuştur, fakat bu dondurulmuş dokular intraoperatif teşhis için kullanılmamıştır. Takip eden 20 yıl boyunca frozen section, intraoperatif teşhis için denenmiş ve tekniğin bazı başarılı ve başarısız tarifleri olmuştur (3). John C. Warren 1889'da bir ameliyatta deri biyopsisinin çok detaylı olmayan bir incelemesini yapmıştır. James H. Wright 1895' de dondurma yapılmadan önce formalin içerisinde birkaç dakika kaynatılmış dokular için yeni bir teknik tanımlamıştır (12). John Hopkins Hastanesinde, 1891' de tıp doktoru William Welch, William Halstead tarafından gerçekleştirilen cerrahi bir operasyon sırasında meme dokusunu incelemek için karbondioksit ile dokunun dondurulduğu mikrotom kullanmıştır. Ne yazık ki, Welch'in frozen section'ı yapması ve yorumlaması çok uzun sürmüştür ve Halstead patolojik sonuçları öğrenmeden ameliyatı tamamlamıştır (3, 13).

Atlantik okyanusunun her iki yakasında, 1895'de, frozen section tekniğini detaylı olarak anlatan birçok yayın yapılmaya başlamıştır. Yine Johns Hopkins'te, tıp doktoru Thomas Cullen, frozen section tekniğini, taze dokuların formalin içinde fikse edildiğini tarif ederek anlatan ilk yazılı yayına sahip olmakla ünlenmiştir. Diğer birçok kurumda, frozen kesit tekniği teması çevresinde sayısız varyasyon yapılmış ve birkaç yazar –haklı veya haksız– bunu icat ettiğini iddia etmiştir (3).

Almanya'da, 1896'da Herique Plenge ve Ludwig Pick benzer teknikleri yayınlamışlar ve Plenge tekniğin kendi buluşu olduğunu savunmuştur. Kesin olarak buluşu kimin yaptığı konusunda değişik görüşler olmasına rağmen, ne yazık ki hiç

biri “frozen section” tekniğini bulan kişi olarak hatırlanmamaktadır ve bu önemli buluş Mayo Klinikden Louis Wilson’a atfedilmiştir (2).

Frozen section’ın gelişmesinde asıl rolü, tıp doktoru kardeşler, William Mayo ve Charles Mayo oynamışlardır. Bir seferinde Dr. William Mayo’nun “hasta hala masadayken siz patologların biz cerrahlara büyümenin kanser olup olmadığını söyleyebilecek bir yol bulmanızı dilerdim” dediği kaydedilmiştir (3).

Dr. Wilson , ameliyat sırasında alınan dokuların değerlendirilmesi için bir tekniğin ve kesim ve boyama için yeni metodların geliştirilmesi gerektiğini görmüştür. Çocukluğundan kalma bir botanik tutkusu ve daha önceki lise biyoloji öğretmenliği tecrübesi ile Dr. Wilson bir keşif yapmaya koyuldu. Çeşitli preparatları boyamak için metilen mavisi ve sentetik bir anilin boyası kullandı. Dokuyu kesmek için değişik teknikler denedi ve örneği yaşlı sünger doku katmanları arasına yerleştirerek bir jilet yardımıyla eliyle kesebildiğini fark etti (3). Dokuları dondurmak için, sadece soğuk Ocak ayı havasını (-29°C) kullandı; dondurmak için dokuları birkaç dakikalığına pencerenin dışına yerleştirdi (3). Kesilenler daha sonra metilen mavisi boyasının içine daldırılıyor, tuzlu solüsyonla yıkıyor ve glukoz karışımı kullanarak cam lamalar üzerine yerleştiriliyordu. Bu ilk çabaların sonuçları, diğerlerinin geleneksel olarak fikse edilmiş örneklerinde görülmeye alışılmış soluk kahverengi ve pembelerdense; kırmızı, mor ve mavilerden oluşan görüntüler yaratıyordu (3). Sonraki birkaç hafta, ameliyatta alınmış çok çeşitli örnekleri çalıştı ve farklı histopatolojik görüntülerin bu yeni boya ile nasıl görüldüğünü tanımladı hale geldi. Dahası, frozen section gözlemlerini geleneksel metodlarla hazırlanmış doku kesitleriyle karşılaştırdı (3). Sonraları, dondurma, kesme ve boyama prosedürlerinin her aşamasını standart hale getirdi (3). Spencer otomatik dondurma mikrotomunu bir karbondioksit eklentisi ile dondurmada ve kesit almada kullandı (3). Nisan 1905’te, Dr. Wilson bu prosedürü artık içine sindirmişti ve cerraha 5 dakika içinde, çoğunlukla da 2 dakika kadar az bir sürede teşhisini bildirebiliyordu. Dr. Wilson, hala bazı modifikasyonlar ile Mayo Klinik’te kullanılan, ideal metodolojiyi bulana kadar çeşitli teknikler denedi. Bu frozen kesit tekniğinin ilk tanımı olmasa da doktor, hakettiği şekilde, ilk güvenilir intraoperatif frozen section tekniğinin geliştirilmesi ile ünlenmiştir (13). Ancak, aynı zamanda, diğer teknikleri geliştiren önceki araştırmacılara atıfta bulunmadığı için eleştirilmiştir (2, 14).

Takip eden yıllarda, frozen kesit, cerrahide hızlı ve doğru teşhis için çok değerli bir araç haline geldi ve cerrahın daha karmaşık prosedürlere teşebbüs etmesine olanak sağladı.

Cerrahlar ve jinekologlar patoloğun teşhisteki rolüne alışıp bu rolü kabullenince, biyopsinin kullanımındaki ve güvenilirliğindeki artış, frozen section kullanımı ile hızlanmıştır. Sonunda, frozen section zamanla patoloğun klinik bir teşhisçi ve danışman olarak tanınmasını sağlamıştır (3).

Malign Hastalıkların Tedavisi Komitesi, 1930 yılında bir yönetmelik yayınladı. Bu yönetmelik genel hastanelerdeki kanser kliniklerinde tümör patolojisi konusunda eğitilmiş bir patoloğun ve “frozen section” tekniği de dahil olmak üzere patoloji laboratuvar servisinin bulunmasını şart koşuyordu (2). Bir süre sonra kriyostatın da geliştirilmesi (1959) ile kolay, ince ve güvenilir kesitler elde edildikten sonrada yaygın olarak benimsenip, kullanılmaya başlandı (15, 16, 17).

2.1 Frozen Section Tanımı ve Endikasyonları

Frozen section, cerahi işlem sürerken alınan doku örneklerinde hızlı tanı koyulmasını sağlayan bir tekniktir (5). Konuşma dilinde “frozen section” olarak anılan prosedür, patoloğun çalışmaları kapsamında uyguladığı en önemli ve zor prosedürdür. Bu prosedür; tecrübe, klinik tıp ve patoloji bilgisi, iyi bir muhakeme, aşırıya kaçmayan tutucu yaklaşım ve yöntemin kısıtlılıkları, eksiklikleri konusunda hassas bir farkındalık gerektirir (18).

Frozen section’ın amacı bazen ameliyathanedeki dram ve gerginlik içinde kaybolur. Lauren V. Ackerman’ın 1859’da söylediği gibi ” frozen section’ ın bir amacı vardır, tedaviye yön vermek” tir (19). Gerçek histolojik teşhis daha tercih edilir olsa da, bir çok durumda eldeki lezyonun malign bir tümör mü yoksa non-neoplastik bir lezyon mu olduğunu bilmek yeterlidir çünkü ana tedaviye yönelik kararlar bu kaba teşhislere dayanarak yapılabilir (17).

Ne yazık ki, bazı cerrahlar, zaman alıcı, pahalı ve bazen stresli olan bu prosedürü, meraklarını gidermek, normal anatomik yapıları tanımaktaki yetersizliklerini telafi etmek veya hasta yakınlarına hemen sonuçları bildirme isteği gibi yanlış amaçlarla kullanmaktadırlar (18).

Cerrah ya da hastanın edineceği olası faydayı göremeyen meşgul patolog için frozen kesit isteği, bazen, bir anlamda sinir bozucu olabilir (20). Ackerman ve

Ramirez “patoloğun, cerrahın entellektüel merakını tatmin edecek veya hastanede bir patolog olduğunu kanıtlayacak bir teknisyen olarak görülmesinden yana” olmadıklarını belirtmişlerdir (17).

Cerrahın “frozen section”a ihtiyaç olup olmadığına karar vermesi için kendine sorması gereken çok basit bir soru vardır: Frozen section incelemesinin sonucu herhangi bir şekilde cerrahi prosedürü etkileyecek mi? Eğer cevap hayırsa, prosedür gereksizdir (18).

Frozen section, endikasyonları şöyledir;

1. Lezyonun önceden tanısı olmadığı zaman hızlı tanı koymak (19, 21)
2. Lokal olarak gelişen hastalığın yayılımının uzanımını ve lokal rezeksiyon alanını saptamak (19, 20)
3. Operasyon esnasında şüpheli bulguları değerlendirmek (19, 21)
4. Bilinen malign lezyonların rezeksiyon sınırlarını saptamak (18, 19, 21)
5. Çıkarılan dokuların tanı için yeterliliğini saptamak (18, 19, 21)
6. Cerrahi işlem öncesinde kesin teşhisi doğrulamak (ör: Memede ince iğne aspirasyon biyopsisini takiben) (21)
7. Dokuları tanımak (ör. vagus siniri, üreter, vs.) (21)
8. Özel koşullar altında uygun şekilde işlemek için taze doku elde etmek (ör: kolonun anjiodisplazisine vasküler enjeksiyon çalışmaları) (21)
9. İkincil incelemeler için taze doku elde etmek. Örneğin, hücre belirteç çalışmaları, DNA çalışmaları, karyotip çıkarma ve östrojen ve progesteron reseptör durumu (teknolojideki gelişmeler sayesinde bu tekniklerin bazıları parafine gömülmüş materyal ile de yapılabilmektedir) (19,21).

“Frozen section” çalışmanın uygun olmadığı durumlar da vardır:

1. Bir kısım klinisyenlerin sadece merakları veya hastanın aile öyküsü (19)
2. Yapısal olarak fragil lezyonlar ya da yalnızca küçük miktarda tanısal materyal, frozen section artefaktı ile geriye dönüşsüz olarak morfolojik bulguları hasar görebilen dokular (ör: kolonik polipler) (19)
3. Boyutları 1 cm’den küçük meme lezyonları (22, 23, 24)
4. Frozen section esnasında sınırlı örnekleme ile hatalı sonuç verilebilecek lezyonlar (Ör: Folliküler tiroid karsinomunda kapsüller ve vasküler invazyon) (19).

Bu teknikden maksimum faydayı elde etmek için ilk adım her zaman olması gerektiği gibi patolog ve cerrah arasında iyi bir iletişim sağlamaktır (20, 25). Görevi etkin bir şekilde yerine getirebilmesi için patoloğa hastanın klinik geçmişi hakkında detaylı bilgi verilmelidir. İdeal olarak cerrah ve patolog vakayı önceden tartışmalıdırlar (18). Patolog frozen section yapmadan önce, tüm klinik veriler elinde olmalıdır. Frozen section patoloğun tüm klinik veriler elinde olmadığı halde teşhisi yapabilecek mi diye bakılan bir oyun değildir. Bu teşhis, ameliyat masasında yatan canlı bir hasta için önemli bir karardır. Bazen hasta başka kurumlarda daha önce cerrahi operasyon geçirmiş olabilir ve bu veriler de önceden edinilmeli ve patolog tarafından incelenmelidir. Patolog ameliyathaneye girmeli ve lezyona yerinde bakmalı ve bazen biyopsinin nereden alınması gerektiği konusunda öneri getirebilmelidir (17).

Frozen section gerekliliğine karar verecek olan patologdur (26) ve cerrahla patalog arasındaki iletişim gereksiz endikasyonları önler ve metodu gerçek kullanım alanına sokar (27, 28).

Cerrah ve patolog frozen sectionda bazı sorumlulukları benimsemelidir (8). Cerrah yeterli klinik bilgi vermenin yanısıra, lezyonu temsil eden biyopsi almalı ve metodun sınırlamalarından haberdar olmalıdır (29). Patoloğu şüpheli bir durumda tanı vermeye zorlamamalı, bu durumu anlayışla karşılamalı ve patoloğun frozen section yapmayı uygun olmayan durumlarda reddetmesini kabul etmelidir (30).

Patolog da frozen section yönteminin kısıtlılıklarını ve yanıltıcı noktalarını iyi bilmelidir. Cerraha karar veremediği durumlarda açıkça söyleyebilmelidir. Özellikle yanlış pozitif sonuç vermekten kaçınmalı, konservatif davranmalıdır (26).

Patoloğun teşhis becerisini, önemli bilgileri kendine saklayarak test etmeye kalkan cerrah sorumsuz ve profesyonelliğe aykırı davranıyor ve hastanın iyiliğini riske atarak tehlikeli bir oyun oynuyor demektir. Teşhis sezgisinin zayıf olduğu zannedileceğinden korkarak daha fazla klinik bilgi istemekten çekinen patolog da aynı derece de sorumsuz davranmaktadır. Cerrahlar ve patologlar arasında, açık bir iletişim ve karşılıklı güven dolu ortam sağlanması hastanın mümkün olan en iyi patolojik teşhisten faydalanmasını güvence altına alacaktır (31).

2.2. Kontrendikasyonlar

Frozen section incelemesinin uygulanmasındaki temel kontrendikasyon, tümörün implante edilmesidir. Bir süredir, örneğin, operasyonda kesilen tiroid karsinomunun boyun dokularına implante olabileceği bilinmektedir. Son yıllardaki araştırmalar, implantasyonun bir olasılık değil birçok koşulda bir gerçek olduğunu daha fazla ortaya koymaktadır. Bunun anlamı, frozen section teşhisinin olası faydaları cerrah tarafından dikkatlice kanserin implantasyon riskine karşın tartılmalıdır (32, 33).

Frozen kesitteki ikinci kontrendikasyon ise sınırlı miktardaki patolojik materyaldir. Uygun olduğu durumlarda, frozen section'ı istenen tüm örneklerin ikiye bölünerek bir parçasının frozen sectionda kullanılması, diğer parçasının ise parafin için saklanması öneren patologlar vardır. Ancak bazen, doku miktarı sadece bunu yapmak için bile çok küçük olabilir. Bu durumda, frozen section ancak hızlı bir teşhisin önemi, parafin kesit teşhisinin kaybedilmesi ya da zorlaştırılması riskine değer ise frozen section'ı tercih edilir (20).

Şunu vurgulamak gerekir ki, bunlar kesin kontrendikasyonlar değildir. Fakat, olası kanser implantasyonu riski veya hem frozen hem parafin kesitleri yapmak için çok küçük biyopsi örnekleri olduğu durumlarda, frozen section teşhisinin faydalarını dikkatlice değerlendirmek gereklidir. Frozen kesit talep eden cerrahın malignite teşhisi konduğu durumda kesin tedavi ile devam etmesi gerekir (20).

2.3. Sınırlamaları

Frozen section bir takım sınırlamaları olan bir yöntemdir. Bu yöntemin temel problemleri arasında:

1. Standart parafin kesitlere oranla düşük histopatolojik ayrıntı izlenir (34). Dondurma prosedürüne, doku veya boyama metodolojisine bağlı gelişen teknik problemler, intraoperatif teşhisi engelleyebilir (22). Doku dehidrate olmadığı için hücre ayrıntıları, fikse edilen dokular kadar net değildir ve kesitler daha kalındır (20). Frozen' da nükleer detayın ve sitolojik özelliklerin görülmesi zordur (35, 36). Dondurma işlemi kendi başına da dokuya zarar verebilir ve yorumda hatalara da sebep olabilir (34). Yine aynı şekilde frozen section'dan artan dokuların parafin kesitleri de dokunun dondurulup çözülmesinden dolayı ideal değildir ve birtakım artefaktlar taşır.

2. Hızlı yorum gereksinimi nedeniyle, zaman sıkıntısı da frozen section doğruluğunu olumsuz yönde etkileyebilir. Parafin tekniğindeki kadar çok sayıda örnek ve kesit alınmaz. Örnekleme birçok vakada birkaç kesitle sınırlıdır ve patoloğun da yorumlamak için çok kısıtlı bir zamanı vardır. Bunun aksine, nihai tanı için yapılan parafin kesitler için tüm spesimenden çok sayıda örnekleme yapma avantajı vardır ve bu mikroskopik malign odakların dahi örneklenip, tanı konması olasılığını arttırır (20, 28, 34, 35, 36).
3. Taze dokuya oryante olmak formalinle tespit edilmiş materyalden daha zordur (35, 36, 37).
4. Hasta hakkında klinik bilgi çoğu zaman elde edilemez (28).
5. Patolog için stresli bir ortamdır. Patoloğun vereceği acil bir karar önemli bir dokunun yok oluşuna ya da bir hayatın kaybına sebep olabilir (28).
6. Parafin kesitlerde bile karar verirken zorlanılacak lezyonlar vardır. Bazı lezyonlar frozen section tekniği için uygun değildir. Bunlar: Lenf nodlarının primer neoplazileri (38, 39, 40, 41); yumuşak dokunun primer tümörleri (20, 38, 39); memenin intraduktal papillomu (30, 39); infiltrasyon göstermeyen malign tümörler (30, 41); kolon ve rektumun papiller tümörleridir (30, 41).

2.4. Riskleri

2.4.1. Yanlış Tanı

Yanlış negatif sonuçlar hastanın yetersiz opere edilmesine, yanlış pozitif sonuçlar ise gereksiz radikal girişimlere sebep olabilir (34, 42). Burada patoloğun tekniğin sınırlarından haberdar olması, özellikle belli organların belli lezyonlarında kesin sonuç vermektan kaçınması ve konservatif davranması önemlidir.

Frozen section hataları hakkında bazı genellemeler yapılabilir. Bu hatalar patoloğa tüm klinik verilerin sağlanması durumunda ve frozen kesit tekniği yüksek kalitede yapıldığında en aza indirilebilecektir (17).

“Frozen section”da hata nedenleri şunlardır:

1. Orijinal frozen kesitin yanlış yorumlanması
2. Makroskopik örnekleme hatası, dondurulan materyalde teşhis yapılabilecek dokunun olmaması, örneklenmemiş materyalde olmasıdır. Frozen kesit için seçilen dokunun kendisinde, bloğun daha derin kesitlerinde lezyonun olmadığı,

fakat frozen section için seçilmeyen diğer bloklarda tanısal lezyonun bulunduğu durumlardır.

3. Mikroskopik örnekleme hatası, frozen kesitte teşhis yapılabilecek dokunun olmaması; buna denk gelen parafin kesitte olmasıdır. Mikroskopik örnekleme hatası, lezyonun frozen section bloğunun parafin kesitinde görüldüğü ama frozen kesitin kendisinde görülmediği, frozen section işlemi sırasında yeterince derin kesit alınmadığı durumlarda meydana gelir.
4. Cerrahın örnekleme hatası
5. Tekniğe bağlı hatalar (katlanma, dokunun heterojen boyanması, azalmış sitolojik detay)
6. Klinik bilgi eksikliği
7. Sınırlı zaman
8. Yetersiz deneyim
9. Simultane patolojilerin varlığı (44)

2.4.2. İmplantasyon Riski

Frozen kesit teşhisinin olası faydaları cerrah tarafından kanserin implantasyon riskine karşı dikkatlice tartılmalıdır (32, 33).

2.5. Frozen Section Yönteminin Sistemlere Göre Endikasyon ve Sınırlamaları

2.5.1. Kadın Genital Sistemi

Vulva ve vajinadan hemen tüm intraoperatif konsültasyonlar, malign ya da premalign lezyonların değerlendirilmesi için, yapılmaktadır (44).

Uterus serviks, endometrium, tüm uterus adneksleri ile birlikte veya adneksiz frozen section istemi ile gönderilebilir (44).

Serviks, servikal karsinom açısından değerlendirilmektedir.

Servikal kon biyopsi, biyopsi sonrası histerektomi yapılacak karsinoma in situ ve high grade displazili hastalarda yapılmaktadır. Hastalığın uzanımı, invazyon olup olmadığı, derinliği, endoservikal tutulum olup olmadığı ve lateral sınırlar değerlendirilmektedir. Frozen sectionda displazi derecesinin değerlendirilmesi önerilmez, çünkü donma artefaktı nükleer boyutun değerlendirilmesini zorlaştırır, gereksiz histerektomilere sebep olabilir (45). Kon biyopsi spesmenlerinde invaziv karsinom saptama doğruluğu oldukça yüksek olmasına rağmen frozen section

prosedürünün bazı sınırlamaları vardır. Zaman kısıtlılığı sebebiyle blok sayısı ve kesiti sınırlıdır, fokal lezyonlar saptanmayabilir (44).

Lezyon uterin korpusta ise, genellikle endometrial malign neoplazm ve düz kas neoplazmı açısından değerlendirme yapılmaktadır. Bazı spesmenler yalnızca makroskopik konsültasyon olarak gönderilir, ancak frozen section istemlerinin çoğu serviks ya da korpusta invaziv karsinom varlığı ya da uzanımı olup olmadığını belirlemek ve pelvik lenf nodu durumunu metastaz açısından değerlendirmek amacıyla istenmektedir (44).

Endometriyumda frozen section genellikle 2 durumda kullanılır. Basit histerektomi öncesi, operasyonda küretaj yaparak benign hastalıkları desteklemek ve karsinoma varlığını ekarte etmek ya da bilinen endometrial karsinomanın yayılımını belirlemek (46).

Endometrial küretaj ve biyopsi, intraoperatif konsültasyonda nadiren gönderilir. Bununla birlikte bazen leiomyoma gibi benign hastalıklar sebebiyle histerektomi yapılmadan önce, malignensi varlığı değerlendirmek açısından frozen section istenmektedir. Atipili kompleks hiperplazi ile iyi diferansiye adenokarsinomanın frozen sectionda ayırımı zordur, tanının tüm küretaj spesmeninin örneklendiği kalıcı parafin kesitlere ertelenmesi mantıklıdır. Cerrahın merakı ve hastanın anksiyetesi frozen section için endikasyon değildir çünkü donma artefaktına bağlı yanlış yorumlama ve tanı için yeterli materyalin bloklama sırasında kayıp olma riski vardır (44).

Genellikle sonlandırıcı cerrahi tedaviden önce endometrial karsinoma tanısı küretaj ve biyopsi örnekleriyle yapılır. Bu nedenle, intraoperatif konsültasyon en sık yüksek riskli uterin hastalık özelliklerini taşıyan, artmış metastaz riski ve standart evrelendirmeden fayda görecektir hastaları belirlemede kullanılır. Amaç pelvik ya da paraaortik lenf nodu metastazı için yüksek riskli hastaları tespit etmektir. Yüksek riskli hastalık özellikleri, yüksek tümör grade'i, % 50'den fazla myometrial invazyon ve tümörün adneksleri ve endoserviksi tutmasıdır (46).

Myomektomi spesmenlerinin, bazen klinik olarak hızlı büyüme gibi şüpheli durumlarda veya infertilite korunması gibi histerektomiden kaçınılması gereken durumlarda frozen section ile değerlendirilmesi istenebilir. Leiomyomlar en sık görülen uterin tümörlerdir, histerektomi spesmenlerinin %75'inde vardır. Frozen

section ile sellüler düz kas neoplazmlarını değerlendirmek zordur. Potansiyel agresif davranışı belirlemek ve kesin tanı için, mitoz sayısı sıklıkla gereklidir. Artefaktlar ve apoptozis mitotik figürlerle karışabilir. Benign düz kas tümörleri, mitotik aktif olabilir ve belirgin atipi ve/veya koagülasyon nekrozu yoksa leiomyomanın leiomyosarkomadan ayrımı zordur. Gönderilen materyal makroskopik olarak değerlendirilir. Makroskopik olarak seri kesitlerle nekroz, hemoraji, miksoid dejenerasyon, infakt alanının varlığı, benign leiomyomalarda görülen karakteristik girdapsı yapının kayıp olduğu alan olup olmadığı değerlendirilir. Doğru mitoz sayımı, diğer histolojik parametrelerin değerlendirilmesi ve çok sayıda örnek alınması açısından kesin tanı sıklıkla parafin kesitlere ertelenir (44).

Over kitlelerinde iki durumda genellikle frozen section değerlendirmesi istenir. Radikal cerrahi öncesi malign ya da borderline düşünülen over kitlelerinin histolojik olarak doğrulanması ve benign olarak düşünülen olgularda sıklıkla laporoskopik cerrahi sırasında malignensiyi dışlamak için yapılır (46).

Over kaynaklı kitlelerde, radyolojik yöntemler, tümör markır seviyesi gibi yöntemlerle preoperatif değerlendirme yapılmaktadır. Ancak, bu yöntemlerin malignitenin preoperatif tanınmasında sensitivite ve spesifitesi sınırlıdır (47, 48). Bu nedenle over kitlelerinin cerrahisi sırasında sıklıkla frozen section ile değerlendirme istenmektedir (46).

Borderline tümörlerin frozen sectionda, sensitivitesi sınırlıdır, özellikle müsinöz borderline tümörlerin büyük boyutu ve heterojen histolojisi sebebiyle frozen sectionda tanı hatası sürpriz değildir (46).

Malignensiyi dışlamak için kitlenin her cm'si başına en az 1 kesit örneklenmelidir (49, 50, 51, 52). Frozen sectiondaki sınırlı zaman sebebiyle bu imkansızdır.

Over lezyonlarında en sık yapılan hatalardan biri primer over kaynaklı neoplazmlarla, metastatik tümörlerin karıştırılmasıdır. Bu sebeple, hastanın diğer bilinen malignensileri, önceki ilgili biyopsileri gibi, klinik bilgilerin patoloğa iletilmesi intraoperatif bulgular kadar önemlidir (46).

2.5.2. Tiroid

Bazı patologlar frozen section uygulamalarının sadece iğne biyopsisi sonucunda teşhis konulamadığında, ameliyat esnasında daha önceden farkedilmemiş

bir nodül bulunduğunda veya servikal lenf nodu metastazı olup olmadığını belirlemek için yararlı olacağına dikkat çekmektedirler (53).

Sitoloji frozen kesitin rolünü giderek azaltsa da, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) folliküler adenomu karsinomdan ayıramaz ve bu nedenle bu vakalarda ameliyatın şeklinin belirlenmesine yol gösterici olamaz. Frozen sectionda adenomların iyi diferansiye folliküler karsinomdan ayırımı sınırlıdır (53).

İlk aspirasyon sitolojisi değerlendirmeye yeter olmayan veya malignitesi belirlenemeyen nodüller, “frozen section”a gönderilmelidirler. Frozen section ile ilgili diğer endikasyonlar ameliyatta bulunan ve daha önce biyopsisi yapılmamış tiroid nodülleri ve cerrahi sınırın durumunu değerlendirmektir. Medüller karsinom olma riski taşıyan lezyonlarda, tanı, tiroidektomi ve olası lenf nodu bilateral anterior bölgesi diseksiyonu tamamlanmadan doğrulanmalıdır (53).

İğne biyopsisinin ya da frozen sectionın daha üstün olduğunu belirleme görevi ikisinin de amaçlarının farklı olduğunun bilinmesini gerektirir. İğne biyopsisi, hastaları 2 gruba ayırır: cerrahi müdahaleye uygun olanlar ve ilaç ile tedavi edilebilecek olanlar (53). Bu kararın alınması süreci, yüksek bir duyarlılık gerektirir ve bu, İİAB ile sağlanır. Frozen section ise, ameliyatın sınırlarını belirler ve tam da burada, ameliyatın gidişatının sınırlandırılmasında, duyarlılık çok önemlidir (53). Tanımlanan rolleri göz ardı edilse de, iğne biyopsisi ile güvenilir teşhis konmuş vakalarda frozen kesitin önemi konusunda tartışma vardır, bunun sonucu olarak, tiroid nodülü olan hastalara değişik kurumlarda farklı yaklaşılmaktadır. Öte yandan, kural değişmez: frozen kesit uygulanabilir bir yöntemdir ve cerrahi müdahale prosedürlerinde değişikliğe neden olabileceği hastalarda yardımcıdır (53).

Tiroid “frozen section”ında da diğer organları gibi, örnekleme ve dondurma artefaktı değerlendirmeyi sınırlar. Kolloid, kan veya adipöz dokusu fazla olan tiroid kesitlerinde, dondurma artefaktı yaygındır. Çünkü bunlar kaliteli kesit alınmasını güçleştirir (53).

Lezyonun fokallığı sebebiyle mikropapiller karsinomlar makroskopik olarak gözden kaçabilir (53).

2.5.3. Gastrointestinal Trakt

Midede frozen section genellikle, gastrik kanserlerde parsiyel ya da total gastrektomi materyallerinin cerrahi sınırlarını değerlendirmek için yapılır. Eğer

klirik olarak gastrik kanser Şüphesi varsa ve biyopsi sonucu negatifse, frozen section gastrik kanser Şüphesi sebebiyle yapılabilir (54).

Mide frozen sectionlarında en büyük problemi az diferansiye karsinomla, iltihabi infiltrasyonun ayırımı oluşturmaktadır (38).

Midede küçük kurvaturun yukarılarında yer alan ũlserler dıŐında frozen kesit yapmaya gerek yoktur, ancak küçük kurvaturun ũzerinde yer alan ũlserlerde implantasyon riskine rağmen frozen kesit endikedir, Ćünkü eĐer lezyon benign ise muhafazakar tedavi ve eĐer malign ise total gastrektomi yapılması gerekmektedir (55).

İnce barsakda, tũmũrlũ hastalarda rezeksiyon sınırlarını belirlemek, tũmũr tanısı koymak ve inflamatuvar barsak hastalığı, iskemi gibi benign lezyonların tanısında frozen section istenmektedir (54).

Kolonda, frozen section, operasyon esnasında yan cerrahi sınır Şüpheli gũrũlũrse, tũmũr distal cerrahi sınıra makroskopik olarak 2,5 cm'den yakın ise istenmektedir (54).

Ayrıca, kliniğin adenokarsinom dũŐündũĐũ bir vakada preoperatif biyopsi sonucu adenom olarak sonuĀlanmışsa frozen section istenmektedir. Bu vakalar büyük ũrnekleme hatası riski taşır, frozen sonrası parafin kesitlerde tũm materyal ũrneklendiĐinde invazyon saptanabilir (54).

Kolonik polipler gibi yapısal olarak frağil ve küçük lezyonlar frozen artefaktı ile geriye dũnũŐsũz olarak morfolojik hasar gũrebilir, bu yũzden frozen section iĀin uygun materyal değildirler (19).

İnflamatuvar barsak hastalığı, divertikũlitis, tũberkũloz, endometriozis gibi darlık ve kitle lezyonları oluşturan benign hastalıklarla maligniteyi ayırmak iĀin frozen section istenmektedir (54).

Hirschsprung hastalığı değerlendirilirken en az 4 mm uzunlukta parĀalar halinde ũrneklenmesi gũvenilirdir. Bu ideal durumda bile yanlıŐlık oranı genel olarak nispeten yũksektir (56).

Ganglion hũcrelerinin morfolojik olarak geliŐmemiŐ olması, Āok küçük Āocuklardaki frozen kesit yorumunu zorlaŐtırmaktadır. Ganglion hũcreleri 2 yaŐında yetiŐkin morfolojiye sahip olur. Ganglion hũcreleri normal olarak myenterik

pleksusta submukozal pleksusa oranla daha fazla sayıda bulunur ki, bu da, özellikle superfial biyopsilerde frozen kesit değerlendirmesini zorlaştırır (57).

Hirschsprung hastalığının ilk teşhisi için frozen sectionın kullanımı, mammografide farkedilmiş küçük meme lezyonlarında frozen sectionın kullanımı gibi olmalı, rutin tanı amaçlı kullanılmamalıdır (58, 59). Hirschsprung hastalığı ve mammografide tespit edilen nonpalpabl meme lezyonları arasında anoloji kurmak mümkündür. Hem Hirschsprung hastalığında hem de mammografide farkedilen meme lezyonlarında, frozen section için seçilen doku bir anlamda rastgele seçilmiştir, çünkü değerlendirilen örneklerin “doğru” örnekler olduğuna işaret edecek görünür bir işaret yoktur ve hasta hala anestezi altındayken örneğin tamamının kesitini almak ve tümünü değerlendirmek pratik değildir ve tavsiye edilmez. Son olarak, donma artefaktları zaten kolay anlaşılmayan histolojik bulguların yorumlarını zorlaştırabilir (57).

2.5.4. Karaciğer, Safra Kesesi ve Pankreas

Kanser ameliyatlarında, abdominal bir neoplasm evrenmesi lenf nodları ve karaciğerin incelenmesi ile geręekleřtirilir. Eğer gross olarak bir veya daha fazla lezyon gözlemlendiyse, cerrah bu lezyonların benign mi? yoksa metastatik malignite göstergesi mi? olduğunu tespit etmek isteyebilir. Böylesi bir bilgi, daha radikal bir cerrahi girişimin yapılmasının gerekli olup olmadığını belirler (60). Olası bir primer kanser varlığını belirlemek için laparotomi yapıldıysa ve ilk olarak bulunan tek Şey bir veya daha fazla karaciğer lezyonuysa, bu gibi lezyonların olası orijinini bulmak çok büyük önem taşır. Eğer bulgu karaciğerin primer malignitesi ise, o zaman abdomenin geri kalanını incelemeye gerek yoktur. Eğer lezyon metastatik ise onun histolojik özelliklerini belirlemek, takiben yapılacak araştırmanın nereye odaklanacağı konusunda rehberlik edebilir. Karaciğerin primer malignite vakalarında, özellikle de gross olarak sınırları net görülemeyen lezyonlarda, cerrahi sınır değerlendirilir. Bir veya birkaç metastaz içeren vakalarda adjuvan terapi öncesi gross olarak belirlenebilen tüm kanserli dokuları yok etmek için, çoğunlukla primer malignensi eksizyonu ile, kısmi hepatektomi girişiminde bulunulabilir. Bu durumlarda cerrahi sınırın negatifliği çok önemlidir, frozen section istenebilir (60).

Karaciğer transplantasyonu sırasında, donör karaciğerin transplantasyona uygun olup olmadığını belirlemek için frozen section istenir. Donör karaciğerde

malignite, belirgin aktif inflamasyon ve aşırı makroveziküler steatosis transplantasyona engeldir (60).

Safra kesesinin frozen kesit incelemesinin tek endikasyonu polipoid mukozal bir lezyonun varlığı veya safra kesesi duvarının şüpheli biçimde kalınlaşmasıdır. Karsinom invazyonunun derinliğini belirlerken frozen kesit değerlendirmesinin etkililiği hakkında bazı anlaşmazlıklar bulunur. Safra kesesi duvarının çok sayıdaki örneğinin parafin kesitin sağladığı koşullarda incelenmesi invazyonun derecesinin belirlenmesinde en iyi yöntemdir (60).

Pankreasta frozen sectionda malignite olup olmadığı değerlendirilir. Eğer malignite varsa çevre lenf nodları değerlendirilir çünkü çevre lenf nodlarında metastaz varsa rezeksiyon değil bilier by pass gibi palyatif yaklaşım yapılır. Distal pankreatektomi, Whipple prosedürü hatta total pankreatektomi ile malign lezyon alınarak, tedavi edici bir prosedür uygulanacaksa rezeksiyon sınırının değerlendirilmesi önemlidir. Bu sınırlar, pankreatik rezeksiyon sınırı ve proksimal veya total pankreatektomi durumunda safra kanalı cerrahi sınırıdır. Posterior veya retroperitoneal sınırlar gibi diğer sınırlar, prognostik açıdan önemli olsa da, ameliyatın yapılışı açısından ilgili değildir çünkü kural olarak cerrah o anda bu sınırlarla ilgili pek bir şey yapamaz (60).

Malignensi varlığını saptamak, kronik pankreatit, fibrozis, ekzokrin yapıların atrofisi ve pankreatik duktusların reaktif proliferasyonu ile birlikte olduğunda zordur (60).

Frozen sectiondaki sıkıntı duktus, asini yapıları ile tümörü ayırmaktır. Pankreas frozen sectionlarında malignite tanısı için bazı morfolojik kriterler getirilmiştir (60, 61). Bunlar duktal hücrelerin 4 katı veya daha fazla nükleus büyüklüğü, tam olmayan duktal lümen varlığı, duktusların disorganize dağılımı, tek hücre infiltrasyonu, disorganize stroma, epitelial mitoz, nekrotik glandüler debris, kribriiform glandlar, geniş, irregüler, eozinofilik nükleol ve perinöral infiltrasyondur (60, 61).

2.5.5. Lenf Nodları

Frozen section tekniğini en çok zorlayan lezyonlar lenf nodlarının primer neoplazileridir (41). Bu nedenle lenf nodlarının primer neoplazilerinin değerlendirilmesinde frozen section yöntemi önerilmez.

Lenfoproliferatif hastalıkların karmaşık bir tanı süreci vardır. Günümüzde lenfoproliferatif hastalıkların teşhisi çoğunlukla immünohistokimya, akım sitometri sitogenetik ve/veya moleküler incelemeler ile yapılmaktadır (62).

Makroskopik veya mikroskopik örnekleme hatası sebebiyle çok küçük metastatik odaklar gözden kaçabilir (20). Metastazları saptama konusunda en sık yapılan değerlendirme hatası, lenf nodunun subkapsüler sinüslerindeki tümör hücrelerinin histiyosit olarak yorumlanmasıdır (63).

2.5.6. Santral Sinir Sistemi

Beyin lezyonlarının patolojisi hakkındaki intraoperatif konsültasyonlar birkaç nedenle istenmektedir (64).

1. Neoplastik lezyonları reaktiflerden ayırmak,
2. Metastatik neoplasmları primer neoplasmlardan ayırmak,
3. Malignite derecesini tahmin etmek,
4. Tümör sınırlarını belirlemek (örn. meningiomalarda dural sınır),
5. Kültür veya başka özel prosedürler için doku almak,
6. Dokunun güvenli olarak tutulup, saklanıp işlenmesi, (ör: Creutzfeldt-Jakob Hastalığı).

Beyin dokusu kendi yapısı olarak ve özellikle ödemli olduğunda, yumuşaktır ve bu frozen kesitlerin buz-kristali artifaktları oluşturmaya neden olur (64).

2.5.7. Meme

Son yıllarda bir kaç faktör sonucu frozen section endikasyonunda değişiklik olmuştur (65):

1. Doktorun operasyondan sonra yapılacak tedaviyi hasta ile tartışma isteği
2. Biyopsi ve mastektomi arasındaki gün ve haftaların prognozu etkilemediğinin saptanması
3. Tanıdaki artan alternatif yöntemler, (İİAB, iğne kor biyopsi gibi) ve küçük, non palpabl lezyonların artmasıdır.

Palpabl meme lezyonlarının operasyon sırasındaki tanısında frozen section işleminin güvenilirliği tartışmasız kabul edilen bir gerçektir (23). Frozen işlemi sırasında duktal hiperplaziler ve intraduktal papillomların in situ duktal karsinomlardan ayırımı çoğu zaman güç olmaktadır. Ayrıca sklerozan adenozis,

mikroglandüler adenozis ve radial skar gibi lezyonlar tübüler karsinom veya invaziv duktal karsinom ile karışabilmektedir (23).

Rosai ve arkadaşları, (65) frozenda en büyük güçlüğün papiller proliferasyonları değerlendirmek olduğunu ve bu lezyonların tanısının ertelenip parafin kesitlerde tanının verilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (65). Herhangi bir boyuttaki intraduktal papiller lezyon frozenda değerlendirilmemelidir, çünkü bu lezyonların histolojik tanısı zordur (24).

Mammografinin tarama amaçlı kullanımı ve radyolojik tanı yöntemlerinin ilerlemesi ile sayıları giderek artan küçük ve nonpalpabl lezyonlarda ise bu işlemin güvenilirliği tartışmalı olup bu tür lezyonlara frozen işleminin uygulanmaması gerektiği öne sürülmektedir (23). Mammografi ile tespit edilen non palpabl, 1 cm'den küçük lezyonlarda frozen section çalışılması önerilmemektedir (23, 24, 65). Radyolojik olarak kalsifikasyon saptanıp kitlesi olmayan olgularda da frozen section önerilmemektedir (65).

Frozen sectionda yeteri kadar çok sayıda kesit alınamamaktadır. Lezyonun tamamını içeren doku frozen section işlemi ile tahrip olmakta bu nedenle parafin kesitler suboptimal olmakta lezyonların sağlıklı değerlendirilmesi çok güçleşmektedir (66).

2.5.8. Paratiroid

Paratiroid ameliyatında patoloğun rolü paratiroid dokusunu tanımak ve normal ve normal olmayan paratiroid dokularını ayırt edebilmekte yatar (53).

Paratiroidler yağ, lenf nodu ve tiroidden ayırt edilmelidirler. Dokuların dondurulması sırasında oluşan buz kristalleri dokuda stromal yağa benzeyen yarık oluşumuna neden olabilir. Bu durumlarda, lenf dokusu paratiroide benzeyebilir ve yanlış yorumlanabilir. Dokunun dondurulmadan önce alınan touch imprintleri, diskoheziv lenfositleri koheziv epitel hücrelerinden ayırmayı sağlar ve patoloğu potansiyel bir tehlikeden kurtarmaya yardımcı olur (53).

Tiroid dokusunda çok miktarda stromal yağ bulunabilir. Kolloidin olmaması ve boyundaki dokunun paratiroid olarak tanınması doğru yorum için anahtardır, fakat frozen değerlendirmede bu pek sık mümkün değildir ve kalıcı kesitin beklenmesi gerekebilir. Bunun tersine, paratiroid dokusu tiroidizasyon gösterebilir veya kolloid benzeri materyalin çevresinde mikrofolliküler yapılar olabilir. Luminal kolloid-

benzeri materyali çevreleyen epitel hücreler sıklıkla onkositik özellikler gösterir ve tiroid hurthle hücrelerine benzer. Bu durumlarda, paratiroid ve tiroid dokusunun frozen kesit ile ayrımı immunohistokimyasal boyama için (thyroglobulin ve parathormon) ertelenmelidir (53).

2.5.9. Deri

Pigmentli deri lezyonlarında frozen kesit tercih edilmemelidir. Frozen kesitin teşhis doğruluğu yüksek olsa da, özellikle küçük tümörlerde, tümör kalınlığının doğru olarak değerlendirilmesi tehlikeye atılabilir. İdeal olarak, ilgili lezyon, çevresinde en az 2 mm sınır bırakılarak tamamen eksize edilmelidir. Eğer gerekirse, takip eden ertelenmiş daha geniş re-eksizyon prognozu etkilemez (21).

Çoğu melanom olmayan deri tümörleri eksizyonel biyopsi ile tedavi edilir. Eğer klinik koşullar sınırların en azda tutulmasını gerektiriyor (ör: yüzde) veya lezyonun klinik sınırları infiltratif ya da belirsizse, cerrahi sınırların frozen kesit ile değerlendirilmesi endike olabilir (21).

2.5.10. Üriner Sistem

Böbrekte, parsiyal nefrektomi spesmenlerinde cerrahi sınır değerlendirmek, anormal klinik ve radyolojideki renal kitleler, renal ve ekstrarenal kitlelerin bir arada bulunması, kistik renal lezyonlar, değişici epitel hücreli karsinom için üreteral cerrahi sınır, multipl renal kitleler, diffüz olarak kistik böbrekte solid kitle ve renal hasarda ilerleme gibi durumlarda frozen section istenebilir (67).

Mesanede, cerrahi sınır belirlemek için, radikal prostatektomi sırasında mesane boynu cerrahi sınırını belirlemek için frozen section istenebilir. Üreteral veya üretral cerrahi sınırlarda reaktif değişikliklerle, karsinoma insitu ve siddetli displazi ayrımı problemli olabilir (67).

2.5.11. Yumuşak Doku ve Kemik

Frozen kesitin yumuşak doku ve kemik tümörlerinin ilk teşhisindeki rolü, biyopsi materyalinde canlı tümör dokusunun varlığının doğrulanması ile sınırlı tutulmalıdır. Ancak taze materyalin alınması avantajlıdır; bu sayede imprintler, smearlar hazırlanabilir ve özel çalışmalar için doku izole edilebilir. Derecelendirme ve spesifik teşhis parafine bırakılmalıdır. Takiben sonlandırıcı cerrahi yapılırsa, şüpheli kesim sınırları üzerinde frozen section yapmak uygun olabilir (21).

2.5.12. Akciğer

Akciğer lezyonlarında, soliter pulmoner nodüllerin yapısının belirlenmesi, daha önce elde edilen teşhislerin doğrulanması, rezeksiyon sınırlarının belirlenmesi ile evreleme için mediastinal lenf nodu değerlendirmesi amacı ile frozen section istenebilir. Benign reaktif atipi ile malignensinin ayrılması frozen section artefaktları sebebiyle sıkıntı oluşturabilir (68).

2.5.13. Surrenal

Surrenal dokusunda, en sık olarak rastlantısal olarak saptanmış kitle lezyonlarında frozen section istenmektedir. Cerrahın amacı lezyonun natürünü ve yayılımını saptamaktır ve solid lezyonlarda, örneğin histopatolojik tanı için yeterli materyal içerip içermediğini tespit etmektir. Bening lezyonlar lokal eksize edilir, malign lezyonların tedavisi ise hastanın bireysel durumuna, lezyonun histolojisine, yakın organların tutulum durumuna bağlıdır (69).

2.5.14. Omentum ve Periton

Genellikle başka bir sebeple yapılan cerrahi işlem sırasında metastatik karsinomun veya implantın tanısı için frozen section istenir. Yağ nekrozu, bening kist, distrofik kalsifikasyon, fibrozis, fibröz adhezyon, hyalinize nodül, akut ve kronik inflamasyon, yabancı cisim iltihabi granülasyon dokusu, tümör implantını taklit ederek, yanıltıcı olabilir (54).

3. MATERYAL VE METOD

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2000-2006 yılları arasında incelenen olgular içindeki frozen section çalışılan olgular retrospektif olarak taranmıştır. Bu tarihler arasında patoloji Anabilim Dalı'nda toplam 51165 olgu incelemiştir. Olguların 869'unda frozen section çalışılmıştır. Çalışmamızda bir olguda birden fazla materyal gönderildiğinde her biri ayrı kaydedilmiştir.

Materyel bölümümüze gönderilmeden önce, telefonla bölümümüze haber verilmekte, vaka hakkında kısa bir bilgi verilmekte, tahminen gönderileceği zaman bildirilmektedir.

Materyal bölümümüze ulaştıktan sonra bir asistan ve bir uzman patolog spesmeni değerlendirmektedir.

Materyalin makroskopik bulguları rapora yazıldıktan sonra, genellikle bir ile üç arasında değişen sayılarda örnek alınmakta ve her bir örnekten Leica marka kriyotom ile 6-10 mikronluk, dört adet kesit, iki lama alınmaktadır. Bu kesitler şu şekilde Hematoksilen Eosin boyasında boyanmaktadır:

1. % 95'lik alkol içeren üç ayrı kaptaki 15'er saniye bekletilir.
2. Musluk suyunda yıkanır.
3. 1,5-2,5 dakika Mayer Hemotoksileninde bekletilir.
4. Musluk suyunda yıkanır.
5. Eozine daldırılıp çıkarılır.
6. Tekrar musluk suyunda yıkanır.
7. % 95'lik alkol içeren üç ayrı kaptaki 10'ar saniye bekletilir.
8. Asetona daldırılıp çıkarılır, kurutulur.
9. Ksilol içeren kaptaki 10'ar saniye bekletilip ksilolün fazlası temizlenip, entellamla kapatılır.

Boyanan kesitler Nikon marka, Alphaphot, binoküler mikroskopda x100, x200 ve x400'lük büyütmelemlerde uzman patolog tarafından değerlendirilip, sonuç telefonla cerraha bildirilmektedir.

Kesin cevap verildikten sonra frozen section'da dondurulmuş kesit alınmış dokular frozen artığı ve geri kalan kısım frozen kalanı olarak kodlanarak rutin takip işlemi için örneklenmektedir. Bu arada spesmenin geri kalanı ameliyathaneden sonradan gönderilecek olursa, bu takip edilerek o da aynı gün aynı protokol ile takibe alınmaktadır. Frozen section işlemi için gönderilen küçük materyaller o gün, radikal ameliyat materyalleri fiksasyon için bekletilerek ertesi gün takibe alınmaktadır. Parafin kesitler hazır olduktan sonra frozen kesitleri ve parafin kesitler özellikle tanı uyumsuzluğu olduğu durumlarda tekrar karşılaştırılarak değerlendirilmektedir.

Bu çalışmada Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2000-2006 yılları arasındaki kayıtlar ve patoloji raporları taranarak frozen kesit ve parafin kesit tanıları karşılaştırıldı. İki tanının uyumlu olduğu olgularda başka bir işlem yapılmadı. Uyumsuz tanılarda ya da parafine bırakılarak tanının ertelendiği olgularda arşiv preparatları yeniden değerlendirildi. Bu olgulardaki uyumsuzluk nedenleri ve parafine bırakılarak ertelenme gerekçeleri gözden geçirildi.

Sonuçta hangi yıllarda ne kadar frozen section yapıldığı, sistemlere göre dağılımı, ertelenen tanı oranı, sistemlere göre ve genel, yanlış pozitif ve yanlış negatif oranları, doğruluk oranı değerlendirilmiştir. Tekniğin spesifitesi ve sensitivitesi belirlenmiştir. Ayrıca frozen section yöntemine hangi amaçlarla başvurulduğu gözden geçirilmiş ve hataların nerden kaynaklandığı araştırılmıştır.

İstatiksel metod :

Sensitivite (Duyarlılık) : Frozen section tanısı malign olup, parafin kesitlerde tanısı doğrulanan vakalar = Toplam pozitif / toplam pozitif + yalancı negatif

Spesivite (Özgüllük) : Frozen section tanısı benign olup, parafin kesitlerde tanısı doğrulanan vakalar = Toplam negatif / toplam negatif + yalancı pozitif

Doğruluk : Frozen section sonucu benign olup parafin kesitlerde de benign, malign olup parafin kesitlerde de malign tanısı alan vakalar = Toplam negatif + toplam pozitif / toplam pozitif + toplam negatif + yalancı pozitif + yalancı negatif

Tanısı ertelenen vakalar sensitivite, spesifite ve doğruluk oranı hesaplamalarına katılmamıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 869 frozen section materyali değerlendirilmiştir. Frozen section sonuçları sistemlere göre dağılımı, doğruluk oranları, spesifite ve sensitiviteyi tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. 869 frozen section materyalinin sistemlere ve frozen section cevabına göre dağılımı, spesifite ve sensitivitesi.

Organ	Frozen Section sonucu			Tamsı ertelenen	Yanlış (-) olgu	Yanlış (+) olgu	Toplam materyal sayısı	Spesifite (%)	Sensitivite (%)	Doğruluk oranı (%)
	Benign	Malign	Borderline							
Kadın genital sistemi	180	63	5	14	4	-	266	100	94	98,5
Tiroid	63	13	-	9	6	-	91	100	68	93,4
GIT	Hirschsprung	4	-	-	-	-	4	-	-	-
	Diğer	58	21	-	4	1	84	-	-	-
	Toplam	62	21	-	4	1	88	100	95	98,8
Karaciğer pankreas Safra kesesi	37	38	-	8	2	-	85	100	95	97,6
Lenf nodları	56	5	-	1	-	-	62	100	100	100
Boyun	38	11	-	1	1	-	51	100	91,6	98
Santral Sinir Sistemi	17	25	-	5	1	-	48	100	96	97,9
Meme	10	28	-	1	1	-	40	100	96	97,5
Paratiroid	31	-	-	4	-	-	35	100	-	100
Deri	11	8	-	-	-	-	19	100	100	100
Üriner sistem	15	3	-	1	-	-	19	100	100	100
Tükürük bezi	11	3	-	1	-	-	15	100	100	100
Oral	6	7	-	-	-	-	13	100	100	100
Omentum Periton	3	7	-	1	-	-	11	100	100	100
Yumuşak doku	3	5	-	2	--	-	10	100	100	100
Nazal Sinüs	5	1	-	-	-	-	6	100	100	100
Akciğer	2	3	-	-	-	-	5	100	100	100
Sürrenal	3	-	-	-	-	-	3	100	-	100
Erkek genital	-	-	-	-	1	-	1	100	-	-
Yeri belirlenemeyen	1	-	-	-	-	-	1	100	-	-
Toplam	554	241	5	52	17	-	869	100	93,4	98

En sık frozen section değerlendirmesi serinin %30,6'sını (266/869) oluşturan kadın genital sisteminden yapılmıştır. Sekiz yüz altmış dokuz materyalin 52'sinde tanı ertelenmiş, 17'sinde yanlış negatif sonuç verilmiştir. En çok yanlış negatiflik, 6 olgu ile tiroid materyallerinde izlenmiş; tüm seride %98 doğruluk oranı, %100 spesifite ve %93,4 sensitivite saptanmıştır.

Geçen yıllarla birlikte frozen section sayısı ile tanısı ertelenip parafine bırakılan olgu sayısı artmış fakat yanlış negatif olgularda artış olmamıştır. 2001 – 2006 yılları arasında her yıl frozen section'a gönderilen, tanısı ertelenen, yanlış pozitif ve yanlış negatif tanı verilen materyaller tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Yıllara göre materyal sayısı, tanısı ertelenen yanlış (+) ve yanlış (-) tanı verilen olgu sayısı

	2006	2005	2004	2003	2002	2001	Toplam
Frozen olgu Sayısı	241	205	176	120	98	29	869
Tanısı ertelenen	11	17	14	8	1	1	52
Yanlış (-) olgu	2	4	4	4	3	-	17
Yanlış (+) olgu	-	-	-	-	-	-	-

Yanlış negatif sonuçların yıllara ve sistemlere göre dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir. En sık yanlış negatiflik tiroide saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Yanlış negatif sonuçların yıllara ve sistemlere göre dağılımı

Organ	2006	2005	2004	2003	2002	2001	Toplam
Tiroid	1	3	1	1			6
Over		1	1				2
Uterus			1		1		2
Santral sinir Sistemi					1		1
Meme	1						1
Karaciğer			1				1
Pankreas				1			1
İnce barsak				1			1
Boyun					1		1
Erkek genital				1			1
Toplam	2	4	4	4	3		17

Materyallerin %30,6'sını kadın genital sisteminden gönderilen örnekler oluşturmaktadır. Değerlendirilen materyalin lokalizasyonları ve frozen section

sonuçları doğruluk oranı, spesifite ve sensitivitesi tablo 4’de verilmiştir. İncelenen 266 materyalden, 4’ünde yanlış negatif sonuç verilmiştir, yanlış pozitif yoktur.

Tablo 4. Kadın genital sisteminden gönderilen materyalin lokalizasyona ve frozen section cevabına göre dağılımı

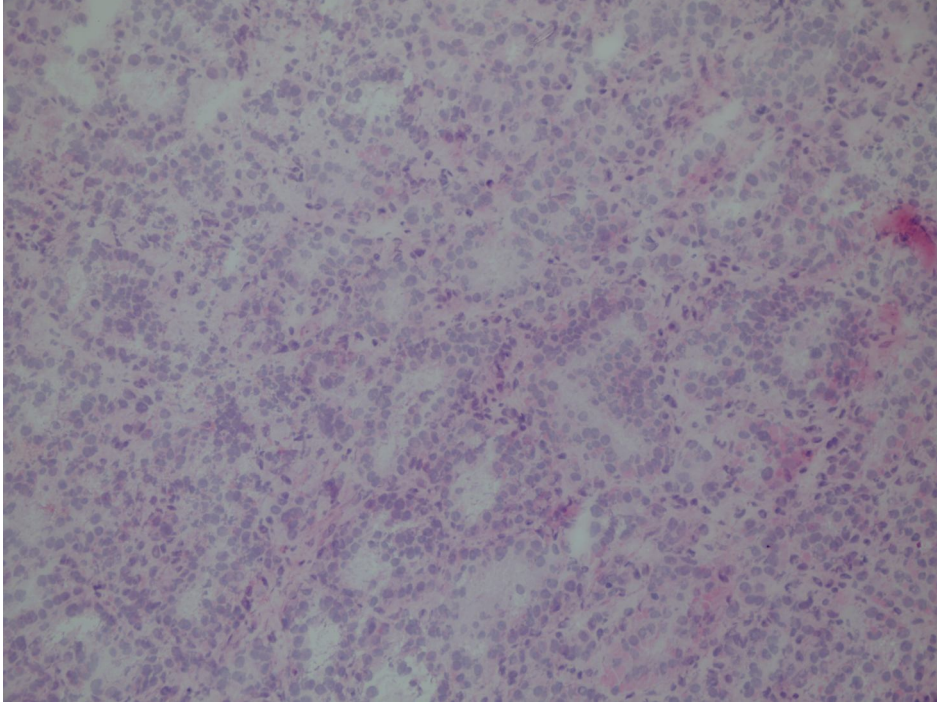
	Benign	Malign	Tanısı Ertelenen	Yanlış (-)	Yanlış (+)	Doğruluk Oranı (%)	Sensitivite	Spesifite	Toplam
Over	146	37	12	2	-	98,9	94,8	100	197
Uterus	36	22	1	2	-	96,7	91,6	100	61
Tuba	3		1		-	100	-	100	4
Serviks		4			-	100	100	-	4
Vajen	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Toplam	185	63	14	4	-	98,5	94	100	266

Yanlış negatif 4 olgudan 2’si overe ait olup müsinöz ve seroz borderline olarak bildirilen olgular daha sonraki parafin kesitlerin incelenmesi sonrası karsinom tanısı almıştır. Seroz karsinom vakasında mikroskopik örnekleme hatası, müsinöz karsinom olgusunda makroskopik örnekleme hatası yapılmıştır.

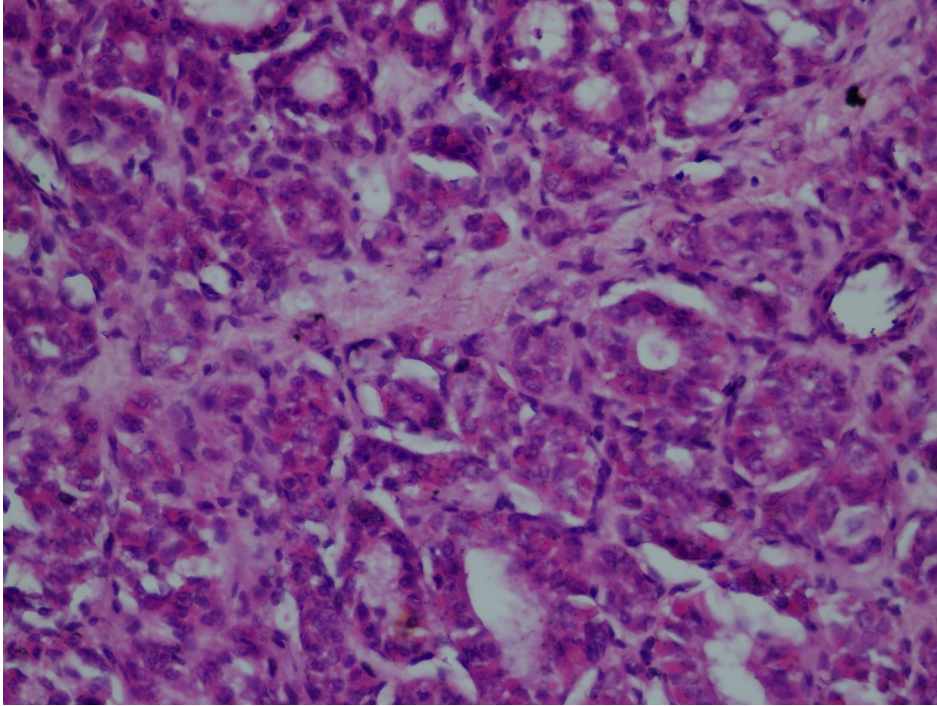
Yanlış negatif tanılardan 2’si uterusu ait olup, frozenda endometrial hiperplazi olarak bildirilen olgularda, daha sonraki örneklemelede karsinom alanları saptanmıştır. Bu makroskopik bir örnekleme hatası olarak değerlendirilmiştir.

Karar verilemeyen 14 materyalden 2 tanesi uterusu ait olup, bir tanesi leiomyom, diğerleri leiomyosarkom olarak değerlendirilmiştir. Karar verilemeyen bir adneksial kitle parafin kesitlerde ektopik gebelik olarak değerlendirilmiştir. Karar verilemeyen 12 over materyali parafin kesitlerde erişkin tip granüloza hücreli tümör, mikst germ hücreli tümör, immatür teratom (grade 3), hemorajik infarkt gösteren kistik over, seröz kist adenom, torsiyone benign seröz kist ve üç olgu da leiomyom olarak değerlendirilmiştir.

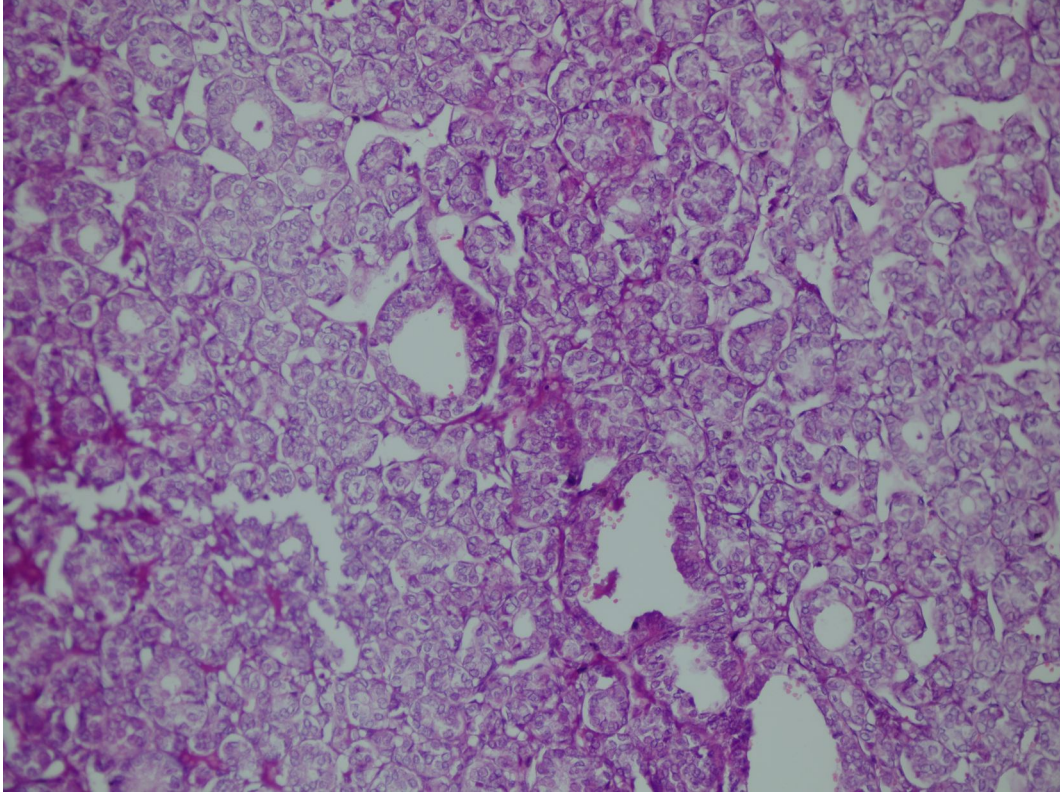
Materyalin %10,4’ünü (91/869) tiroid spesmenleri oluşturmaktadır. İncelenen 91 materyalin 6’sına yanlış negatif sonuç verilmiştir. Bu 6 vakanın 5’ine mikrokarsinom olmak üzere parafin kesitlerde papiller karsinom tanısı verilmiştir. Örneklerden 5’i patoloğun örnekleme hatası; 1’i yorum hatası sebebiyle yanlış değerlendirilmiştir (Şekil 1a, b, c).



Şekil 1a. Tiroid papiller karsinom (folliküler varyant), frozen kesitlerinde papiller karsinom nükleer özellikleri görülmüyor (x200, hematoxilen eosin)



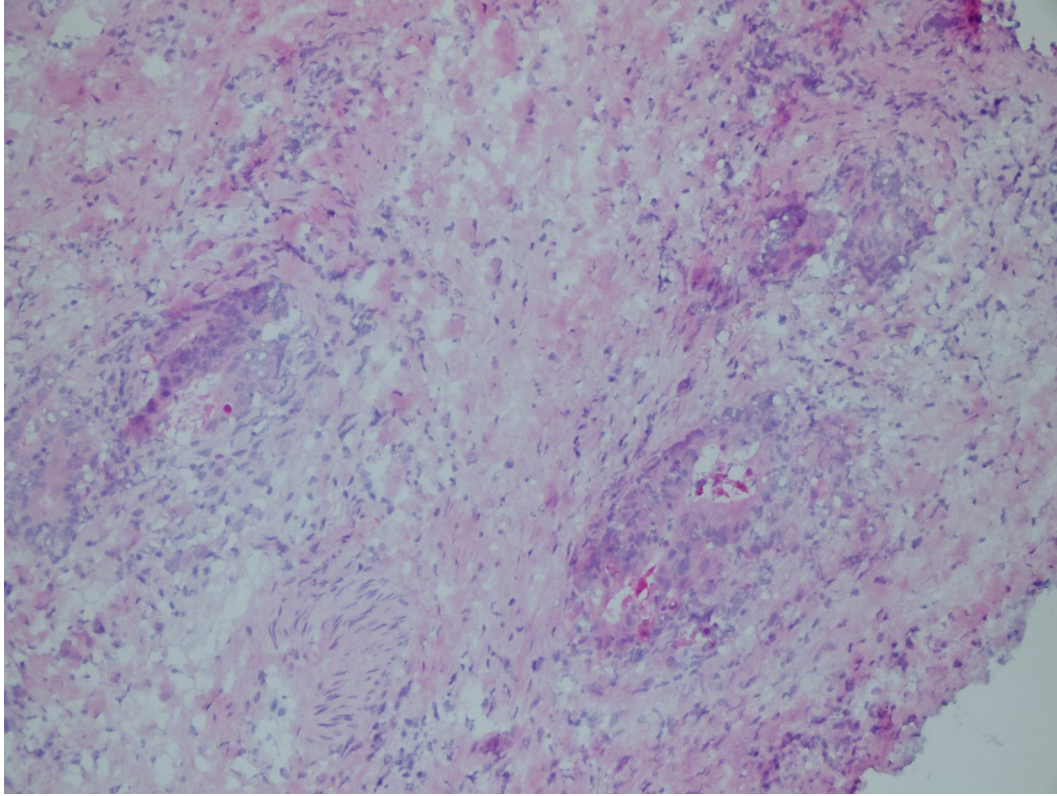
Şekil 1b. Tiroid papiller karsinom(folliküler varyant), frozen artıklarının parafin kesitlerinde de papiller karsinom nükleer özellikleri net olarak seçilemiyor(x400, hematoxilen eosin)



Şekil 1c. Tiroid papiller karsinom(foliküler varyant), frozen sectiondan sonra gönderilen materyalden alınan örneklerde papiller karsinomun buzlu cam papiller karsinomun nükleusları net olarak seçilmektedir (x200, hematoxilen eosin)

Kararı ertelenen 9 materyalden 2'si noduler kolloidal guatr, diğerleri hiperplastik tiroid nodülü, atrofik ve displastik değişiklikler gösteren odaklar, folliküler adenom, hurtle hücreli adenom, folliküler karsinom, 2 tanesi de tiroid papiller karsinom olarak değerlendirilmiştir.

Gastrointestinal traktan gönderilen materyaller %10,1 (88/869) oranla üçüncü sırada yer almaktadır. Gönderilen materyalin lokalizasyona, frozen section cevabına ve istenme sebeplerine göre sonuçları tablo 5'de gösterilmiştir. Bir vakada yanlış negatif sonuç verilmiştir. Bu, patoloğun yorum hatası olarak değerlendirilmiştir (Şekil 2). Materyalin 4'ünde karar verilememiş tanı ertelenmiştir. Bu materyallerin 2 tanesi mideye ait olup, parafin kesitlerde vakalardan 1'i diffüz büyük B hücreli lenfoma olarak değerlendirilmiştir. Diğer vakalardan 1'i appendiks olup, parafin kesitlerde akut süperatif apandisit olarak değerlendirilmiştir. Dördüncü vaka ise gastrojejunostomi anastomoz hattından gönderilmiş, parafin kesitlerde kas lifleri arasında organize hematoma tanısı almıştır.



Şekil 2. Frozen sectionda yanlış negatif değerlendirilen, barsak serozasından alınan örneklerde adenokarsinom alanları(x200, hematoxilen eosin)

Tablo 5. GİT(*)'dan gönderilen materyalin lokalizasyona, frozen section cevaplarına ve istenme sebeplerine göre dağılımı

Organ	Bening	Maling	Tanısı Ertelenen	Yanlış (-)	Yanlış (+)	İstenme sebebi		Toplam
						tanı	Cerrahi sınır	
Özefagus	4	-				2	2	4
Mide	28	10	2	-		18	22	40
İnce barsak	10	6	-	1		17	-	17
Appendiks	1		1			2		2
Kolon	15	5				5	15	20
Hrschsprung							4	4
Gastrojejenestomi Anastamoz hattı			1			1		1
Toplam	58	21	4	1	-	45	43	88

(*) Gastro intestinal trakt

Karaciğer, pankreas, safra kesesinden gelen materyaller %9,7 (85/869) oranıyla dördüncü sırada yer almaktadır. Gönderilen materyallerin organlara göre dağılımı ve

frozen section sonuçları doğruluk oranı, spesifite ve sensitivitesi tablo 6'da gösterilmiştir. İki tane yanlış negatif değerlendirilen sonuç vardır. Bunlardan bir tanesi pankreasa ait olup, frozen işlemi sırasında yapılan kesitlerde tümör görülmemiş, ancak aynı materyalin parafin kesitlerinde tümör çıkmıştır. Mikroskopik örnekleme hatasıdır. Diğer karaciğere aittir. Frozen sectionda displastik nodül olarak değerlendirilen olgu parafin kesitlerde hepatosellüler karsinom olarak değerlendirilmiştir. Bu da, patoloğun yorum hatasıdır.

Karar verilemeyen 8 materyalden 5'i pankreas, 2'si karaciğer ve 1'i de safra kesesine aittir. Pankreas materyallerinin parafin kesitlerde iki tanesi adenokarsinom, diğerleri fibrin, safra kolumnar epitel hücreleri, atipik hücre grupları, yağ nekrozu, kronik yangı olarak değerlendirilmiştir.

Karaciğerden gönderilen iki dokudan biri hemanjiom olarak değerlendirilmiştir. Diğer vakanın frozenda gönderilen materyalinde tanı verilecek materyal bulunamayıp olgu mikroskopisi tariflenerek raporlanmış, frozenden sonra gönderilen dokular ganglionöroma olarak değerlendirilmiştir. Cerrahi örnekleme hatasıdır.

Safra kesesinden gönderilen karar verilemeyen bir vakada parafin kesitlerde kronik inflamasyon, fibrozis olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 6. Karaciğer, pankreas ve safra kesesi materyallerinin dağılımı frozen section da verilen cevaplar, doğruluk oranı, spesifite ve sensitivitesi

Organ	Benign	Malign	Tamamı ertelenen	Yanlış (-) olgu	Yanlış (+) olgu	Spesifite (%)	Sensitivite (%)	Doğruluk oranı (%)	Toplam olgu sayısı
Karaciğer	12	18	2	1	-	100	94,7	97,0	33
Pankreas	16	14	5	1	-	100	93,3	97,2	36
Safra kesesi	9	6	1		-	100	100	100	16
Toplam	37	38	8	2	-	100	94,7	294,2	85

Lenf nodlarından gönderilen materyaller %7,1 (62/869) oranla beşinci sırada yer almaktadır. İncelenen 62 materyalin 2'si primer patoloji belirlemek için gönderilmiş, diğerleri metastazları belirlemek için gönderilmiştir. Yanlış negatif veya

pozitif sonuç yoktur. Mesanede tümörü olan bir olguda metastaz açısından karar verilememiş, parafin kesitlerde benign (reaktif hiperplazi) olarak değerlendirilmiştir.

Boyundan gelen materyaller %5,8 (51/869) oranıyla altıncı sıradadır. Gönderilen materyallerin lokalizasyona, frozen section cevabına ve istenme sebeplerine göre sonuçları tablo 7'de gösterilmiştir. Yanlış negatif olarak değerlendirilen, tam olarak lokalizasyonu ve primeri rapordan anlayamayan olguda dört alandan cerrahi sınır gönderilmiş, fasial traktus mediali olarak gönderilen cerrahi sınırda tümör frozen kesitlerde çıkmamış, aynı materyalin parafin kesitlerinde çıkmıştır. Mikroskopik örnekleme hatasıdır. Tanısı ertelenen vakada larinksten gönderilen bir cerrahi sınırda karar verilememiş, displazi, invazyon olasılığı açısından tanı ertelenmiş, parafin kesitlerde benign olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 7. Boyundan gönderilen materyallerin lokalizasyona, frozen section cevaplarına ve istenme sebeplerine göre dağılımı

Organ	Benign	Malign	Tanısı Ertelenen	Yanlış (-) olgu	Yanlış (+) olgu	İstenme sebebi		Toplam
						Tanı	Cerrahi sınır	
Larinks	35	7	1	-	-	2	41	43
Epiglot	-	2	-	-	-	2	-	2
Kordektomi	2	-	-	-	-	-	2	2
Trakea	1	-	-	-	-	-	1	1
Boyun tümör	-	2	-	1	-	2	1	3
Toplam	38	11	1	1	-	6	45	51

Santral sinir sisteminden gönderilen materyaller %5,5 (48/ 869) oranıyla yedinci sıradadır. Gönderilen materyalin lokalizasyona göre dağılımı tablo 8'de verilmiştir. Bir yanlış negatif sonuç verilmiştir. Bu vakada L5-S1 mesafesindeki intramedüller bir kitle, frozen kesitlerde periferik sinir kılıfı tümörü olarak değerlendirilmiş, parafin kesitlerde mikropapiller ependimomla uyumlu olduğu düşünülmüştür. Pataloğun yorum hatasıdır. Karar verilemeyen 5 olgunun 2'si diffüz büyük B hücreli lenfoma, diğerleri anaplastik oligodendrogliom, fokal kortikal displazi, serebritis tanısı almıştır.

Tablo 8. Santral sinir sisteminden gönderilen materyallerin lokalizasyona göre dağılımı

Lokalizasyon	Sayı
Beyin	41
Beyincik	5
Medulla spinalis	2
Toplam	48

Memeden gönderilen materyaller %4,6 (40/869) oranıyla sekizinci sıradadır. Değerlendirilen 40 materyalden 5'i cerrahi sınır değerlendirme, 35'i tanı amaçlı gönderilmiştir (Tablo 9). Bir yanlış negatif sonuç bildirilmiştir. Materyal parafin kesitte invaziv duktal karsinom deri infiltrasyonu tanısı almıştır. Patoloğun yorum hatasıdır. Karar verilemeyen bir vaka da, parafin kesitlerde fibroadenom (mikst tip) tanısı almıştır.

Tablo 9. Memeden gönderilen materyalin istenme sebeplerine göre dağılımı

İstenme nedeni		
Cerrahi sınır	Tanı	Toplam
5	35	40

Paratiroid materyalleri %4'lük (35/869) oranla dokuzuncu sıradadır. Yanlış negatif veya pozitif değerlendirme yapılmamıştır. Değerlendirilen vakaların 5'i materyalin paratiroid dokusu olup olmadığını saptamak için, 35'i de tanı amaçlı gönderilmiştir (Tablo 10). Karar verilemeyen dört materyalde, parafin kesitlerde iki tanesi paratiroid dokusu, diğerleri paratiroid hiperplazisi ve şef hücre hiperplazisi olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 10. Paratiroidten gönderilen materyallerin istenme sebeplerine göre dağılımı

İstenme nedeni		
Doku tanımı	Tanı	Toplam
5	30	35

Deri lezyonlarından toplam 19 materyalde ertelenen veya hatalı sonuç olmamıştır. Gönderilen materyalin istenme sebeplerine göre dağılımı tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Deriden gönderilen materyalin istenme sebeplerine göre dağılımı

İstenme nedeni		
Cerrahi sınır	Tanı	Cerrahi Sınır + Tanı
12	4	2

Üriner sistemden toplam 19 materyale frozen section yapılmıştır. Gönderilen materyallerin lokalizasyona ve istenme sebeplerine göre dağılımı tablo 12’de verilmiştir. Karar verilemeyen bir olgu üreter çevre dokusundan alınmış materyal olup, parafin kesitlerde retroperitoneal fibrozis olarak değerlendirilmiştir. Yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuç yoktur.

Tablo 12. Üriner sistemden gönderilen materyalin lokalizasyon ve istenme sebeplerine göre dağılımı

Organ	İstenme nedeni	
	Cerrahi sınır	Tanı
Böbrek	-	3
Mesane	1	1
Üreter	12	2
Toplam	13	6

Tükrük bezinden yapılan 15 frozen section işleminde yanlış negatif ve pozitif tanı bildirilmemiştir. Karar verilemeyen bir vaka parafin kesitlerde malign tümör olarak değerlendirilmiştir.

Yumuşak doku ve kemikten 10 materyalden frozen section gönderilmiştir. Materyallerin tamamı tanı amaçlı gönderilmiştir. Yanlış negatif ve pozitif tanı bildirilmemiştir. Tanısı ertelenen iki olgu parafin kesitlerde, kondrosarkom (grade 1) ve fibrosarkom olarak değerlendirilmiştir.

Oral mukozadan toplam 13 materyal değerlendirilmiştir. Hatalı ya da ertelenen tanı yoktur.

Omentum, peritondan 11 frozen section gönderilmiştir. Yanlış negatif ve pozitif tanı bildirilmemiştir. Tanısı ertelenen omentuma ait bir olgu parafin kesit incelemesi sonucu adenokarsinom olarak değerlendirilmiştir.

Akciğerden toplam 5 materyal gönderilmiştir. Hatalı tanı veya ertelenen tanı olmamıştır.

Nazal sinüsten 6 materyal değerlendirilmiştir. Hatalı ya da ertelenen tanı yoktur.

Sürrenalden toplam 3 materyal değerlendirilmiştir, hatalı ya da ertelenen tanı yoktur.

Erkek genital sistemden 1 vaka gönderilmiştir. Frozenda benign olarak bildirilen, glans penisten gönderilen materyal, parafin kesitlerde Kaposi sarkomu olarak değerlendirilip, yanlış negatif tanı verilmiştir . Patoloğun yorum hatasıdır.

Serimizde yanlış pozitif tanı yoktur. Yanlış negatif sonuçların sistemlere ve hata sebeplerine göre dağılımı tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Yanlış negatif sonuçların sistemlere ve hata sebeplerine göre dağılımı

organ	Örnekleme Hatası			
	Makroskopik örnekleme hatası	Mikroskopik örnekleme hatası	Patoloğun yorum hatası	Cerrahın örnekleme hatası
Troid	5	-	1	-
Over	1	1	-	-
Uterus	2	-	-	-
Santral sinir sistemi	-	-	1	-
Meme	-	-	1	-
Karaciğer	-	-	1	-
Pankreas	-	1	-	-
İnce barsak	-	-	1	-
Boyun	-	1	-	-
Erkek genital	-	-	1	-
Toplam	8	3	6	-

On yedi yanlış negatif sonucun %47,05'i (8 vaka) makroskopik örnekleme hatası, %35,30'ü (6 vaka) patoloğun yorum hatası, %17,65'i (3 vaka) mikroskopik örnekleme hatasından kaynaklanmıştır (Tablo 13). Serimizde frozen section ve parafin kesitler karşılaştırıldığında uyumsuzluk oranı %1.95'tir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Uygun cerrahi prosedüre karar vermek ve hastanın yetersiz veya gereksiz radikal tedavi görmesini önlemek için doğru intraoperatif histolojik değerlendirme önemlidir. Bu çalışmanın sonuçları, %98 doğruluk oranı ile frozen kesit analizinin teşhislerin bütününde yüksek bir doğruluğu olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda saptadığımız %98 doğruluk oranı, literatürde belirtilen %91,5-%98,5 doğruluk oranları ile uyumludur (6, 19, 8, 7, 18).

Büyük, çok-kurumlu CAP Q-Probes ve Q-Tracks programlarının sonuçlarını bildiren araştırma çalışmaları uyumsuzluk oranlarının yaklaşık %2 olduğunu ve bu kalite göstergesini izleyen laboratuvarların zaman içinde performanslarını arttırdığını göstermiştir (9, 11). Mayo Klinik ve Bristol Royal Infirmary'nin tek kurumluk çalışmalarında, uyumsuzluk oranlarını yaklaşık %2 olarak bulmuştur (7, 70). Çalışmamızda uyumsuzluk oranı %1,95'dir. Bu oran literatürde belirtilen uyumsuzluk oranı ile uyumlu olup, kabul edilebilir sınır aralığındadır.

Verilen 17 hatalı sonuçtan hepsi yanlış negatiftir, yanlış pozitif sonuç yoktur. Literatürde hata sebeplerinin oranları yapılan çalışmalarda değişkendir (7, 9, 66, 71). Serimizde verilen yanlış negatif sonuçların %47'si (8 vaka) makroskopik örnekleme hatası, %35'i (6 vaka) patoloğun yorum hatası, %17'si (3 vaka) mikroskopik örnekleme hatasından kaynaklanmıştır.

Her ne kadar cerrahi patologların doğru doku örneklemesi yapabilmek için gross lezyonları tanıyabilmesi gerekse de, gross teşhislerin vakaların ancak %72' sinde doğru olduğu bildirilmiştir (72). Bölümümüzde gönderilen materyali asistan ve bir öğretim görevlisi beraber değerlendirmektedir.

Bu örnekleme sorunu materyaldeki lezyonun özelliğine göre karşımıza çıkabilir (71). Örneğin, tiroid mikropapiller karsinomlar frozen section örnekleme sırasında görülemiyebilir veya müsinoz over tümörlerinde tümör heterojenitesi nedeniyle karsinom alanları örneklenmeyebilir.

Problemin bir çözümü, gönderilen tüm dokuların her parçasının frozen section ile incelenmesi olabilir. Ancak bu frozen section yöntemindeki zaman kısıtlılığı

sebebiyle mümkün değildir, gönderilen tüm materyalde frozen section, takip artefaktı olması da patoloğ için sorunlar yaratabilir. Makroskopik örnekleme hatası riski, azda olsa, her lezyonun tamamını örnekleyip değerlendiremeyeceğimiz için parafin kesitlerde de vardır. İyi sonuçlar için kullanabileceğimiz bir alternatif frozen section için gönderilen tüm dokuların sitolojik preparatlarının hazırlanmasıdır. Sitolojik teşhis potansiyel olarak bazı yanlış negatif hataları önleyebilir.

Çalışmamızda yanlış negatif vakaların %35' i patoloğun yorum hatasından kaynaklanmıştır.

Bredahl ve Simonsen 'in bildirdiğine göre yorumlamadaki hata oranı, iki gözlemcinin olduğu durumlarda düşebilir ve belirsizlik olan birkaç vakada ise bu oranı 3 gözlemci ile düşürmek mümkündür (73). Dehner ve arkadaşları, tecrübeli patoloğların hata oranının tecrübesiz olanlara oranla daha düşük olduğunu göstermiştir (74). Dankwa ve arkadaşları benzer çalışmalara göre hata ve tanı erteleme oranlarının düşüklüğünü patoloğlarının tecrübelerine bağlamıştır (7). Howanitz ve arkadaşları, 34 değişik hastaneden 1952 frozen section vakasını değerlendirdikleri, çalışmalarında verilerinin daha çok sayıda frozen section yapan hastanelerin daha az frozen section yapan hastanelerden daha iyi performans gösterdiğine işaret etmediğini belirtmiştir (66) ve Rogers ve arkadaşları 1414 frozen section vakasını değerlendirdikleri çalışmalarında hataların azaltılmasında en önemli faktörün tecrübe olmadığını belirtmiştir (71).

Patoloğun tecrübeli, dikkatli olması ve gereken durumlarda tanıyı erteleme inisiyatifini kullanması hata oranını azaltır. Gerekli durumlarda imkanı varsa vakayı konsulte etmelidir. Cerrahla patoloğun iletişimi önemlidir. Cerrahla kurulan iyi iletişim gereksiz endikasyonları ve gerektiği durumlarda tanıyı ertelemeye karar vermeyi kolaylaştırır, gereksiz stresi azaltabilir. Patoloğ cerrahı yöntem ve kısıtlılıkları konusunda bilgilendirmelidir. Weiss ve arkadaşları bir üniversite hastanesinde çalışan doktorlar arasında yaptıkları çalışmada, cerrahların %43'ünün ortalama frozen section süresini, %89'unun dondurulamayan dokuları ve %92'sinin taze doku gerektiren çalışmaları bilmediğini saptamışlardır (6).

Fechner'in de belirttiği gibi, cerrahların frozen section hakkındaki bilgi yetersizlikleri, şüphesiz, cerrahi stajyerlik programlarında patolojiye yeterli miktarda veya hiç zaman ayrılmamasının sonucudur (31). Çoğu cerrah patoloğun işinin teknik

özellikleri ile ilgili veya teşhisin oluşturulmasında geçirilen mental süreçlerle ilgili öngörü geliştirmez. Ancak, çalışan cerrahları uzmanlığımız ile ilgili ince noktalar hakkında eğiterek makul olmayan istekleri azaltılabiliriz. Bu önemli miktarda öz hakimiyet ve sabır gerektirebilir fakat bu önemli bir eğitim zorunluluğudur. Patologların düşünceli, dikkatli ve hastanın yararına en uygun doku değerlendirme yöntemini bilen bireyler olarak rolünü anlatması gerekir (31).

Yanlış negatif sonuç verilen vakaların %17'si mikroskopik örnekleme hatasından kaynaklanmıştır.

Frozen section yönteminde çok sayıda seri kesit yapılmaktadır, malign mikrodoklar belirlenebilmektedir, fakat bu her zaman mümkün olmayabilir. Diğer bir yandan, bazı tümörlerde gizli metastazların bulunmasının hiçbir prognostik değeri olmadığına yönelik kanıtlar mevcuttur. Zaman kısıtlaması ve frozen kesitte tüm dokuları harcamadan kaynaklanabilecek hata potansiyeli artırılmış mikroskopik örneklemenin olası getirilerini azaltmaktadır (71).

Çalışmamızda yanlış pozitif tanımız yoktur. Bu konservatif davrandığımızı göstermektedir. Yanlış pozitif sonuç vermek yanlış negatif sonuç vermektense daha kötü sonuçlara yol açabilir, gereksiz cerrahi girişimlere sebep olabilir. Frozen section uygulayan patoloğun en önemli ilkelerinden biri konservatif davranmak olmalıdır, ancak bu hiç karar verememek kadar aşırı olmamalıdır (20, 26).

Bazen patolog frozen section ile bir karara varamayabilir. Durum böyle olduğunda özür dileyici olmasına gerek yoktur. Bazen, değerlendirmesine dayanarak, alınan dokunun lezyonu iyi temsil ettiğini fakat yine de nihai teşhis için kalıcı kesitlerin beklenmesi gerektiğini ek olarak söyleyebilir (18). Tanıyı erteleme frozen section yönteminin kısıtlamalarının bir sonucudur (39,66). Gerektiği zaman tanıyı ertelemek yöntemin güvenilirliğini artırır, hata riskini azaltabilir, ancak bu, cerrahın hızlı teşhise olan ihtiyacı ile dengelenmelidir (71). Tanısı ertelenen olguların oranının artması hata oranını düşürmekle birlikte, cerrahi operasyon sırasında karar vermede zor duruma sokar ve frozen section tekniğinin amacına ulaşmasını engeller (26, 41). Patologlar yöntemin riskleri ve kısıtlılığı konusunda cerrahi bilgilendirmelidir. Bizim tanıyı erteleme oranımız %5,98 ile literatürde belirtilen %0,5-10 oranı içindedir (75, 76).

Çalışmamızda kadın genital sisteminden 266 (%30,6) frozen section materyali değerlendirilmiştir. Bu oran incelenen literatürlerdeki çoğu çalışmadaki orandan yüksektir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık frozen section değerlendirmesi yapılan organlar tiroid ve memedir (63, 77, 78, 79). Frozen section istemi çalışmanın yapıldığı hastanenin özelliklerine, İİAB ve diğer sitolojik yöntemlerin kullanımının yaygınlığına göre belirgin farklılık göstermektedir. Yurt dışındaki çalışmalarda en sık frozen istenen organ değişkendir (7, 8, 9, 10).

Kadın genital sistemine ait 266 olguda 4 yanlış negatif sonuç verilmiş, 14 vakanın tanısı ertelenmiştir ve doğruluk oranı %98,49 dur. Bu oran literatürde %90-99 dur (38, 40, 42, 80). Doğruluk oranımız literatürle uyumludur.

Yanlış negatif olguların 2'si overe aittir. Overin borderline müsinöz karsinomu, borderline seroz karsinomu olarak olarak sonuç verilen iki vakada, parafin kesitlerin incelenmesi sonucu invaziv karsinom tanısı verilmiştir.

Over tümörlerinde frozen section teşhisinin doğruluğu %89,8-97' dir ve malign ve benign tümörlerde sensitivite ve spesifite borderline olanlara oranla daha yüksektir (25, 81, 82).

Geçtiğimiz 20 yıl içinde borderline tümörlerin prognoz ve uygun tedavileri hakkında artan bilgimiz bu tümörlere sahip genç kadınların daha konservatif tedavi edilmelerini sağladı. Borderline tümörlerin invaziv olanlara oranla prognozu daha iyidir; 5 yıl hayatta kalma oranı %95'ten fazladır. İnvaziv tümörlere oranla daha erken evrede tanı alırlar (yaklaşık %70' i evre 1) (83, 84). Borderline tümörleri ameliyathanede doğru bir şekilde teşhis edebilmek, uygun olduğu durumlarda doğurganlığı koruyan cerrahi girişimler yapma imkanı sunar (85, 86). Frozen section'a dayalı olarak kritik intraoperatif kararlar verilir. Dolayısıyla borderline tümörlerinin tanısında frozen kesitlerin doğru değerlendirilmesi önem taşır (87).

Literatürde borderline tümörlerde %44-78' lik sensitivite bildirilmiştir (80, 87, 88, 89). Borderline over tümörlerinde sensitivite diğer over tümörlerine oranla düşüktür (42). Borderline tümörlerin morfolojik heterojenitesi kısmi olarak bu sonucu doğurur. Bazı araştırmacılar, frozen section'ın borderline tümörlerde benign patoloji olasılığını uzaklaştırmak için yeterli olduğunu (90, 91) ve hassasiyetin %78,3'e kadar çıktığını bildirseler de, bu oran yine de malign ve benign tümörlerin ayrılmasındakinden çok düşüktür. Ayrıca bazı çalışmalar göstermiştir ki, hatalı

teşhisler, musinöz tümörlerde seröz tümörlere oranla daha yüksek orandadır (90, 92). Bunun nedeni musinöz tümörlerin ortalama çapının daha büyük olması ve çok sayıda örneğe ihtiyaç duyulmasıdır (34, 87, 89). Seröz neoplaziler genellikle tümüyle, tekdüze borderline veya maligndirler ve musinöz tümörler tipik olarak benignen maligne çeşitli lezyon türleri içerirler, heterojendirler (34, 87). Tek değişkenli analizlere göre musinöz tümörlerin ve çapları 20 cm' den daha büyük olan tümörlerin frozen section ile eksik teşhis edilmesi olasılığı vardır, bu durum frozen kesitte invazyon bölgelerinin örneklenmediği anlamına gelebilir (87, 89).

Musinöz tümörlerde frozen kesitin teşhis doğruluğunu arttırmak için, çok sayıda kesit (tümör çapının her 10 cm' si için en az 1 kesit) yapılabilir (89, 93). Buna ek olarak, cerrah ve patolog, bu tür tümörlerdeki hata payının bilincinde olmalıdırlar. Çalışmamızda 192 over materyali değerlendirilmiş, 13'ünde tanı ertelenmiş, 2'sinde frozen kesitlerde borderline tümör olarak değerlendirilmiş olup parafin kesitlerde invazyon saptanmıştır, doğruluk oranı % 92 olup literatürle uyumludur.

Overin musinöz tümörü olarak örneklenen bir vakada, materyalin frozenden sonra örneklenen kısmında invazyon saptanmıştır. Lezyonun boyutu 22,5 cm' dir. Lezyondan 2 örnek alınmıştır. Lezyonun heterojenik yapısı sebebiyle, lezyondan daha fazla örnek almak belki invazyonu saptamamızı sağlayabilirdi.

Yanlış negatif sonuç verilen diğer olguda, frozen kesitlerde borderline seröz karsinom olarak değerlendirilmiş olup, frozenden artan parafin blokların derin kesitlerinde invazyon saptanmıştır. Bu mikroskopik hatadır.

Bölümümüzde frozen sırasında her bloktan 4 değişik seviyede kesit alınmaktadır, bu alanlarda invazyon saptanamamıştır. Zaman kısıtlılığı sebebiyle daha fazla kesit, şüpheli durumlar dışında yapılamamaktadır.

Literatürde frozen section ile yüksek riskli uterin hastalık özelliklerinin saptanmasındaki yeterlilik %80-96,5'dur (46, 94).

Endometrium karsinomlarında frozen sectionda en sık uyumsuzluk tümör grade'lerinde olmaktadır (46). Endometriyal kanseri olan 460 hasta ile yapılan güncel bir çalışmada grade 1, 2 ve 3 olarak sınıflandırılan tümörlerin sırasıyla %60, %71 ve %84'ü sonuç histopatolojide doğrulanmıştır (95). Altmış sekiz hastalı başka bir çalışmada da vakaların sadece %72'sinde frozen ve sonuç patolojisi arasında uyum vardır (96). Tümör grade'nin daha az verilmesi daha fazla

verilmesinden siktir. Grade'lemedeki yetersizlik sebebi çoğu kez örnekleme hatasından kaynaklanmaktadır. Gerektiğinden düşük grade verilmesinin bir başka nedeni tümörün kötü diferansiye alanlarının önceki biyopsi veya küretajda alınmasıdır. Eğer preoperatif örnekleme ile frozen section tanısında tümör grade'inde uyumsuzluk varsa, intraoperatif kararda ki daha yüksek tümör grade'i kullanılmalıdır (46).

Frozen sectionla parafin sonuç uyumu myometriyum invazyon derinliği belirlemede genellikle yüksektir (%90-95). Sanjuan ve arkadaşları frozen kesitlerde endometriyum karsinomu invazyon oranını belirlemede %89,9 doğruluk tespit etmişlerdir (97). Altintas ve arkadaşları gross inceleme ve frozen kesit ile sırasıyla % 89 ve %91 sensitivite elde ettiler (98). Literatürde intraoperatif gross incelemedeki sensitivite %83-91'dir. Tümör grade'i düşüğe yöntemlerin sensitivitesi azalmaktadır (46, 97). Grade 1 lezyonlarla makroskopik değerlendirme ile frozen section sonuçları arasında önemli bir uyumsuzluk yoktur, bununla birlikte grade 2 ve grade 3 lezyonlarda gross inceleme ile histolojik derin invazyon arasında önemli uyumsuzluk tespit edilmiştir (uyum oranı %64,9 ve % 30,8) (46).

Tümör makroskopik olarak endometriuma sınırlı ise bunda mikroskopik olarak invazyon saptamak frozen sectionda çok zordur, böyle vakalarda tüm endometriyumun örneklenmesi gerekebilir. Tümör makroskopik olarak endometriuma sınırlı ise frozen yeterliliği düşüktür, %60 civarındadır (46).

Myometriyumun orta üçte birindeki tümör invazyonunda da invazyonun myometriyumun dış yarısına uzanıp uzanmadığı açık olmadığında zorluklar çıkabilir. Bu vakalarda, kararı ertelemek ve cerrahın introperatif cerrahi idarede kişisel tercih kullanmasına izin vermek yerinde olacaktır (94).

Endometriyum değerlendirmedeki en sık yanlış sonuç nedenleri, hatalı yorumlama ve frozen kesit tekniğinden kaynaklanan teknik artefaktlar nedeniyle ortaya çıkan zorluklar olarak bildirilmiştir (66, 93). Yanlışlara yol açan diğer faktörler arasında yetersiz örnekleme de vardır. Ancak, çok sayıda kesit alarak örnekleme hataları azaltılabilse de, zaman kısıtlı değerlendirilmeli, altın kural olarak da ayırdedici dokunun birazı parafine gömme için ayrılmalıdır (94). Bizim çalışmamızda endometrim karsinomu olan 2 vakada makroskopik örnekleme hatası yapılmış, karsinom frozen sectiondan sonra yapılan örneklemelede saptanmıştır.

Çalışmamızda tiroidden toplam 91 materyal değerlendirilmiştir. Tanısı ertelenen materyal sayısı 9, yanlış negatif değerlendirilen ise 6'dır. Doğruluk oranı %93,4'dür. Yanlış değerlendirilen 5 materyal makroskopik değerlendirme hatası olup, materyalin frozenden sonra örneklenen kısımlarında mikropapiller karsinom saptanmıştır. Yanlış negatif değerlendirilen bir materyal ise patoloğun yorum hatasıdır, vakanın klinik bilgisi de tam verilmemiştir. Bu vakada lezyonun tiroiddeki tek nodül olduğu belirtilmemiştir. İntraoperatif konsültasyona gönderilen materyal küçük boyutta olup, tamamı frozenda değerlendirilmiştir. Gönderilen materyal sadece lezyondan alınmış, patoloğun lezyonun hücrel detayları ile tümörsüz alanın hücrelerini kıyaslama imkanı olmamıştır. Frozen kesitlerin bilinen teknik artefaktları sebebiyle nükleer berraklaşma, groove, intranükleer inklüzyon gibi özellikler frozen lamalarında belirgin olarak yoktur. Gönderilen materyalde psammom cisimcikleri yoktur. Lezyonsuz alanla geçişi örneklense belki fark edilebilecek olan, hücrel kalabalıklaşma ve overlap özellikleri görülmekle birlikte benign olarak sonuç verilmiştir.

Tiroide frozen sectionda ertelenmiş teşhis oranı kısmen yüksek olsada, toplamda doğruluk oranı yüksektir (21). Literatürde tiroid frozen kesitinin doğruluk oranı genellikle %90 ile %97 arasında yüksek değerlerde verilmektedir (99, 100, 101). Literatürde İİAB'nin tanısal doğruluk oranı %70-97' dir. Fakat İİAB'nin çok yaygın olarak kullanılıyor olması, frozen kesitin doğruluğunu biraz düşürmüştür. Adenomatöz nodüllerin ve tiroiditin iğne aspirasyonu ile teşhisi çoğunlukla mümkündür ve bu lezyonlarda cerrahi müdahale ve kısmen frozen kesit olasılığını etkili bir biçimde ortadan kaldırır. Bu sayede, bu yöntem frozen açısından daha zor folliküler neoplasmlar nedeniyle ameliyat edilen popülasyonun sayısını arttırmıştır (53).

Hamburger ve Hamburger'in çokça atıfta bulunulmuş makalesinde iğne biyopsisinin, frozen kesit incelemelerinin %99'unu gereksiz kılabileceği öne sürülmektedir (102). Frozen sectionın rutin kullanımdan kaldırılmasını önermektedir (63). Daha fazla zaman, maliyete rağmen yeterli ve ilave bilgi sağlayamama nedenlerine atıfta bulunarak Chen ve arkadaşları frozen kesitin cerrahi tedaviye yardımcı olmadığı sonucuna varmışlardır (103).

İİAB ve frozen section sonuçlarının benign, olması klinik bulgular malignite düşündürüyorsa maligniteyi ekarte ettirmez (104, 105). İİAB tiroidektomi materyallerindeki malignite insidansını % 15 ten % 30 oranına çıkarmıştır. Bening lezyonlarda yapılan operasyonları 2/3 den 1/3 e indirmiştir (106).

İİAB ve frozen sectiondaki yanlış negatifliğin sebepleri;

1. İndeks nodülden ayrı tesadüfi karsinom (%20-30) (53, 107)
2. Tümör boyutunun küçüklüğüne bağlı örnekleme hatası (53)
3. Yanlış yorumlamadır.

Patoloğun alabileceği kabul edilebilir bir risk, mikropapiller bir karsinom odağını frozen kesit üzerinde kaybetme, denk getirememe olasılığıdır. Lobektomi esnasında frozen kesit ile benign teşhisi konan fakat ertesi gün lobun başka bir yerinde mikroskopik olarak bir papiller karsinom keşfedilen bir çok vaka vardır. Benzer bir şekilde, multinodüler bir guatrda sadece baskın nodül frozen kesit ile örneklenmiş olabilir, fakat ertesi gün örneklenen ayrı bir nodül eşzamanlı malign bir lezyona işaret edebilir (53). Bizim 5 olgumuzda yukarıda belirtildiği gibi mikropapiller karsinom odağı frozen section esnasında materyalin örnekleme hatası sebebiyle atlanmıştır.

Frozen sectionın bazı lezyonlarda kısıtlılığı vardır. Frozen sectionın atipik adenomların, iyi diferansiye folliküler karsinomdan ayırımı sınırlıdır. Vasküler ve/veya kapsüler invazyonu saptamak için tüm kapsülün incelenmesi gerekebilir. Frozen sectionda bu mümkün değildir. Ayrıca damarların bükülmesi ve kollapsı nedeniyle frozen esnasında vasküler invazyonu belirlemek çok zordur (104, 105). Spesifik olarak folliküler tiroid lezyonlarını örnekleyen bir çalışmada, frozen sectionın bu lezyonlarda yüksek spesifik olduğu fakat tekniğin sensitivitesinin genel olarak kötü ve büyük oranda değişken olduğu belirtilmektedir (108). Bu çalışmada sensitivite %67, spesifite %100, doğruluk oranı %96 saptanmıştır (108). Başka çalışmalarda, Johns Hopkins'de, sensitivite %55, spesifite %75, doğruluk oranı %50 saptanmıştır (109), Mayo Klinik'te 1023 vaka değerlendirilmiş, sensitivite %78, spesivite %99, doğruluk oranı %98 bulunmuştur (110).

McHenry ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kapsülün değerlendirilmesi için frozen kesit amacıyla alınan blok sayısı artırılmış, fakat kapsüler invazyon tespitinde bir iyileşme görülmemiştir (99). Folliküler

karsinomdaki vasküler ve kapsül invazyonu en iyi parafin kesitlerde tespit edilir. Vasküler invazyon ve/veya kapsüler invazyonun tespitinin önemli prognostik ve teropatik etkileri olması nedeniyle yorumların ertesi güne bırakılması hastanın çıkarımadır. Lobektominin yeterli bir cerrahi tedavi olduğu vakalarda, bu nodülleri frozen kesit sırasında “foliküler lezyon kalıcı kesite ertelenmiştir” şeklinde teşhis etmek uygundur. Çalışmalar, teşhisi ertesi güne bırakılmıyorsa, frozen kesit esnasında lezyonları doğru olarak sınıflandırmanın tam anlamıyla yazı-tura atmaya benzediğini göstermektedir. Sonunda folliküler karsinom olarak sınıflandırılmış vakaların, %40’ı frozen kesit ile doğru bir şekilde malign olarak, ama %43’ü benign olarak sınıflandırılmıştır (111). Benzer olarak, frozen kesitte ertelenen vakaları inceleyen bir çalışmada, parafin kesitte bu olguların %50’si malign ve %50’si benign olarak teşhis edilmiştir (53). Literatürle uyumlu olarak, sadece 2 olgu olmakla birlikte çalışmamızda tanısını ertelediğimiz folliküler lezyonlardan birisi folliküler adenom, diğeri folliküler karsinom olarak raporlanmıştır.

Papiller karsinomun klasik histolojik özellikleri arasında genişlemiş oval nükleuslar, nükleer inklüzyonlar ve nükleer çentikler sayılabilir. Bunun yanısıra, bu değişikliklerin hemen hepsi dondurulma işlemi sırasında biçimini kaybeder ve patolog için bir teşhis ikilemine yol açar. Kriyostat ile hazırlanan nonneoplastik nükleus kesitleride, buzlu cam, iri nükleus gibi papiller karsinoma benzer artefaktlara neden olur. Dolayısıyla bunların varlığı ayırıcı tanıda kullanılamaz. Benzer olarak, biçim bozulmaları nükleusların şekillerini etkiler ve donmadan kaynaklanan yanlış buzlu cam nükleus, nükleusların çentik ve inklüzyonlarını tanınamaz yapar (53). Yapılan çalışmalarda frozen sectionda papiller karsinom olgularında buzlu cam nükleus %37, nükleer psödoinklüzyonlar ve psammom cisimleri %50’nin altındaki oranlarda saptanmıştır (104, 105).

Çalışmamızdaki bir vakada papiller karsinomun nükleer özellikleri izlenememiş olgu benign olarak değerlendirilmiş ve parafin kesitlerde olgu papiller karsinom (folliküler varyant) olarak değerlendirilmiştir.

Gastrointestinal traktan toplam 88 materyal değerlendirilmiştir. Tanısı ertelenen materyal sayısı 4’tür, 1 materyalde yanlış negatif sonuç verilmiştir. Doğruluk oranı %98,8’dir. Literatürdeki doğruluk oranı %94,3-%99 arasındadır (8). Doğruluk oranımız literatürde bildirilen oranlar içindedir.

Yanlış negatif olarak değerlendirdiğimiz olguda, rektosigmoid bölgede tümör olan hastada, ince barsak mezosundan gönderilen materyalde çok küçük bir odakta birkaç malign hücre gözden kaçmıştır, patoloğun yorum hatasıdır. Frozenden sonra artan bloğun traşlanmasıyla odak daha da büyümüş, gland benzeri odaklar oluşturan atipik hücreler izlenmiştir.

İnce barsak serozasından veya serozal nodüllerden sıklıkla metastatik karsinomu ekarte etmek için veya cerrahi sırasında farkedilen beklenmeyen lezyonların tanısında frozen section istenebilir. Bu lezyonların bazıları malign olmakla birlikte, bir çoğu benignidir ve yalnızca fibrozis, yağ nekrozu ve adezyon gösterir (54).

Gastrointestinal traktan gönderilen materyalden 4'ü Hirschsprung hastası olup, rezeksiyon sınırlarını belirlemek amacıyla gönderilmiştir. Frozen sectionda ganglion hücreleri izlenen olgularda parafin kesitlerde de ganglion hücreleri izlenmiştir.

Karaciğer, pankreas, safra kesesinden toplam 85 materyal değerlendirilmiştir. Yanlış negatif tanı verilen materyal sayısı 2, tanısı ertelenen ise 8'dir. Doğruluk oranı %97,6'dır.

Karaciğerden alınan bir materyalde yanlış negatif tanı verilmiştir. Frozen sectionda sirotik zeminde displastik nodül olarak değerlendirilen olgu parafin kesitlerde hepatosellüler karsinom olarak değerlendirilmiştir.

Hepatosellüler karsinomla, sirozlu karaciğerde displazili geniş rejeneratif nodülün ayırımı frozen sectionda mümkün olmayabilir. Eğer lezyon tamamen eksize edilecek ve cerrahiye etkilemeyecekse lezyonun tanısını ertelemek en iyi karardır (60).

Pankreastan alınan bir olguda, lezyonun frozen kesitlerinde tümör saptanmamış, frozenden sonra frozenden artan blokların traşlanması sonucu lezyon saptanmıştır, mikroskopik örnekleme hatasıdır.

Literatürde pankreastan çalışılan frozen sectionlarda doğruluk % 90'nın üzerindedir (61), çalışmamızdaki %97,2 doğruluk oranı literatürde verilen değerlerin üst sınırına yakındır. 1970-1980 yılları arasında bu oran %65-86 arasında bildirilmiştir (61). Cioc ve arkadaşları retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada pankreas frozen sectionlarında rezeksiyon sınırlarını belirlemede %100, pankreatik

lezyonları ve metastatik alanları belirlemede %98,3 doğruluk oranı saptamışlardır (61).

Konservatif davranmak pankreatik lezyonlarda önemlidir. Malign tanısı ile hasta yüksek morbidite ve mortalitesi olan bir sürece girmektedir (112).

Lenf nodlarından toplam 62 materyal değerlendirilmiştir. Yanlış tanı yoktur, mesane tümörü olan bir olguda karar verilememiş tanı ertelenmiştir, parafin kesitlerde benign olarak değerlendirilmiştir. Vakalardan 2 tanesi primer tanı belirleme amaçlı, diğerleri metastaz olup olmadığını belirleme amaçlı gönderilmiştir. Doğruluk oranımız %100'dür. Literatürde lenf nodlarındaki doğruluk oranı %94,3-%100 arasındadır (79).

Boyun bölgesinden toplam 51 vaka değerlendirilmiştir. Tanısı ertelenen vaka sayısı 1'dir. Bir yanlış negatif tanı verilmiştir.

Boyun bölgesindeki bir lezyonun cerrahi sınırında frozen section esnasında tümör izlenmemiş, daha sonra parafin kesitlerde yapılan kesitlerde tümör görülmüştür, mikroskopik örnekleme hatasıdır.

Tanısı önceden bilinen lezyonların cerrahi sınırlarının değerlendirildiği olgularda, patoloğun eğer aynı kurumda önceki biyopsi materyallerine ait preparatları varsa, bunları görmesi sağlanmalıdır. Bu durumda patolog ne görmesi gerektiğini, neyi arayacağını, dokunun özelliklerini bilir, bu da doğruluk oranını arttıracaktır (113).

Santral sinir sisteminde toplam 48 vaka değerlendirilmiştir. Tanısı ertelenen vaka sayısı 5'tir. Bir yanlış negatif tanı verilmiştir. Doğruluk oranı %97,9'dur. Yapılan çalışmalar, santral sinir sisteminde %85-90'dan fazla tanısız doğruluk bildirmiştir (114). Çalışmamızdaki doğruluk oranı literatürle uyumludur.

İntramedüller kitleden gönderilen frozen section materyali periferik sinir kılıfı tümörü olarak bildirilmiş, parafin kesitlerin değerlendirilmesinde mikropapiller ependimomla uyumlu olduğu düşünülmüştür, patoloğun yorum hatasıdır.

Beyin dokusu yapısal olarak ve özellikle ödemli olduğunda, yumuşaktır ve bu frozen kesitlerin buz-kristali artefaktları oluşturmasına neden olur (64). Bu nedenle sitoloji preparatları özellikle santral sinir sistemi frozen section'larında yardımcı olabilir (64). İmprint şeklindeki sitolojik materyal, donma artefaktı olmadan ince

hücre detayı sağladığı için intraoperatif değerlendirmede tanıya yardımcıdır. Ancak frozen kesit hala altın standart olarak görülmektedir (64).

Memeden toplam 40 materyalde frozen section çalışılmıştır. Tanısı ertelenen 1, yanlış negatif sonuç verilen materyal sayısı 1'dir. Meme frozen section'larında güvenilirlik yüksektir, yanlış negatif oranı %1'den az, yanlış pozitif oranı %0, tanı erteleme oranı %5'den azdır (65). Çalışmamızda doğruluk oranı %97,5 dur. Yanlış negatif oranı %1'den azdır. Tanı erteleme oranı %2,5'dur, bulgular literatürle uyumludur.

Çalışmamızda 35 paratiroid spesmeni incelenmiştir. Tanısı ertelenen olgu sayısı 4'tür, yanlış tanı yoktur. Doğruluk oranı %100'dür.

Paratiroid ameliyatında patoloğun rolü paratiroid dokusunu tanımak ve normal ve normal olmayan paratiroid dokularını ayırt edebilmektir (53).

Frozen section, paratiroidi paratiroid olmayan dokudan ayırmakta çok etkili; doğruluk oranı %99'dan yüksek olan bir prosedürdür (53). Bizim 5 olgumuzda dokunun paratiroid olup olmadığı değerlendirilmiştir, doğruluk oranımız %100'dür. Frozen section artefaktı, örnekleme hatası ve paratiroidi sellüler bir tiroid nodülünden ayıramama, frozen sectionda yanlış tanı verilmesinde en sık görülen nedenlerdir (53). Eğer paratiroid biyopsisinde çok miktarda yağ varsa, örneğin frozen kesitleri zor alınır ve yanlış negatif teşhise yol açılabilir. İntraoperatif dokundurma preparatları bu durumlarda teşhise yarayacak doku sağlamakta genellikle başarılıdır.

Deri lezyonlarından toplam 19 materyal değerlendirilmiştir, ertelenen veya hatalı sonuç olmamıştır. Materyalin çoğu cerrahi sınır değerlendirme amaçlı gönderilmiştir, az sayıda tanı amaçlı frozen section istenmiştir. Literatürde de deri lezyonlarında daha çok cerrahi sınır değerlendirme amaçlı frozen section istenmiş, bizim çalışmamıza benzer olarak daha az oranda tanı amaçlı frozen section istendiği görülmüştür (10).

Üriner sistemden toplam 19 materyal değerlendirilmiştir. Tanısı ertelenen vaka sayısı 1'dir, yanlış tanı yoktur. Bu materyallerden 13 tanesinde cerrahi sınır değerlendirilmiştir, diğerleri tanı amaçlı gönderilmiştir.

Radikal sistektomi sırasında yanlış pozitif, yanlış negatif değerlendirme oranı, sırasıyla, %2 ve %6'dır (115, 116). Bu veriler, frozen kesitlerin intraoperatif olarak

üreteral ilişkiyi doğru biçimde tespit edebileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda değerlendirilen 13 üreter cerrahi sınırında hatalı tanı yoktur.

Raj ve arkadaşları, üreteral ilişkiyi tespit için frozen kesitin çok hassas ve özgül olduğunu, ancak, negatif üreteral sınır elde edilene kadar sıralı üreteral kesim stratejisinin anastomoz alanında veya üst alanlarda tekrarlama riskini yok etmediğini veya toplam hayatta kalma oranını yükseltmediğini belirtmişlerdir (117). Son olarak, üst yollarda tekrarlama insidansının düşük olması ve üst yollarda tekrarlama ile hayatta kalma arasındaki zayıf ilişki nedenleriyle, verilerinin üreteral ilişkinin değerlendirilmesinde rutin intraoperatif frozen kesit yapılmasını desteklemediğini belirtmişlerdir (117).

Tükrük bezinden toplam 15 materyal değerlendirilmiştir. Tanısı ertelenen vaka sayısı 1'dir, yanlış tanı yoktur. Doğruluk oranı %100'dür.

Parotis tümörlerinde ameliyat öncesi histolojik teşhis mümkün değildir çünkü insizyonel biyopsiler yüz sinirine zarar verme veya tümörün tamamının eksizye edilememesi olasılıkları nedeniyle kontrendikedir. Bu nedenle, biyopsiler perioperatif olma eğilimindedir (118).

Tükrük bezi tümörlerinin frozen kesit teşhisinin genel doğruluğu %96-98 civarında olsa da, malign lezyonlar için doğruluk oranı biraz daha düşüktür. Mukoepidermoid karsinomlar, lenfoepitelial lezyonlar, onkositomalar, nekrotize sialometaplazi ve pleomorfik adenomların sellüler alanlarının hepsi teşhiste zorluğa neden olabilir (21).

Cross ve arkadaşları tükrük bezi lezyonlarının teşhis ve tedavisinde frozen kesitlerin rolünün henüz yeterince oturmadığını belirtmiştir (119). Hillel ve Fee ile Rigual ve arkadaşları iatrojenik problemleri önlerken cerrahın frozen kesit sonuçlarını doğru değerlendirme becerisinin çok önemli olduğunu vurgulamışlardır (120, 121). Granick ve arkadaşları kararlar için en iyi rehberin cerrahi bulgular olduğunu öne sürmüştür (122). Carvalho ve arkadaşları, yaptıkları retrospektif bir çalışmada, parotis lezyonlarında frozen sectionın sensitivitesini %61.5, spesifitesini ise %98 bulmuşlar ve tümörlerde frozen kesitlerin radikal karar almada kendi başlarına yetersiz olduğu sonucuna varmışlardır (118).

Oral mukozadan 13 materyal değerlendirilmiştir. Tanısı ertelenen veya hatalı tanı verilen olgu yoktur.

Omentum, peritondan 11 vaka değerlendirilmiştir. Tanısı ertelenen vaka sayısı 1'dir, hatalı tanı yoktur. Omentum, peritondan genellikle başka bir sebeple yapılan cerrahi işlem sırasında metastatik karsinomanın veya implantın tanısı için frozen section istenir (54). Çalışmamızda da frozen section materyalleri tümör metastazı varlığını değerlendirmek açısından gönderilmiştir.

Yumuşak doku ve kemikten 10 vaka değerlendirilmiştir. Tanısı ertelenen olgu sayısı 2'dir. Hatalı tanı verilmemiştir. Doğruluk oranımız %100'dür. Literatürde % 2,9 oranında yanlış tanı bildirilmiştir (10). Frozen kesitin yumuşak doku ve kemik tümörlerinin ilk teşhisindeki rolü, biyopsi materyalinde canlı tümör dokusunun varlığının doğrulanması ile sınırlı tutulmalıdır (21). Çalışmamızda gönderilen vakaların tamamı tanı amaçlı gönderilmiştir.

Nazal sinüsten 6 materyal değerlendirilmiş olup, tanısı ertelenen olgu yoktur, hatalı tanı verilmemiştir.

Akciğerden 5 materyal değerlendirilmiştir. Tanısı ertelenen olgu yoktur, hatalı tanı verilmemiştir. Doğruluk oranımız %100'dür. Literatürde % 2,6 oranında yanlış tanı bildirilmiştir (10). Olgu sayımız az olduğu için doğruluk oranımız çok yüksek olabilir.

Sürrenalden 3 vaka değerlendirilmiş olup ertelenen olgu veya hatalı tanı yoktur. Sürrenalden frozen section, genellikle başka bir sebeple yapılan operasyonlar sırasında, rastlantısal olarak saptanan lezyonlardan istenmektedir. Çalışmamızda materyaller sürrenal lezyonu olduğu bilinen hastalardan tanı amaçlı gönderilmiş, rastlantısal lezyonlardan gönderilmemiştir (69).

Erkek genitalden, penisten alınan bir materyal benign olarak değerlendirilmiş olup, parafin kesitlerde Kaposi sarkomu tanısı almıştır. Kaposi sarkomu peniste nadiren görülür (123, 124). Lezyonda izlenen çok sayıda damar belki başka bir lokalizasyonda düşünülebilecek olan Kaposi sarkomunu penisten gönderilen materyalde düşündürmemiştir, bu patoloğun yorum hatasıdır.

Sonuç olarak, frozen section cerrahi girişimi yönlendirecekse istenmesi gereken intraoperatif bir konsültasyondur. Ackerman ve Ramirez'in belirttiği gibi "patoloğun, cerrahın entellektüel merakını tatmin edecek veya hastanede bir patolog olduğunu kanıtlayacak bir teknisyen olarak görülmesi" doğru değildir (17).

Frozen section yönteminin endikasyon ve sınırlılıklarını patolog ve cerrah bilmelidir. Frozen section uygulaması tüm tıp uygulamalarında olduğu gibi sınırlılıkları ve endikasyonları dahilinde kullanıldığında serimizde olduğu gibi doğruluk oranı (%98), spesifite (%100) ve sensitivitesi (%93'4) yüksek güvenilir bir tanı yöntemidir. Hatalarımızın sebeplerini bilmemiz hatalarımızı azaltacaktır. Yöntemin başarısında ayrıca cerrah ve patolog arasındaki iletişimin de temel parametrelerden biri olduğu unutulmamalıdır.

ÖZET

2000-2006 Yılları Arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Değerlendirilen Frozen Section Olgularının Dökümü

Bu çalışmada bölümümüzdeki frozen section yönteminin uygulamasındaki problemleri belirlemek ve kalite kontrolü yapmayı amaçladık.

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2000-2006 yılları arasında yapılan frozen section vakaları retrospektif olarak tarandı. Frozen sectiona gönderilen sistemler, endikasyonlar, frozen section sonucu ile parafin tanıları arasında uyumsuzluk varsa sebepleri araştırıldı.

Bu tarihler arasında patoloji laboratuvarımızda toplam 51165 olgu incelenmiştir. Olguların 869'unda frozen section çalışılmıştır.

Çalışmamızda frozen section yönteminde doğruluk oranı, spesifite ve sensitivite sırasıyla %98, %100, %93,4 olarak saptanmıştır. Tanıyı erteleme oranı %5,98, yanlış negatif tanı oranı %1,95, yanlış pozitif tanı oranı %0'dır. Yanlış negatif 17 sonucun %47,05'i makroskopik örnekleme, %35,30'u patoloğun yorum hatası, %17,65'i mikroskopik örnekleme hatasından kaynaklanmıştır. En sık frozen section incelemesi istenen bölgeler sırasıyla, kadın genital sistemi, tiroid ve gastrointestinal trakttır. Kadın genital sisteminden serinin %30,6'sını oluşturan 266 materyal değerlendirilmiş olup doğruluk oranı %98,5, spesifite %100, sensitivite %94 tür. Tiroitten serinin %10,4'ünü oluşturan 91 materyal değerlendirilmiş olup, doğruluk oranı %93,4, spesifite %100, sensitivite %68'dir. Gastrointestinal trakttan serinin %10,1'ini oluşturan 88 materyal değerlendirilmiş olup, doğruluk oranı %98,8, spesifite %100, sensitivite %95 dir. Sonuçlarımız frozen section' ın kaçınılmaz bir hata payı olsa da güvenilir bir yöntem olduğunu göstermiştir.

Frozen section, sonucu cerrahi prosedürün seyrini değiştirecekse uygulanması gereken intraoperatif konsültasyondur.

Patolog ve cerrahın iyi iletişimi, yöntemin endikasyon ve sınırlılıklarının bilinmesi frozen sectionın doğruluk oranını arttıracaktır.

Anahtar sözcükler: Tanı, frozen section, intraoperatif konsültasyon, patoloji

SUMMARY

Frozen section cases evaluated at Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Pathology between 2000-2006.

Our aim was to define the problems at the application of frozen section and to make quality control at our department.

Frozen section cases were retrospectively evaluated at Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Pathology between 2000-2006. Systems those frozen sections were sent, indications, the cause of discrepancy between frozen section and paraffin sections diagnosis were investigated.

Fifty one thousand one hundred and sixty five cases were evaluated at our department during this period. Frozen section was performed at eight hundred and sixty nine of them.

Our accuracy rate, spesivity and sensitivity were, 98%, 100% and 93,4%, respectively. The percentage of deferred diagnosis was 5,98%, false negativity was 1,95%, false pozitivity was 0%. False negative 17 results were due to macroscopic sampling error (47,05%), faulty interpretation of the pathologist (35,30%) and microscopic sampling error (17,65%). Female genital tract, thyroid and gastrointestinal tract were the most frequent frozen section requested sites, respectively. Two hundred sixty six specimens that consisted of 30,6% of our series were from female genitale tract. The accuracy rate, spesivity and sensitivity were, 98,5%, 100% and 94%, respectively. Ninty one specimens that consisted of 10,4% of our series were from thyroid. The accuracy rate, spesivity and sensitivity were, 93,4%, 100% and 68%, respectively. Eighty eight specimens that consisted of 10,1% of our series were from gastrointestinal tract. The accuracy rate, spesivity and sensitivity were, 98,8%, 100% and 95%, respectively. Our results demonstrated that frozen section is a reliable technique in spite of its inevitable mistakes.

Frozen section is an intraoperative consultation that should be performed if it results will change the surgical procedure.

Good communication between pathologist and surgeon, knowledge of endication and limitations of the procedure will increase the accuracy rate of frozen section.

Key words: Diagnosis, frozen section, intraoperative consultation, pathology

KAYNAKLAR

1. Gal AA. In search of the origins of modern surgical pathology. *Adv Anat Pathol.* 2001;8(1):1-13
2. Wright JR Jr. The development of the frozen section technique, the evolution of surgical biopsy, and the origins of surgical pathology. *Bull Hist Med.* 1985;59(3):295-326.
3. Gal aa. The centennial anniversary of the frozen section technique at the Mayo Clinic. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(12):1532-5.
4. Rosai, J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Volume one, ninth edition. St. Louis The C.V. Mosby Company. 2004. Chapter 1, p 1.
5. Gamze Mocan Kuzey. *Temel Patoloji.* 2007. p10.
6. Karadağ n. Peker ö. Haydarpaşa Numune Hastanesi'nde 1994-1998 yılları arasında yapılan intraoperatif patoloji konsültasyonlarının değerlendirilmesi. *The Turkish Journal of Pathology.* 2001 17(1-2):14-17.
7. Dankwa EK, Davies JD. Frozen section diagnosis: an audit. *J Clin Pathol.* 1985; 38(11):1235-40.
8. Kaufman Z, Lew S, Griffel B, Dinbar A. Frozen-section diagnosis in surgical pathology. A prospective analysis of 526 frozen sections. *Cancer.* 1986 15;57(2):377-9. A12-25.
9. Raab SS, Tworek JA, Souers R, Zarbo RJ. The value of monitoring frozen section-permanent section correlation data over time. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(3):337-42.
10. White VA, Trotter MJ Intraoperative consultation/final diagnosis correlation: relationship to tissue type and pathologic process. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(1):29-36.
11. Gephardt GN, Zarbo RJ. Interinstitutional comparison of frozen section consultations. A college of American Pathologists Q-Probes study of 90,538 cases in 461 institutions. *Arch Pathol Lab Med.* 1996;120(9):804-9.
12. Lechago J. The frozen section: pathology in the trenches. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(12):1529-31.
13. Rosen G. Beginnings of surgical biopsy. *Am J Surg Pathol.* 1977;1:361-364.
14. Fisher JE, Burger PC, Perlman EJ, Dickman PS, Parham DM, Savell VH Jr, Hutchison RE, Paidas CN, Lev ER. The frozen section yesterday and today: pediatric solid tumors--crucial issues. *Pediatr Dev Pathol.* 2001;4(3):252-66.
15. Agnantis NJ, Apostolikas N, Christodoulou I, Petrakis C, Garas J. The reliability of frozen-section diagnosis in various breast lesions: a study based on 3451 biopsies. *Recent Results Cancer Res.* 1984;90:205-10.
16. Klionsky B, Smith OD. Application of the refrigerated microtome in surgical pathology. *Am J Clin Pathol.* 1960;33:144-51.
17. Ackerman L. V, Rosai J. The indications for and limitations of frozen section diagnosis; a review of 1269 consecutive frozen section diagnoses. *Br J Surg.* 1959;46(198):336-50.
18. Rosai, J.: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Volume one, ninth edition. St. Louis The C.V. Mosby Company. 2004. Chapter 1, p 9.
19. Acs g. Baloch zw. Livolsi va. Intraoperative consultation: an historical perspective. *Semin Diagn Pathol.* 2002;19(4):190-1.

20. Horn rc. What can be expected of the surgical pathologist from frozen section examinations. *Surg Clin North Am.* 1962;42:443-54.
21. Challis d. Broadsheet number 41: frozen section and intra-operative diagnosis. *Pathology.* 1997;29(2):165-74.
22. Laucirica R. Intraoperative assessment of the breast: guidelines and potential pitfalls. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(12):1565-74.
23. İlvan S. Cerrahi Meme Patolojisinde Patoloğun Yaşadığı Sorunlar ve klinisyenden beklentileri. *Cerrahi Meme Patolojisi Günleri.* 2005; 4-5.
24. Cheng L, Al-Kaisi NK, Liu AY, Gordon NH. The results of intraoperative consultations in 181 ductal carcinomas in situ of the breast. *Cancer.* 1997;80(1):75-9.
25. Wootipoom V, Dechsukhum C, Hanprasertpong J, Lim A. Accuracy of intraoperative frozen section in diagnosis of ovarian tumors. *J Med Assoc Thai.* 2006 ;89(5):577-82.
26. Saltzstein SL, Nahum AM. Frozen section diagnosis: accuracy and errors; uses and abuses. *Laryngoscope.* 1973;83(7):1128-43.
27. Kindschi GW. Frozen sections. Their use and abuse. *JAMA.* 1984 ;251(19):2559-60.
28. Breuer MJ. Frozen-Section Biopsy At Operation. *Am. Jour.Clin Pathol.* 1937: 153-69.
29. Winship T, Rosvoll Rv. Frozen sections; an evaluation of 1,810 cases. *Surgery.* 1959;45(3):462-6.
30. Jennings ER, Landers JW. The use of frozen section in cancer diagnosis. *Surg Gynecol Obstet.* 1957;104(1):60-2.
31. Fechner re. Frozen section (intraoperative consultation) *Hum Pathol.* 1988;19(9):999-1000.
32. Griffiths JD. The dissemination of cancer cells during operative procedures. *Ann R Coll Surg Engl.* 1960;27:14-44.
33. Müller HW, Graham JE, Pulaski EJ. Implantation of intestinal cancer following colotomy, coloscopy, and colon resection. *U S Armed Forces Med J.* 1960;11:338-41.
34. Boriboonhirunsarn D, Sermboon. Accuracy of frozen section in the diagnosis of malignant ovarian tumor. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004;30(5):394-9.
35. Kopald KH, Layfield LJ, Mohrmann R, Foshag LJ, Giuliano AE. Clarifying the role of fine-needle aspiration cytologic evaluation and frozen section examination in the operative management of thyroid cancer. *Arch Surg.* 1989;124(10):1201-4; discussion 1204-5.
36. McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG, Bedard Y. Influence of fine-needle aspiration biopsy and frozen section examination on the management of thyroid cancer. *Am J Surg.* 1993;166(4):353-6.
37. Yamashina M. Follicular neoplasms of the thyroid. Total circumferential evaluation of the fibrous capsule. *Am J Surg Pathol.* 1992;16(4):392-400.
38. Lerman RI, Pitcock Ja. Frozen section experience in 3,249 specimens. *Surg Gynecol Obstet.* 1972;135(6):930-2.
39. Nakazawa H, Rosen P, Lana N, Lattes R. Frozen section experience in 3000 cases. Accuracy, limitations, and value in residency training. *Am J Clin Pathol.* 1968;49(1):41-51.

40. Prey MU, Vitale T, Martin SA. Guidelines for practical utilization of intraoperative frozen sections. *Arch Surg.* 1989;124(3):331-5.
41. Scopa CD, Melachrinou M, Panagiotopoulou C, Grekou AN. Frozen section diagnosis: a quality control study. *Int Surg.* 1990;75(3):195-7.
42. Maheshwari A, Gupta S, Kane S, Kulkarni Y, Goyal BK, Tongaonkar HB. Accuracy of intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian neoplasms: experience at a tertiary oncology center. *World J Surg Oncol.* 2006;4:12.
43. Shaha A, Gleich L, Di Maio T, Jaffe BM. Accuracy and pitfalls of frozen section during thyroid surgery. *J Surg Oncol.* 1990;44(2):84-92.
44. Coffey D, Kaplan AL, Ramzy I. Intraoperative consultation in gynecologic pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(12):1544-57.
45. Woodford HD, Poston W, Elkins TE. Reliability of the frozen section in sharp knife cone biopsy of the cervix. *J Reprod Med.* 1986;31(10):951-3.
46. Acs G. Intraoperative consultation in gynecologic pathology. *Semin Diagn Pathol.* 2002;19(4):237-54.
47. Chapron C, Dubuisson JB, Kadoch O, Capella-Allouc S, Vacher-Lavenu MC. Laparoscopic management of organic ovarian cysts: is there a place for frozen section diagnosis? *Hum Reprod.* 1998;13(2):324-9.
48. Wakahara F, Kikkawa F, Nawa A, Tamakoshi K, Ino K, Maeda O, Kawai M, Mizutani S. Diagnostic efficacy of tumor markers, sonography, and intraoperative frozen section for ovarian tumors. *Gynecol Obstet Invest.* 2001;52(3):147-52.
49. Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(11):1447-64.
50. Riopel MA, Ronnett BM, Kurman RJ. Valuation of diagnostic criteria and behavior of ovarian intestinal-type mucinous tumors: atypical proliferative (borderline) tumors and intraepithelial, microinvasive, invasive, and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(6):617-35.
51. Rodriguez IM, Prat J. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(2):139-52.
52. Lawrence WD. The borderland between benign and malignant surface epithelial ovarian tumors. Current controversy over the nature and nomenclature of "borderline" ovarian tumors. *Cancer.* 1995;76(10 Suppl):2138-42.
53. Anton RC, Wheeler TM. Frozen section of thyroid and parathyroid specimens. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(12):1575-84.
54. Younes M. Frozen section of the gastrointestinal tract, appendix, and peritoneum. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(12):1558-64.
55. Rosai, J.: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Volume one, ninth edition. St. Louis The C.V. Mosby Company. 2004. Chapter 11, pp 671.
56. Rosai, J.: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Volume one, ninth edition. St. Louis The C.V. Mosby Company. 2004. Chapter 11, pp 778-779.

57. Maia DM. The reliability of frozen-section diagnosis in the pathologic evaluation of Hirschsprung's disease. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(12):1675-7.
58. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Immediate management of mammographically detected breast lesions. *Am J Surg Pathol* 1992;16:69-70.
59. Oberman HA. A modest proposal. *Am J Surg Pathol.* 1992;16(1):69-70.
60. Lechago J. Frozen section examination of liver, gallbladder, and pancreas. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(12):1610-8.
61. Cioc AM, Ellison EC, Proca DM, Lucas JG, Frankel WL. Frozen section diagnosis of pancreatic lesions. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126(10):1169-73.
62. Solomon AC, Kossev PM. Frozen sections in hematopathology. *Semin Diagn Pathol.* 2002;19(4):255-62.
63. Celasun B, Aksu A, Safali M, Evren G, Gunhan O, Finci R. Bir Tanı Yöntemi Olarak 'Frozen Section' 1316 Olgunun Değerlendirilmesi. *Ankara Patoloji Bülteni.* 1992; 9(1): 41-8.
64. 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.
65. Rosai, J.: *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.* Volume two, ninth edition. St. Louis The C.V. Mosby Company. 2004. chapter 20, pp 1793-1794.
66. Howanitz PJ, Hoffman GG, Zarbo RJ. The accuracy of frozen-section diagnoses in 34 hospitals. *Arch Pathol Lab Med.* 1990;114(4):355-9.
67. Truong LD, Krishnan B, Shen SS. Intraoperative pathology consultation for kidney and urinary bladder specimens. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(12):1585-601.
68. Sienko A, Allen TC, Zander DS, Cagle PT. Frozen section of lung specimens. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(12):1602-9.
69. Klein EA, Strem SB, Novick AC. Intraoperative consultation for the retroperitoneum and adrenal glands. *Urol Clin North Am.* 1985;12(3):411-21.
70. Ferreiro JA, Myers JL, Bostwick DG. Accuracy of frozen section diagnosis in surgical pathology: review of a 1-year experience with 24,880 cases at Mayo Clinic Rochester. *Mayo Clin Proc.* 1995;70(12):1137-41.
71. Rogers C, Klatt EC, Chandrasoma P. Accuracy of frozen-section diagnosis in a teaching hospital. *Arch Pathol Lab Med.* 1987;111(6):514-7.
72. Pitts HH, Sturdy JH, Coady CJ. Frozen sections. II. Value in cases of suspected malignancy. *Can Med Assoc J.* 1958;79(2):110-3.
73. Bredahl E, Simonsen J. Routine performance of intra-operative frozen section microscopy, with particular reference to diagnostic accuracy. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl.* 1970;212:Suppl 212:104-111.
74. Dehner LP, Rosai J. Frozen section examination in surgical pathology: a retrospective study of one year experience, comprising 778 cases. *Minn Med.* 1977;60(2):83-94.

75. Holaday WJ, Assor D. Ten thousand consecutive frozen sections. A retrospective study focusing on accuracy and quality control. *Am J Clin Pathol.* 1974;61(6):769-77.
76. Dahlin DC. Seventy-five years' experience with frozen sections at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 1980;55(11):721-3.
77. Sav A, Dikeç HD. Cerrahi patolojide frozen section. *Ankara Numune Hastanesi Bülteni* 1987 ; 27:79-84.
78. Bülbül HD, Aksoy F, Sav A. Cerrahi patolojide frozen section.(368 frozen section olgusunun retrospektif analizi). 8. Ulusal Patoloji Kongre Kitabı 1987; 59-63.
79. Sertçelik A. A study on frozen section technique. *Ankara Tıp Bülteni* 1987; 9: 29-34.
80. Ilvan S, Ramazanoglu R, Ulker Akyildiz E, Calay Z, Bese T, Oruc N. The accuracy of frozen section (intraoperative consultation) in the diagnosis of ovarian masses. *Gynecol Oncol.* 2005;97(2):395-9.
81. Yeo EL, Yu KM, Poddar NC, Hui PK, Tang LC. The accuracy of intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian tumors. *J Obstet Gynaecol Res.* 1998;24(3):189-95.
82. Obiakor I, Maiman M, Mittal K, Awobuluyi M, DiMaio T, Demopoulos R. The accuracy of frozen section in the diagnosis of ovarian neoplasms. *Gynecol Oncol.* 1991;43(1):61-3.
83. Bostwick DG, Tazelaar HD, Ballon SC, Hendrickson MR, Kempson RL. Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. A clinical and pathologic study of 109 cases. *Cancer.* 1986;58(9):2052-65.
84. Chambers JT, Merino MJ, Kohorn EI, Schwartz PE. Borderline ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159(5):1088-94.
85. Papadimitriou DS, Martin-Hirsch P, Kitchener HC, Lolis DE, Dalkalitsis N, Paraskevidis E. Recurrent borderline ovarian tumours after conservative management in women wishing to retain their fertility. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999;20(2):94-7.
86. Lim-Tan SK, Cajigas HE, Scully RE. Ovarian cystectomy for serous borderline tumors: a follow-up study of 35 cases. *Obstet Gynecol.* 1988;72(5):775-81.
87. Rose PG, Rubin RB, Nelson BE, Hunter RE, Reale FR. Accuracy of frozen-section (intraoperative consultation) diagnosis of ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(3):823-6.
88. Twaalfhoven FC, Peters AA, Trimpos JB, Hermans J, Fleuren GJ. The accuracy of frozen section diagnosis of ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 1991;41(3):189-92.
89. Tangjitgamol S, Jesadapatrakul S, Manusirivithaya S, Sheanakul C. Accuracy of frozen section in diagnosis of ovarian mass. *Int J Gynecol Cancer.* 2004;14(2):212-9.
90. Kayıkcıoğlu F, Pata O, Cengiz S, Tulunay G, Boran N, Yalvaç S, Köse MF. Accuracy of frozen section diagnosis in borderline ovarian malignancy. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;49(3):187-9.
91. Menzin AW, Rubin SC, Noumoff JS, LiVolsi VA. The accuracy of a frozen section diagnosis of borderline ovarian malignancy. *Gynecol Oncol.* 1995;59(2):183-5.

92. Usubütün A, Altınok G, Küçükali T. The value of intraoperative consultation (frozen section) in the diagnosis of ovarian neoplasms. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77(10):1013-6.
93. Wang KG, Chen TC, Wang TY, Yang YC, Su TH. Accuracy of frozen section diagnosis in gynecology. *Gynecol Oncol.* 1998;70(1):105-10.
94. Quinlivan JA, Petersen RW, Nicklin JL. Accuracy of frozen section for the operative management of endometrial cancer. *BJOG.* 2001;108(8):798-803.
95. Petersen RW, Quinlivan JA, Casper G, Nicklin JL. Endometrial adenocarcinoma: presenting pathology is a poor guide to surgical management. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2000;40:191-194.
96. Oakley G, Nahhas WA. Endometrial adenocarcinoma: therapeutic impact of preoperative histopathologic examination of endometrial tissue. *Europ J Gynecol Oncol* 1989;10:255-260.
97. Sanjuan A, Cobo T, Pahisa J, Escaramis G, Ordi j, Ayuso JR, Garcia S, Hernandez S, Torne A, Martinez Roman S, Lejarcegui JA, vanrell JA. Preoperative and intraoperative assessment of myometrial invasion and histologic grade in endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging and frozen section. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(1):385-90.
98. Altintas A, Cosar E, Vardar MA, Demir C, Tuncer I. Intraoperative assessment of depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999;4:329-31.
99. McHenry CR, Raeburn C, Strickland T, Marty JJ. The utility of routine frozen section examination for intraoperative diagnosis of thyroid cancer. *Am J Surg.* 1996; 172:658-661.
100. Bouvet M, Feldman JI, Gill GN, Dillmann WH, Nahum AM, Russack V, Robbins T : Surgical Management of the Thyroid Nodule : Patient Selection Based on the Results of Fine-Needle Aspiration Cytology. *Laryngoscope.* 1992; 102 : 1353-1356.
101. Taneri F, Poyraz A, Salman B, Tekin E, Akyuerek N, Bayram O, Onuk E. Using imprint and frozen sections in determining the surgical strategies for thyroid pathologies. *Endocr Regul.* 2001;35(2):71-4.
102. Hamburger JI, Hamburger SW. Declining role of frozen section in surgical planning for thyroid nodules. *Surgery.* 1985; 98: 307-312.
103. Chen H, Nicol TL, Udelsman R. Follicular lesions of the thyroid. Does frozen section evaluation alter operative management? *Ann Surg.* 1995;222(1):101-6.
104. MCHenry CR, Rosen IB, Walfish PG, Bedard Y: Influence of fine-needle aspiration biopsy and frozen section examination on the management of thyroid cancer. *Am J Surg.* 1993; 166: 353-356.
105. Piromalli D, Martelli G, Prato ID, Collini P, Pilotti S : The role of fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodules. Analysis of 795 consecutive cases. *J Surg Oncol.* 1992; 50: 247-250.
106. Wool MS: Thyroid Nodules: The place of fine-needle aspiration biopsy in management. 1993; *Postgrad Med* 79(1):111-122.
107. Rose RG, Kelsey MP, Russel WO, İbanez ML, White EC, Clark RL: Follow-up study of thyroid cancer treated by unilateral lobectomy. *Am J Surg.* 1963; 106: 494-500.

108. Callcut RA, Selvaggi SM, Mack E, Ozgul O, Warner T, Chen H. The utility of frozen section evaluation for follicular thyroid lesions. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(1):94-8.
109. Chen H, Nicol TL, Udelsman R. Follicular lesions of the thyroid. Does frozen section evaluation alter operative management? *Ann Surg* 1995; 222:101-6.
110. Paphavasit A, Thompson GB, Hay ID. Follicular and Hurtle cell thyroid neoplasms. Is frozen-section evaluation worthwhile? *Arch Surg* 1997; 132:674-8.
111. Neale ML, Delbridge L, Reeve TS, Poole AG. The value of frozen section examination in planning surgery for follicular thyroid neoplasms. *Aust N Z J Surg*. 1993; 63: 610-613.
112. Harris, P.L. : Pancreatic Cancer: Unreliability of frozen section in diagnosis, *Southern Medical Journal*. 1985; 78: 1053-1056.
113. Black C, Marotti J, Zarovnya E, Paydarfar J. Critical evaluation of frozen section margins in head and neck cancer resections. *Cancer* 2006; 107:2 792-800.
114. Plesec P. T, Prayson A. R. Frozen section discrepancy in the evaluation of central nervous system tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2007; 131: 1532-1540.
115. Schoenberg MP, Carter HB, Epstein JI. Ureteral frozen section analysis during cystectomy: a reassessment. *J Urol*. 1996; 155: 1218-1220.
116. Silver DA, Stroumbakis N, Russo P, Fair WR, Herr HW. Ureteral carcinoma in situ at radical cystectomy: does the margin matter? *J Urol*. 1997; 158:768-771.
117. Raj VG, Tal R, Vickers A, Bochner BH, Serio A, Donat SM, Herr H, Olgac S, Dalbagni G. Significance of intraoperative ureteral evaluation at radical cystectomy for urethelial cancer. *Cancer* 2006; 107: 2167-72.
118. Carvalho MB, Soares JM, Rapoport A, Andrade Sobrinho J, Fava AS, Kanda JL, Lehn CN, Walder F, Menezes MB, Negri SL. Perioperative frozen section examination in parotid gland tumors. *Sao Paulo Med J*. 1999;117(6):233-7.
119. Cross DL, Gansler TS, Morris RC. Fine Needle aspiration and frozen section of salivary gland lesions. *South Med J* 1990; 83:1128-43.
120. Hillel AD, Fee WE. Evaluation of frozen section in parotid gland surgery. *Arch Otolaryngol* 1983; 109: 230-2.
121. Rigual NR, Milley P, Lore JM, Kaufman S. Accuracy of frozen section diagnosis in salivary gland neoplasms. *Head Neck Surg* 1986; 8: 442-6.
122. Granick MS, Erickson R, Hanna DC. Accuracy of frozen section diagnosis in salivary gland lesions. *Head Neck Surg* 1985; 7: 465-7.
123. Schwartz RA, Cohen JB, Watson RA, Gascon P, Ahkami RN, Ruszczak Z, Halpern J, Lambert WC. Penile Kaposi's sarcoma preceded by chronic penile lymphoedema. *Br J Dermatol*. 2000;142(1):153-6.
124. Micali G, Nasca MR, De Pasquale R, Innocenzi D. Primary classic Kaposi's sarcoma of the penis: report of a case and review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17(3):320-3.