

# TORAKS PATOLOJİSİNDE FROZEN İNCELEMESİ

## FROZEN SECTION IN THORACIC PATHOLOGY

**Emine Dilek Yılmazbayhan**

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

**e-mail:** dilekbayhan@gmail.com

DOI: 10.5578/tbc.2017.014

### Özet

Frozen inceleme patoloji pratiğinde yer alan en önemli ve zor işlemlerden biridir. Deneyim, klinik bilgi ve patolojik bilgi gerektirir. Hızlı karar vermek, tekniğin sınırlarını bilerek tanıyı zorlamamak veya yetersiz tanı vermemek gereklidir. Toraks patolojilerinde akciğer lezyonları, mediastinal lenf nodları, mediastinal ve plevral lezyonlar hedef alınır. Akciğerde lezyonun tanısı, bronş rezeksiyon hattı ve plevral cerrahi sınırlar; mediastinal lenf nodlarının incelenmesi ile evre; mediastinal lezyonlarda yeterli parça alınıp alınmadığı ve operasyon gerekliliği değerlendirilir. Patolog ve cerrahın yakın işbirliği gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Frozen, akciğer, mediasten

### Abstract

Frozen examination is one of the most important and difficult procedures involved in pathology practice. Experience, clinical and pathological knowledge; to make a quick decision, knowing the boundaries of the technique, not giving overdiagnosis or insufficient diagnosis are necessary. Lung lesions, mediastinal lymph nodes, mediastinal and pleural lesions are targeted in thoracic pathologies. Diagnosis of lesion in lung, bronchial resection line and pleural surgical margin; Examination of mediastinal lymph nodes for staging; The mediastinal lesions are assessed for the adequacy of the biopsy for permanent diagnosis. Close collaboration between the pathologist and the surgeon is important.

**Keywords:** Frozen section, lung, mediastinum

Patolojide frozen incelemesi "Frozen Section", "Dondurma Kesi" ya da "İntraoperatif Konsültasyon" olarak isimlendirilir. Patoloji pratiğinde yer alan en önemli ve zor işlemlerden biridir (1). Normal takip işlemi uygulanmadığı için teknik artefaktlar mevcuttur ve bu işlemin etkinliğini belirler. Rutin tanıda uygulanan ileri incelemeler (histokimya, immünohistokimya, moleküler vb.) yapılamaz ya da sınırlı olarak yapılabilir.

### Genel Bilgiler

Frozen inceleme deneyim, klinik bilgi ve patolojik bilgi gerektirir. Hızlı karar vermek, tekniğin sınırlarını bilerek tanıyı zorlamamak veya yetersiz tanı vermemek gereklidir. Bazen cerrah hasta yakınlarını erken bilgilendirmek için ya da merakından frozen isteyebilir. Ancak bu stresli, zaman alıcı ve pahalı yöntem amacı dışında kullanılmamalıdır. Frozen inceleme ameliyat biçimini değiştirmeyecek ise yapılmamalıdır. Genellikle üç amaçla kullanılır; lezyon varlığını ve türünü belirlemek, cerrahi sınırları belirlemek, materyalin diagnostik olup

olmadığını belirlemek, yoksa tekrar örneklemek (2-4). Diğer bir neden dokuyu optimal kullanmak için gereken işlemleri belirlemektir (Tanı, tedavi, araştırmaya yönelik ileri amaçlı uygun yöntemlerin seçilmesi gibi). Transplant olgularında organ uygunluğunun belirlenmesi için de kullanılabilir. Ana amaç operasyonun planlanmasına yardımcı spesifik soruların cevaplanmasıdır. Kesin tanı gerekli olmadığı gibi teknik sınırlılıkları olan işlem yanıtıcı da olabilir. Patolog tanı vermediği, yorum yapmadığı durumlarda, tanı için kalıcı kesitlerin incelenmesini bekleyebilir. Bu durumda cerrahın klinik bulgular ve öngörüsü ile cerrahiye yönlendirmesi gerekebilir ya da frozen için tekrar parça alabilir. Organlara göre frozen incelemenin endikasyonları ve sınırlılıkları farklıdır. Kesin tanı koymak her zaman gerekli ve mümkün değildir. Bazen "sınırları genişletelim", "lobektomi yapalım" veya "burada duralım" tipinde kararlar alınabilir. Patolog ve cerrahın iyi bir iletişim halinde olması gereklidir. Çok kişinin sıra ile nöbete girdiği ve farklı konularda uzmanlaşmış patologların genel frozen nöbeti tuttuğu birimlerde patologlar arası konsültas-

yon yapılabilir. Konuda uzman patoloğa ulaşmak, uzak mesafeden işlemi gerçekleştirmek gibi amaçlarla telepatoloji yöntemi kullanılabilir (5).

Frozen için materyal, merkezler arasında değişiklik göstermekle birlikte, hastanın dosyası, işlem için kısa klinik bilgi, frozen amacı belirtilen bir form doldurularak patolojiye gönderilmelidir (Örnek istem formu-Istanbul Tıp Fakültesi) (Resim 1). Laboratuvar güvenliği nedeni ile bilinen enfeksiyöz bir ajanın varlığı belirtilmelidir. Patolojik incelemenin sonucu da iki kopya halinde (birisini patoloji laboratuvarı kayıtlarında kalmak, diğeri cerraha ulaştırılmak üzere) hazırlanmalıdır. Hızlı sonuç vermek için yazılı kopya ulaşana kadar telefonla bilgi verilmelidir. Bu nedenle frozen istem formuna mutlaka iletişim bilgileri, cerrahın adı kaydedilmelidir.

Patolog ve cerrahın olgu özelinde biyopsi yerini daha önceden birlikte belirlemesi, işlem sırasında gönderme formunda belirtilen bazı alanların işaretlenmesi ya da ameliyathane içerisinde işlem yapılıyor ise makroskopik özelliklerin birlikte incelenmesi büyük yarar sağlar. Birlikte inceleme mümkün değilse işaretleme yöntemi kullanılabilir, işaretlerin gönderme formuna yazılması gerekmektedir.

T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı		FROZEN GÖNDERME FORMU	
Tarih: 21.02.2017			
Bildirimi Zorunlu Hastalık Bilgisi :			
Hasta Adı Soyadı	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ	18.08.2017	Cinsiyet <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> K
T.C. Kimlik No/ Hastane Protokol No	TO: Ad Soyad: Prizma 00000 CER. SERVİS Talp No.	14.12.19	Patoloji Biyopsi No: Yes 66 O.U. Kodu : 04
Biyopsi Alınma Saati	Beyaz		Kayıt Görevlisi
Frozen'a Kabul Saati			
Biyopsinin Alındığı Bölge	Mediastinik		
Biyopsi Alınma Şekli	<input type="checkbox"/> İnzilyon	<input type="checkbox"/> Eksizyon	<input type="checkbox"/> Diğer
Frozen İstem Amacı	<input type="checkbox"/> Tanı	<input type="checkbox"/> Cerrahi Sınır	<input type="checkbox"/> Metastaz Tespiti
On Tanı (lar)			
Gönderen Doktor	Prof. Dr. Ap. Peker	İmza-Kaşe	Telefon: 32835
Gönderen Kurum/Servis	İTF Cerrahi	E-Posta	
Klinik Bulgular :	247 nodül ve 2 nodülün biopsi için cerrahi BT-CT → Sol Akciğerde posteroanterior segment 55mm S2A1 2 nodülün biopsi için alınması		
MATERYAL KABUL VE RED KRİTERLERİ			
<input type="checkbox"/> Doku fiksatifle KONMADAN gönderilmelidir.			
<input type="checkbox"/> Dokunun gönderildiği kap üzerine hasta ismi okunabilecek şekilde yazılmalıdır.			
<input type="checkbox"/> Doku hızla Frozen Laboratuvarına ulaştırılmalıdır.			
<input type="checkbox"/> Acil durumlarda 31304 veya 31748 dahili hat ile iletişime kurulmalıdır.			
<input type="checkbox"/> Doku Frozen Laboratuvarına ameliyathane görevlileri tarafından ulaştırılmalıdır.			
<input type="checkbox"/> Form eksiksiz doldurulmalıdır.			
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı	Tel : 0212 414 20 00 Sekreterlik : 31748 Materyal Kabul : 32275 Frozen Laboratuvarı : 31304 Faks : 0212 631 13 67	E-Posta : itfpatoloji@istanbul.edu.tr	
ITF-PAT-99-001/FR-002 Rev.No:00			

Resim 1. Frozen inceleme gönderme formu-Örnek İstanbul Tıp Fakültesi.

## Frozen İnceleme-Teknik

Genellikle doku frozen inceleme için fiksasyonsuz (herhangi bir solüsyona konulmadan), taze olarak gönderilmelidir. Özel incelemelerde patolog ile önceden konuşularak farklı yöntemler kullanılabilir.

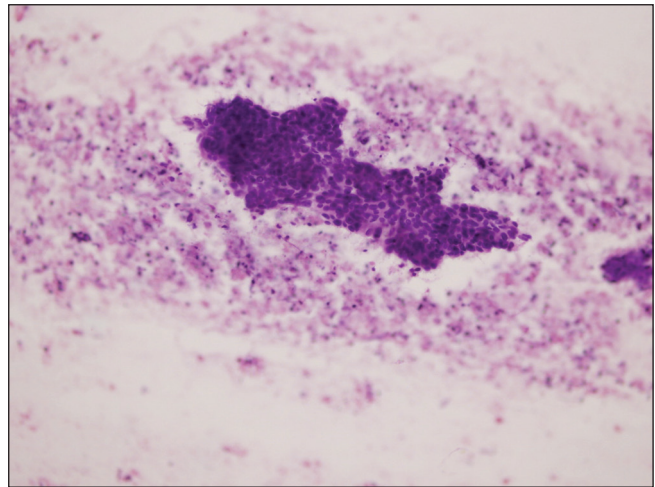
İncelemenin ilk aşaması makroskopik incelemedir. Bazı doku örnekleri tümü ile incelemeye alınır. Büyük materyallerde ise amaca yönelik (örn. lobektomi piyesinde bronş cerrahi sınır örneklenmesi) materyal incelemeye alınır. Büyük tümörlerde farklı görünen alanlardan birkaç örnek incelenebilir. Cerrahi sınırlar mikroskopik incelemeye öncülük etmesi açısından doku boyası ile boyanır ve fiske edilir. Farklı sınırlar belirlenmek istenirse (örn. akciğer nodülünde plevra veya parankim cerrahi sınırı) farklı renkte boyalar kullanılır. İkinci aşama sitolojik değerlendirmedir (6,7). Doku dondurulmadan önce imprint ya da kazıma yöntemi ile sitolojik yaymalar hazırlanır (Resim 2). Bu doku kaybını önlemek yanı sıra patolog için kesitleri görmeden ön inceleme ve bazen tanı koyma olanağı sağlar. Bazı durumlarda sitolojik inceleme yeterli olabilir. Lenf nodlarında mikrometastazları belirlemek ve frozen kesi sırasında bu odakların kaybolmasını engellemek amacı ile kesit yapılmayabilir (meme sentinel lenf nodlarında yaygın olarak kullanıldığı gibi).

Dondurmak için rutin olarak kriyostat denilen alet kullanılmaktadır (Resim 3-5). Doku sıvı nitrojen ile soğutulan izopentan (metilbütan) içerisinde dondurulur. Aletin protokollere uygun olarak en az günde bir kez temizlenmesi gereklidir.

Frozen dan arta kalan doku kalıcı kesitlerin hazırlanması için %10 tamponlu formalin içersine alınır.

## Frozen İnceleme-Etkinlik

Yöntemin "overall accuracy" değerini araştıran çok sayıda çalışma vardır. "College of American Pathologists (CAP)" sponsorluğunda yapılan bir çalışmada 461 merkezde yapılan



Resim 2. Imprint sitoloji, akciğer adenokarsinom.



## Frozen İnceleme-Süre

Materyalin Patoloğa ulaşmasından, sonucun cerraha ulaşması için gereken süre CAP sponsorluğunda, 700 merkezde, 33.000 frozen üzerinde yapılan çalışmada 20 dakika olarak hesaplanmıştır (10). Ancak radyoloji ile karşılaştırma, çoklu biyopsiler, olgunun zorluğu, dokunun donması için gereken zamanın değişkenliği, konsültasyon gerekliliği gibi durumlarda bu süre uzayabilir.

## TORAKS PATOLOJİSİNDE FROZEN

### İNCELEMENİN YERİ

Toraksik cerrahi plevra, akciğerler ve mediastinal organları kapsar.

### Akciğer Lezyonlarında Frozen İnceleme

Akciğer lezyonlarında frozen uygulaması hava varlığı nedeni ile sorun oluşturabilir. Fikse olmayan doku kolayca kompresse olabilir. Özellikle ince kesit (5 mm'den az) alınması gereken durumlarda yanıtıcı atelektazik görünüm oluşabilir. Son yıllarda saptanma oranı artan buzlu cam görünümündeki lezyonlarda, minimal invaziv adenokarsinomların benign lezyonlardan ayırımında önem taşımaktadır. Bu durumda frozen uygulanacak doku parçası stabilize edici bir solüsyona alınabilir veya gömme maddesi dokuya enjekte edilebilir (11,12). Gerçek tümör büyüklüğünün belirlenmesi için de, lepidik komponentin büzülmesini önlemek üzere dokunun şişirilmesi önerilmektedir (13). Ancak solid tümör tanısına yönelik yapılan incelemelerde tümör dokusu sert olduğu için bu sorun ortaya çıkmaz. Doku yoğunluğu çok farklı ise artefaktlar ortaya çıkabilir. Kemik materyal, dekalsifikasyon gerektirdiği için frozen inceleme için uygun değildir.

**İnterstisyel akciğer hastalıklarında frozen inceleme** **inceleme yeri:** Akciğer lezyonlarında frozen inceleme nodüller için ya da immünyetmezliği olan hastalarda infeksiyöz nedenin saptanmasında kullanılır. Materyalin ileri incelemeler için hazırlanması sağlanabilir. Transplantasyon sırasında nodül saptanması durumunda ve büyümüş lenf nodu varlığında kullanılabilir (14).

### Akciğer kitlelerinde frozen incelemenin yeri

**Kitlenin tanısında:** Frozen incelemenin en sık kullanıldığı lezyonlar nodüler lezyonlardır (15). Büyük ve bronkoskopik olarak kolay ulaşılabilen lezyonlara önceden bronkoskopik biyopsi, transtorasik veya transbronşiyal ince iğne aspirasyonu ile tanı konulmalıdır. Küçük veya ulaşılması zor lezyonlarda video-asiste torakoskopik cerrahi veya wedge rezeksiyon ile çıkartılan nodüle frozen ile tanı konulduktan sonra cerrahiye devam edilebilir (14). Plevral yüzey dikkatle incelenmeli, doku boyası ile boyanmalı, yapışıklık ve kalınlaşmalar kaydedilmelidir. Plevranın kontrolsüz kesilmesi (bazen cerrah tarafından), invazyonun ve derecesinin belirlenmesini olanaksız kılar. Materyal palpe edilmeli ve ele gelen lezyonlar belirlenmelidir. Daha sonra doku seri olarak kesilmeli, tüm

lezyonlar kaydedilmeli ve cerrahi sınırlara uzaklıklar ölçülmelidir. 5 mm'den küçük lezyonların frozen sırasında örneklenmesinin pratik bir önemi yoktur. Dokunun özel işleme tabi tutulması gerekir (11).

En önemli problemlerden biri lenfoma/karsinom ayırımı; diğeri küçük hücreli karsinom/küçük hücreli dışı karsinom ayırımıdır. Çünkü lenfoma ve küçük hücreli karsinomda cerrahi endikasyon yoktur. Sitolojik inceleme artefaktları daha az içereceği için yararlı olabilir. Nöroendokrin tümörlerin değerlendirilmesinde tipik/atipik karsinoid, küçük hücreli/büyük hücreli nöroendokrin karsinom ayırımında zorluklar olabilir. Karsinoid tümörlerin küçük hücreli dışı karsinom ve metastatik tümörlerden ayırımında da sorun olabilir (16,17). Tipik/atipik karsinoid tümör ayırımı tümörün tümü görülmeden yapılmamalıdır. Ancak ikiden fazla mitoz ve nekroz görülürse yorum yapılabilir.

Karsinomların çevresinde yer alan organize pnömoni tümörün gözden kaçırılmasına yol açabilir. Tersine operasyon öncesi özellikle ince iğne aspirasyon materyallerinde atipik hücresel değişiklikler nedeni ile organize pnömonide yanlış tümör tanısı konulmuş olabilir. Seri kesitler alınması gereklidir.

Karsinom tanısı alındıktan sonra primer/metastaz ayırımı yapılmalıdır. Ancak frozen sırasında bu ayırım her zaman mümkün değildir. Bu kuşkunun olduğu durumlarda operasyon öncesi tanı konulması (immünhistokimyasal yöntemler kullanılarak) gereklidir. Ancak tanı koymada başarısız kalınmışsa santral skar, çevre dokuda in situ karsinom varlığı, yaygın nekroz, birden fazla odak gibi bazı kriterler ile öngörülebilir bulunabilir.

Lepidik tipte adenokarsinom ile reaktif değişiklikler karışabilir. Tümörde nükleer atipi daha belirgindir. Evre 1 akciğer adenokarsinomlarında subtiplemenin frozen sırasında yapılması çok zordur (18). Ancak Yeh ve arkadaşları prognozu kötü olan mikropapiller ve solid tipin yüksek spesifite ile tanımlanabileceğini ifade etmiştir (19). Semi solid nodüller ve buzlu cam görünümündeki lezyonların sınırlı rezeksiyonları söz konusu olduğunda frozen yöntemlerinin geliştirilmesi ve bilgi birikiminin artırılması gerekli olabilir (20). Liu ve arkadaşları çalışmada erken evre akciğer adenokarsinomlarında frozen/parafin tanı oranı %84.4 bulunmuştur (21) (Resim 6,7). Atipik adenomatöz hiperplazi, adenokarsinom in situ (AIS), minimal invaziv adenokarsinom (MIA) düşük risk grubu olarak birlikte değerlendirildiğinde tanı uyumu %95.9'dur. AIS ve MIA'da düşük değerlendirme ana sorunudur. Frozen incelemenin 1 cm'den küçük lezyonlarda tanı değeri %79.6; 1 cm den büyük lezyonlarda %90.8 olarak saptanmıştır.

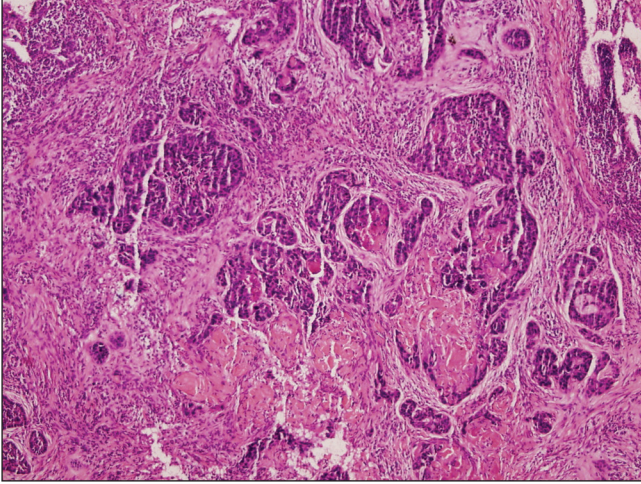
Adenokarsinomların tanısında son yıllarda bazı teknikler tanımlanmaktadır. Dokunun şişirilmesi yanı sıra Kennedy ve arkadaşları tarafından tanımlanan folat reseptör hedefli

floresan işaretleme yöntemi gibi sofistike yöntemler de mevcuttur (13,22).

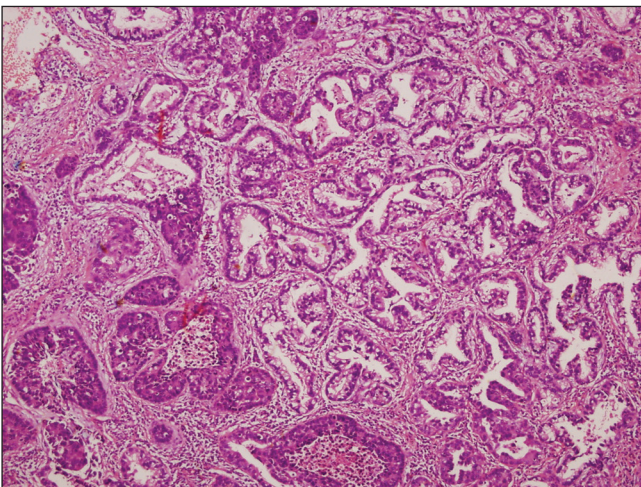
İğsi hücreli lezyonların frozen inceleme ile değerlendirilmesi oldukça zordur. Malign/benign, epitelyal/mezenkimal birçok lezyon ayırıcı tanıya girer. Sarkomatoid karsinomlar ve mezenkimal tümörlerin ayırımında ileri incelemeler gereklidir. Sklerozan hemanjiom, inflamatuvar miyofibroblastik tümör tanı sorunu yaratabilir (23).

Nekrotik maligniteler ve granülomlar karışabilir, çok sayıda kesit alınmalıdır.

İnfeksiyöz hastalıklarda etken görülebilir. Ancak özel histokimyasal incelemeler ile saptanması kalıcı kesitlerde mümkündür. Tüberkülozun sık görüldüğü ülkemizde nekrotik kaviter lezyon varsa, nekrotik olmayan alanların çok sayıda kesitle incelenmesi ve kavitasyonun kalın duvarlı olduğu alanlara dikkat edilmesi gerekir. Tüberküloz kavitesinden çık-



**Resim 6.** Mikroskopik görünüm, frozen kesit, akciğer adenokarsinomu dondurulmuş dokuda artefaktlar mevcut.



**Resim 7.** Mikroskopik görünüm, aynı olguya ait parafin kesit, akciğer adenokarsinomu.

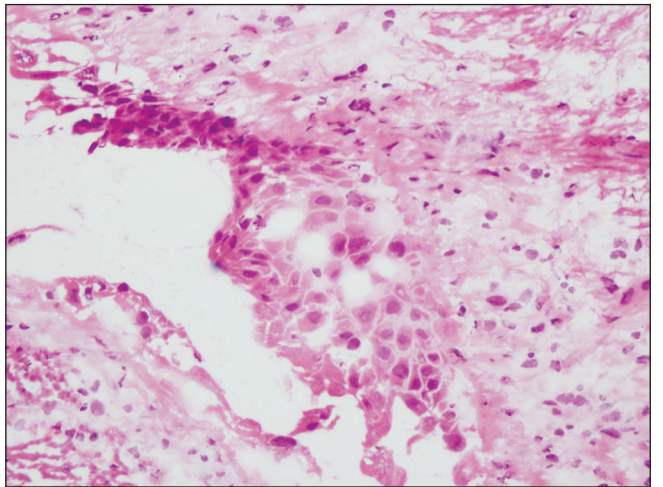
mış bir skuamöz karsinom akılda tutulmalıdır. Ayrıca sekel alanları çevresindeki atipik adenomatöz proliferasyonlar da dikkatlice örneklenmelidir.

**Cerrahi sınırların değerlendirilmesinde:** Cerrahi sınır olarak bronş rezeksiyon hattı, parankimal cerrahi sınır veya göğüs duvarı cerrahi sınırı incelenebilir. İntraoperatif evreleme ve sağlam cerrahi sınırlar elde etmek amacı ile kullanılır.

Rezeke edilen lobun ya da akciğerin bronşiyal sınırı boyanır ve tam kat kesilerek incelemeye alınır. Tümörün cerrahi sınıra uzaklığı ölçülür. İnvaziv, in situ tümör varlığı ve displazi raporlanır. Preinvaziv lezyon (in situ karsinom/displazi) varlığı klinik olarak önem taşımaz (24). Ancak ek rezeksiyon önerilebilir (Resim 8). Ekstramukozal yayılım olan olgularda rezeksiyon yapılmazsa prognoz daha kötüdür (25). Bronş epitelinde skuamöz metaplazi, radyasyon değişiklikleri, submukozal glandlar ve lenfoid doku tanı hatalarına yol açabilir (26,27).

Mygarden ve arkadaşları çalışmasında, frozen inceleme uygulanmayan 137 olgunun sadece birinde pozitiflik görülmüştür (26). Ancak frozen inceleme yapılan 268 olguda, 243 gerçek negatif sınır elde edilmişken; 11 mukozal, 3 submukozal, bir lenfatik, bir peribronşiyal pozitiflik saptanmıştır. 3 cm etkili bir uzaklık olarak belirlenmiştir. Santral yerleşimli ve tükrük bezi tipindeki karsinomlarda frozen incelemenin değerinin daha çok olduğu vurgulanmıştır.

Tümör cerrahisinde R0 rezeksiyon tercih edilir (28). Ancak %5-15 oranında mikroskopik (R1) ya da makroskopik (R2) tümör kalabilir (29,30). Bu bulgu prognozu ve 5 yıllık yaşam oranını kötü etkiler (30). Hancock ve arkadaşları çalışmasında pozitif cerrahi sınır oranı %5.7 bulunmuştur (31). %3.1 mikroskopik, %0.3 makroskopik cerrahi sınır pozitifliği saptanmıştır.



**Resim 8.** Frozen kesit, akciğer adenokarsinom olgusunda bronş cerrahi sınırda in situ skuamöz hücreli karsinom.

Hataya yol açabilecek durumlar (27,28)

1. İn situ karsinom/rezerv hücre hiperplazisi-skumöz metaplazi.
2. Karsinomun rezeksiyon hattındaki lokalizasyonu belirtilmelidir.
3. Karsinoid tümör submukozal ilerleyebilir ve sınırı belirlemek güç olabilir.
4. Radyasyon ilişkili hücresel (epitelyal, stromal, endotelial) değişiklikler nükleer atipiye yol açarak yanıltıcı olabilir.
5. Küçük hücreli karsinom ile lenfositler karıştırılabilir.
6. Submukozal glandlardaki radyasyon değişiklikleri yanıltıcı olabilir.

Bronş rezeksiyon hattının frozen inceleme ile değerlendirilmesinde ortaya çıkabilecek hatalar ve pozitiflik oranının düşüklüğü nedeni ile "National Comprehensive Cancer Network" 2015 yılındaki güncellemesinde anatomik rezeksiyon (lobektomi ve pnömonektomi) yapıldığında cerrahi sınır incelemesi yapılmayabileceğini belirtmiştir (32).

Parankimal cerrahi sınır doku boyası ile boyanır, boya sabitleştirilir. Stapler hattı uzaklaştırılarak değerlendirilir. Tümörün en yakın olduğu alandan dikine kesitler alınır. Sınır pozitif ise genişletme önerilir.

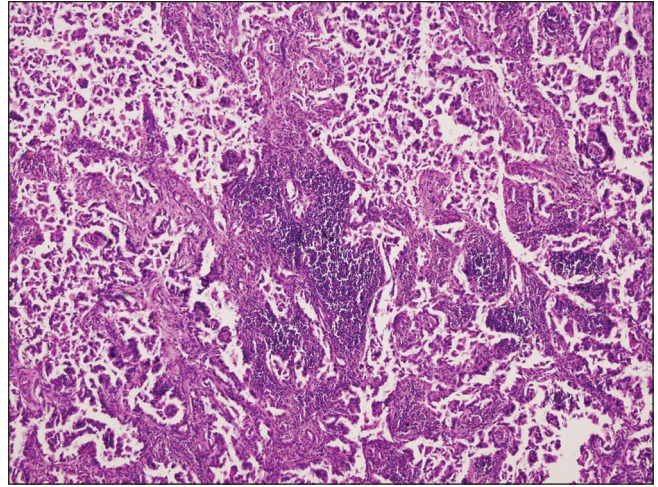
Göğüs duvarı yumuşak doku, doku boyası ile boyanır, boya sabitleştirilir. Sınıra en yakın olduğu alandan dikine kesitler alınır. Neoadjuvan tedavi yapıldıysa tümörü belirlemek zor olabilir.

#### Mediastinal Lenf Nodlarında Frozen İnceleme

Son yıllarda evreleme amaçlı olarak mediastinal lenf nodlarının incelenmesi rutin hale gelmiştir. İnceleme operasyon öncesi mediastinoskopi veya transbronşiyal ince iğne aspirasyonu ile yapılabileceği gibi, operasyon sırasında da frozen inceleme ile değerlendirme yapılabilir. N1, N2 ve N3 lenf nodları hedef alınır. N1 nod tutulumu, bronş cerrahi sınırı bitişik değilse cerrahi etkilemez. N2 multipl olduğunda neoadjuvan tedaviler tartışılabilir, N3 ise inoperabiliteyi gösterir. Lenf nodları işlem sırasında numaralandırılarak gönderilmelidir. Patoloji raporunda kapsüllü ya da parçalanmış olduğu; kapsül dışı yumuşak doku invazyonu varlığı not edilmelidir. Frozen inceleme ile mediasten lenf nodlarının değerlendirilmesi yüksek güvenilirliktedir (Resim 9). Attaran ve arkadaşları çalışmasında sensitivite %94, spesifite %100 olarak saptanmıştır (33). Sanli ve arkadaşları çalışmasında da malign lezyonlarda sensitivite %93.3, spesifite %100, pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer %91.8 olarak belirlenmiştir (34).

#### Mediastinal Kitlelerde Frozen İnceleme

Mediastinal lezyonlarda akciğer tümörü metastazı, lenfoma (Hodgkin, Non-Hodgkin), timik tümörler, germ hücreli tümörler, mezenkimal tümörler ve enfeksiyonlar yer alır.



Resim 9. Frozen kesi, mediastinal lenf nodu (4R) metastazı.

lar. Spesifik tanı genellikle mümkün değildir. Bu durumda mümkünse benign-malign ayırımı, lenfoma kuşkusu ya da ileri incelemeler için yeterli materyal olup olmadığı belirtilmelidir (35). Jüttner ve arkadaşları çalışmasında 149 mediastinal (106 ön, 18 orta, 25 posterior mediasten) tümörde, benign lezyonlarda %91, malign lezyonlarda %36.8 doğru tanı konulmuş; %35.5 olguda tanı konulamamış ve %27.6 olguda yanlış tanı konulmuştur (36). Timik karsinom tanısı alan 3 olgu daha sonra lenfoma çıkmıştır. Mediastinal kitlelerin operasyon öncesi iyi değerlendirilmesi (radyoloji, tümör markerları, klinik bulgular vb.) ve patoloğa bilgi verilmesi çok önemlidir.

Hataya yol açabilecek durumlar (36)

1. Ezilme artefaktı gösteren küçük yuvarlak hücreler; lenfoma, küçük hücreli karsinom, karsinoid tümör, mezenkimal tümörler olabilir.
2. Sklerotik lezyonlar: Mediasten lezyonlarında skleroz beklenen bir bulgudur. Lenfomalar, IgG ilişkili hastalık vb. sklerotik doku hücrelerin saptanmasını ve tanıyı güçleştirir.
3. Granülomatöz inflamasyon: Hodgkin lenfoma, seminom, mikobakteriyel ve fungal enfeksiyonlar. Multipl frozen gerekebilir.
4. Timik kist: Çok sayıda örnekleme gerekebilir.
5. Hassal korpüskülleri: Epitelyal tümörlerle karışabilir.

#### Plevral Lezyonlarda Frozen İnceleme

Plevral lezyonların değerlendirilmesinde Video-asiste torakoskopik biyopsi (VATS) ön planda gelmektedir. Frozen incelemenin yeri sınırlıdır. Plörit, metastatik karsinomlar, mezenkimal tümörler, mezotelyoma, soliter fibröz tümör ayırıcı tanıda yer alır. Tanı için yeterli biyopsi alınıp alınmadığı frozen ile kontrol edilir. Yağ ve kas doku invazyonunu belirlemek için materyal alınır. Primer ve metastatik tümörlerin ayırıcı tanısı parafin takip sonrası ileri incelemeler gerektirir.

Sonuç olarak, cerrahi girişimi yönlendirmede önemli yer tutan Frozen incelemede en önemli nokta patoloğ/cerrah iletişiminin güçlü olmasıdır. Her olgu özelinde genel kuralların dışında uygulamalar yapılabilir. Ancak bu sıkı bir işbirliği gerektirmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Acs G, Baloch ZW, LiVolsi VA. Intraoperative consultation: an histological perspective. *Semin Diagn Pathol* 2002;19:190-1.
2. Bianchi S, Palli D, Ciatto S, et al. Accuracy and reliability of frozen section diagnosis in a series of 262 nonpalpal breast lesions. *Hum Pathol* 1993;24:689-90.
3. Kraemer BB, Silva G. The examination of margins of resection by frozen section. *Surg Pathol* 1988;1:437-66.
4. Zarbo RJ, Schmidt WA, Bachner P, et al. Indications and immediate patient outcomes of pathology intraoperative consultations: A College of American Pathologists/centers for disease control and prevention outcomes Working Group Study. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:19-25.
5. Słodkowska J, Pankowski J, Siemiatkowska K, Chydzewski L. Use of the virtual slide and the dynamic real-time telepathology systems for a consultation and the frozen section intra-operative diagnosis in thoracic/pulmonary pathology. *Folia Histochem Cytobiol* 2009;47:679-84.
6. Guarda LA. Intraoperative cytologic diagnosis: evaluation of 370 consecutive intraoperative cytologies. *Diagn Cytopathol* 1990;6:235-42.
7. Tamiolakis D, Mikroulis D, Lambropoulou M, et al. Imprint cytology for rapid evaluation of lung and mediastinal lesions. *Minerva Med* 2003;94:97-102.
8. Gebhardt ZN, 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* 1997;120:804-9.
9. Raab SS, Tworek JA, Soures R, Zarbo RJ. The value of monitoring frozen section-permanent section correlation data over time. *Arch Pathol* 2006;130:337-42.
10. Novis DA, Zarbo RJ. Interinstitutional comparison of frozen section turnaround time. A college of American Pathologists Q probes study of 32 868 frozen section in 700 hospitals. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:559-67.
11. Myung JK, Choe G, Chung DH, et al. A simple inflation method for frozen section diagnosis of minute precancerous lesions of the lung. *Lung Cancer* 2008;59:198-202.
12. Xu X, Chung J, Jheon S, et al. The accuracy of Frozen section diagnosis of pulmonary nodules evaluation of inflation method during intraoperative pathology consultation with cryosection. *J Thorac Oncol* 2010;5:39-44.
13. Isaka T, Yokose T, Ito H, Imamura N. Comparison between CT tumor size and pathological tumor size in frozen section examinations of lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2014; 85:40-6.
14. Gordon IO, Suzue K, Husain AN. Lung, mediastinum and pleura. In: Taxy J, Husain A, Montag A (eds). *Biopsy Interpretation: The Frozen Section*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010:47-79.
15. Sienko A, Allen T, Zander D, Cagle P. Frozen sections of lung specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1602-9.
16. Gupta R, Dastane A, McKenna Jr R, Marchevsky AM. What can we learn from the errors in the frozen section diagnosis of pulmonary carcinoid tumors? An evidence-based approach. *Human Pathology* 2009; 40:1-9.
17. Yeh Y, Chou Y. Pulmonary neuroendocrine tumors: study of 90 cases focusing on clinicopathological characteristics, immunophenotype, preoperative biopsy, and frozen section diagnoses. *J Surg Oncol* 2014;109:280-6.
18. Bittar HET, Incharoen P, Althouse AD, Dacic S. Accuracy of the IAS-LC/ATS/ERS histological subtyping of stage I lung adenocarcinoma on intraoperative frozen sections. *Mod Pathol* 2015;28:1058-63.
19. Yeh Y, Nitadori J, Kadota K, et al. Using Frozen section to identify histologic patterns in stage I lung adenocarcinoma  $\leq$  3 cm: accuracy and interobserver agreement. *Histopathology* 2015;66:922-38.
20. Donington JS. An additional step toward personalization of surgical care for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:295-6.
21. Liu S, Wang R, Zhang Y, et al. Precise diagnosis of intraoperative Frozen section is an effective method to guide resection strategy for peripheral small-sized lung adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34:307-13.
22. Kennedy GT, Okusanya OT, Keating J, et al. The optical biopsy: a novel technique for rapid intraoperative diagnosis of primary pulmonary adenocarcinomas. *Ann Surg* 2015;262:602-9.
23. Chan ACL, Chan JKC. Can pulmonary sclerosing haemangioma be accurately diagnosed by intra-operative frozen section? *Histopathology* 2002;41:392-403.
24. Kutlu C, Urer N, Olgaç G. Carcinoma in situ from the view of complete resection. *Lung Cancer* 2004;46:383-5.
25. Liewald F, Hatz RA, Dienemann H, Sunder-Plassmann L. Importance of microscopic residual disease at the bronchial margin after resection for non-small-cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:408-12.
26. Mygarden S, Detterbeck F, Funkhauser W. Bronchial margins in lung cancer resection specimens: utility of Frozen section and gross evaluation. *Mod Pathol* 2004;17:1080-96.
27. Thunnissen F, den Bakker M. Implications of frozen section analyses from bronchial resection margins in NSCLC. *Histopathology* 2005; 47:638-40.
28. Predina JD, Keating J, Patel N, et al. Clinical implications of positive margins following non-small cell lung cancer surgery. *J Surg Oncol* 2016;113:264-9.
29. Wind J, Smit EJ, Senan S, Eerenberg JP, et al. Residual disease at the bronchial stump after curative resection for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:29-34.
30. Riquet M, Achour K, Foucault C, et al. Microscopic residual disease after resection for lung cancer: a multifaceted but poor factor of prognosis. *Ann Thorac Surg* 2010;89:870-5.
31. Hancock JG, Rosen JE, Antonicelli A, et al. Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg* 2015;99:406-13.
32. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines. Surgical Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer*. v7.2015. In, 2015.
33. Attaran S, Jakaj G, Acharya M, Anderson JR. Are frozen sections of mediastinoscopy samples as effective as formal paraffin assessment of mediastinoscopy samples for a decision on a combined mediastinoscopy plus lobectomy? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2013;16:872-4.

34. Sanli M, Isik AF, Tuncozgun M, et al. The reliability of mediastinoscopic frozen sections in deciding on oncological surgery in bronchogenic carcinoma. *Adv Ther* 2008;25:488-95.
35. Saint-Blancard P, Jancovici R. Mediastinal pathology: pathological treatment of frozen section. *Rev Pneumol Clin* 2010;66:308-12.
36. Jüttner FM, Fellbaum C, Popper H, et al. Pitfalls in intraoperative frozen section histology of mediastinal neoplasms. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990;4:584-6.