



# Oküler Onkolojide Biyopsi

## Biopsy in Ocular Oncology

Fatma Akbaş Kocaoğlu

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

### Özet

Biyopsi histopatolojik inceleme için doku örneğinin alınmasıdır. Doku örneği çeşitli yollarla alınabilir. Biyopsi çeşitleri insizyonel, eksizyonel, kor biyopsi, aspirasyon biyopsisi ve intraoperatif frozen kesit veya Mohs teknikleridir. Sentinel lenf nodu biyopsisi bazı tümörlerin evrelendirmesinde kullanılır. Orbitada ön yerleşimli ve iyi sınırlı tümörler eksizyonla çıkarılabilir. Orbitanın orta ve arka kısmındaki lezyonlarda insizyonel biyopsi ile yeterli miktarda doku örneği alınabilir. Orta ve arka orbitaya ince iğne aspirasyonu ve kor biyopsi ile daha kolay ulaşılabilir ancak sınırlı miktarda doku alınabilir. Atipik bir lezyonda insizyonel teknikler tercih edilmelidir. Konjunktiva malign melanomunda insizyonel biyopsi tümör yayılımına ve skar oluşmasına neden olabilir. Eksizyonel biyopsi her zaman tercih edilir. Yoğun pigmentasyon ve şüpheli tümör alanı varlığında harita biyopsisi yapılır. Sebace adenokarsinom konjunktivada pagetoid yayılım gösterir. Sebace bez karsinomunun yayılımını değerlendirmek için konjunktiva harita biyopsisi yapılmalıdır. Arka segment tümörlerinin ayırıcı tanısında vitreus ve koryoretinal biyopsi oldukça faydalıdır. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: Özel Sayı 49-54)

**Anahtar Kelimeler:** İnsizyonel biyopsi, aspirasyon biyopsisi, dondurulmuş kesit, Mohs tekniği, sentinel nod biyopsisi

### Summary

Biopsy of a mass lesion implies tissue sampling for histopathologic examination. Tissue sampling can be done with different methodologies. Biopsy techniques include excisional, incisional, core, aspiration biopsies as well as intraoperative biopsy with frozen section and Mohs methods. Sentinel node biopsy is also utilized occasionally for staging purposes of certain tumors. Most of the anteriorly located and well-delineated tumors can be excised. Incisional biopsy material provides sufficient amount of tissue for pathological examination which is usually obtained from mid or posterior orbital lesions. It is easier to reach the mid and posterior orbit with core or fine-needle aspiration biopsy techniques, but these methods provide a limited amount of tissue material. Incisional techniques should preferably be performed on any atypical lesion. Incisional biopsy may promote tumor seeding and lead to local scarring for conjunctiva malignant melanoma. Excisional biopsy is always preferred. If the area of suspected tumor or the area of pigmentation is extensive, map biopsies are made. Sebaceous adenocarcinoma spreads diffusely by pagetoid invasion throughout the conjunctiva. Map biopsy of the conjunctiva to determine the extent of involvement of sebaceous adenocarcinoma should be done. Vitreous and chorioretinal biopsy are very useful for differential diagnosis of posterior segment atypical lesions. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: Supplement 49-54)

**Key Words:** Incisional biopsy, aspiration biopsy, frozen section, Mohs method, sentinel node biopsy

### Giriş

Biyopsi histopatolojik inceleme için kitleden örnek alınmasıdır. Doku örneği değişik yollarla alınabilir: Eksizyonel biyopsi, insizyonel biyopsi, kor biyopsi, aspirasyon biyopsisi, dondurulmuş kesit denetimli biyopsi, Mohs tekniği ve özellikle bazı tümörlerde evrelendirme amacıyla yapılan sentinel lenf nodu biyopsisi.<sup>1-3</sup>

Eksizyonel biyopsi kitlenin cerrahi olarak tamamının çıkarılarak histopatolojik olarak incelenmesidir. İnsizyonel

biyopsi ise tümörün tamamı çıkarılmadan bir kısmının çıkarılarak incelenmesidir. Biyopsi materyali formalin ile sabitlenir ve histolojik olarak hematoksilin-eozin (HE) ile boyanarak incelenir. Sebace bez karsinomu şüphesi varsa yağ boyası gerekeceğinden patolog bu konuda uyarılmalıdır. İmmünohistokimyasal çalışmaların çoğu formalinle sabitlenmiş, parafin bloklu dokuda yapılabilmektedir. Flow sitometri, moleküler incelemeler, bazı immünohistokimyasal incelemeler için sabitlenmemiş doku örneği saklanmalıdır.

## Cilt Biyopsisi

Göz kapağı bölgesindeki tümörlerin kesin tanısı ve doğru tedavisi için insizyonel biyopsi altın standarttır. İnsizyonel biyopsiyle punch biyopsiye göre daha kesin değerlendirmeler yapılabildiği gösterilmiştir.<sup>4</sup> Küçük lezyonlarda eksizyonel biyopsi yapılabilir.

Göz çevresindeki lezyonların çoğunda santral keratinizasyon vardır ve bu bölgeden alınan biyopsi histopatolojik inceleme için yetersizdir. Lezyon ile sağlam deri sınırından alınan biyopsi ise daha sonra cerrahi sınırın değerlendirilmesinde yanıltıcı sonuç verebilir. Bu nedenle en iyi biyopsi yeri lezyonun kenarına yakın bölgedir. 1:100 000 adrenalinli lokal anestezi madde lezyon içine değil altına verilir. Doku örneği insizyon ile veya 2 mm'lik punch uygun bölgeye yerleştirilerek dairesel hareketlerle basınç uygulayarak alınır. Punch fazla itilerek tam kat kapak defekti yapmamaya özen göstermelidir. Doku örneği forsepsle ezmeden alınmalıdır.

## Mohs Mikrocerrahi Tekniği

Mohs mikroskopik cerrahisi tümör çıkarımında en güvenilir yöntemdir. Tümör kat kat çıkarılır ve dikkatle haritalanır. Kitlenin tüm parçaları tespit edilir ve incelenir. Yöntemin uygulamasında değişik yaklaşımlar varsa da en sık tercih edilen taze doku yöntemidir.<sup>5</sup> Diğer tedavi yaklaşımları ile karşılaştırıldığında hem birincil hem yineleyen tümörlerde en düşük tekrarlama oranına sahiptir. Mohs'un göz kapağında 1700 olguluk serisinde ortalama %99 başarı bildirilmiştir. Yineleyen tümörlerde başarıda belirgin azalma vardır (%92). Başarısızlığı etkileyen en önemli etken kitlenin büyüklüğü olarak tespit edilmiştir, 3 cm'den büyük kitelerde %20 yineleme izlenmiştir. Dış kantal bölge kitelerinde de yüksek oranda yineleme bildirilmiştir.<sup>6</sup>

Orijinal Mohs tekniğinde histopatolojik incelemeyi hızlandırmak için doku fiksasyonu kullanılır. Ancak bu göze toksik olduğu için fiksasyonsuz taze doku tekniği geliştirilmiştir. Özellikle kapak tümörlerinde etkinliği gösterilmiştir. Bu teknikle bazal hücreli karsinomda %99,3, yassı hücreli karsinomda %99,4 oranında 5 yıllık yaşam oranı bildirilmiştir. Mohs tekniği en çok morfea tipi BHK ve yüzeysel invaziv YHK'da faydalıdır. Nodüler tümörlerde çok gerekli değildir.<sup>7</sup>

Mohs tekniği özellikle kapak tümörlerinde mortalite ve morbiditeyi azaltarak prognozu iyileştirir. Ancak göz çevresindeki lezyonlar dondurulmuş kesit denetimli inceleme ile etkili bir şekilde çıkarılabildiği için teknik olarak zor olması nedeniyle çok sık kullanılmamaktadır.

## Dondurulmuş (Frozen) Kesit İnceleme

Cerrahi sırasında dondurulmuş kesit denetimli inceleme 19.yy'dan beri kullanılmakla beraber uzun süre rutine girememiştir.<sup>8</sup> Artık tüm dünyada pek çok cerrahide kullanılmaktadır. Frozen incelemede esas amaç ameliyat sırasında cerraha karar değiştirebilme şansı sağlamaktır.<sup>9,10</sup> Frozen kesitlerden en iyi şekilde faydalanılabilmesi için doku oryantasyonu kesin olarak bilinmeli, bunun için basit bir şema

çizilmelidir. Frozen incelemede alınan örnek ıslak gaz arasında veya serum fizyolojik içinde patolojiye gönderilir. Tekrar eksizyon yapılması gerekirse koter yapılmış olan bölgelerde artefakt nedeniyle yanlış sonuç alınabileceğinden sonuç gelene kadar insizyon sınırına koter yapılmamalıdır. Patolog göz dokularını çok iyi tanımalıdır.

Frozen kesit incelemeleri çoğunlukla kapak ve konjonktiva tümörlerinde kullanılır. Sınırlar tümörsüz ise primer kapama veya rekonstrüksiyon yapılır. Cerrahi sınırda tümör varsa tümör olan sınırdan eksizyon yapılarak tekrar incelenir ve tümörsüz sınır elde edilene kadar eksizyona devam edilir. Derin dokulara da yayılım olabileceğinden tümör tabanından da inceleme yapılmalıdır. Gerektiğinden fazla doku çıkarılmadığı için önemli dokular (kanaliküller, orbitada lakrimal bez, sinirler gibi) korunur ve rekonstrüksiyon kolaylaşır. Frozen ile %95 kesin tanı konabilmektedir ve tümör yineleme oranı daha az olmaktadır.<sup>11-13</sup>

Frozen kesit incelemelerinin operasyon sırasında karar verme esnekliği sağlaması en önemli avantajıdır. Orbita cerrahisinde inflamatuvar ve neoplastik lezyon ayırımı yapılarak kültür, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve diğer incelemeler için örnek alıp cerrahinin sonlandırılmasına olanak tanır. Ancak tekniğin tanıdaki kısıtlılıkları dikkate alınarak frozen sonucuna göre enükleasyon, egzenterasyon gibi büyük girişimler yapılmamalıdır.<sup>12,14</sup>

## Konjonktiva Tümörlerinde Biyopsi

Konjonktiva tümörleri biyomikroskopik incelemede kolaylıkla görülebildiği için erken dönemde tanı konabilir. Klinik özellikler ile sıklıkla doğru tanı koyulur. Benign görünümdeki küçük tümörlerde tanısız biyopsi genellikle yapılmaz. Küçük tümörlerde biyopsi gerekirse lezyonun tamamı çıkarılır. Küçük ve orta büyüklükteki şüpheli malign lezyonlarda tümör yayılımını önlemek için eksizyonel biyopsi yapılır. Konjonktiva forniksinde yerleşen lezyonlar eksize edildikten sonra primer eriyebilen sütürle kapatılarak yapışıklıkları önlemek için semblefaron halkası takılabilir. Defekt direkt kapatılmıyorsa müköz membran grefti yerleştirilebilir.

Sebase bez karsinomunun konjonktiva invazyonu, yassı hücreli karsinom, primer akkiz melanozis (PAM) ve melanom gibi tümörlerde lezyon bulber konjonktivanın 4 saat kadranı veya daha az bölgesini tutuyorsa insizyonel biyopsi yerine eksizyonel biyopsi tercih edilir. Çok büyük lezyonlarda tedavi planı öncesi kesin tanı için ve radyoterapi, kemoterapi veya topikal ilaçlarla tedavi edilebilen tümörlerde (lenfoid tümörler, metastatik tümörler, yoğun papillom, bazı yassı hücreli karsinomlar ve PAM) insizyonel biyopsi yapılması uygundur. Sebase bez karsinomunun esas tedavisi eksizyondur. Yoğun konjonktival intraepitelyal yayılım (pagetoid yayılım) varlığında egzenterasyon yapılması gerekir. İntraepitelyal yayılımın saptanabilmesi için konjonktivanın farklı bölgelerinden biyopsi alınması gerekir (harita biyopsisi).

Çoğunlukla limbal bölgede yerleşen yassı hücreli karsinom ve melanom gibi tümörlerde ise kornea ve sklera tutulumu

da olabildiğinden cerrahi teknik farklıdır. Parsiyel lameller sklerokeratokonjonktivektomi ve primer kapama yapılır. Tümör hücrelerinin çevre yumuşak dokuya yayılmasını engellemek için tümöre dokunmadan 'no-touch' teknik kullanılır.

### Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Sentinel lenf nodu biyopsisi komplikasyonu az, güvenilir bir işlemdir. Konjonktiva melanomlarının evrelendirilmesi için özellikle 2 mm'den kalın ve limbustan uzakta yerleşim gösteren melanomlarda yapılmalıdır.<sup>15</sup> Konjonktiva melanomu nadir olmakla birlikte ölümcül bir tümördür. On yıllık mortalite %30 olarak bildirilmiştir.<sup>16,17</sup> Metastatik yayılımı lenfatik yolla bölgesel lenf nodlarına ve kan yoluyla da uzak organlara olmaktadır.

Göz kapaklarının bölgesel lenf nodları parotis, çene altı ve boyun lenf nodlarıdır. İnsan kadavra ve hayvan lenfosintigrafi çalışmalarında üst kapağın 2/3, alt kapağın 1/3 lateral kısmı ile konjonktivanın temporal yarısının parotis lenf nodlarına drene olduğu gösterilmiştir. Üst kapağın medial 1/3 kısmı, alt kapağın 2/3 medial kısmı ve konjonktivanın medial yarısı da submandibuler ve derin boyun lenf nodlarına drene olur. Ancak kişisel farklılıklar da olabilmektedir. Orbitanın lenfatik drenajı olmadığı bildirilse de hala tartışmalıdır.<sup>18-20</sup>

Konjonktiva melanomu için bölgesel lenf nodları boyun lenf düğümleri ve parotis bezidir. Bölgesel lenf nodlarına yayılma oranları da %20-%40 arasında değişir.<sup>21</sup> Tümörün kapak konjonktivasi, forniks, plika, karünkül ve kapak kenarlarında olması, 2 mm'den kalın olması ve lokal yineleme olması uzak metastaz riskini artırır.<sup>17,22,23</sup> Hastaların büyük kısmında ilk olarak bölgesel lenf nodlarına yayılım olup uzak yayılım genellikle daha sonra olur.

Bölgesel yayılım klinik olarak palpasyonla, yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ile veya baş-boyun bölgesi magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri ile saptanabilir. Sentinel lenf nodu biopsisi (SLNB) ile subklinik mikrometastazlar saptanabilmektedir.<sup>24-27</sup> Subklinik metastazların SLNB ile saptanabilmesi uzak metastaz gelişmeden tedavi olanağı sağlar. Bununla beraber klinik olarak bölgesel yayılım olmadan da %25 olguda uzak yayılım olmaktadır.<sup>15</sup> Bölgesel lenf nodlarına yayılımın erken olarak saptanması evrenin kesin belirlenmesini ve buna göre tedavinin planlanmasını sağlar. SLNB tümörün ilk drene olduğu lenf nodunun radyoaktif işaretleme ile spesifik olarak alınmasıyla yaygın lenfadenektomi yapılmasını önler.<sup>18</sup>

SLNB'nin esas endikasyonu meme kanserleri ve derinin melanomudur. Göz kapağı ve konjonktiva tümörlerinde de evreleme ve tedavideki önemi ile ilgili yayınlar vardır.<sup>28</sup> Evrelendirme için ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET) yapılmış olsa da mikroskopik metastazı belirlemede SLNB daha hassastır.<sup>19,20,28</sup>

Göz kapağının melanomlarında 1 mm'den kalın, büyük büyütmede her alanda 1'den fazla mitoz ve histolojik ülser varlığında SLNB önerilmektedir. Konjonktiva melanomları nadir olmakla birlikte lenf nodu metastazı yüksektir. Tümörün

kalınlığı ve palpebral yerleşim metastaz riskini artırır.<sup>17,19,28</sup> Konjonktiva melanomlarında tümör histolojik olarak 2 mm'den kalın, histolojik ülserasyon varsa veya çok sayıda lokal yineleme varsa SLNB yapılmalıdır. Sebace bez karsinomlarında lezyon 10 mm'den büyükse SLNB önerilmektedir. Göz kapağının yassı hücreli karsinomu en sık lenfatik yolla yayılım gösterdiğinden SLNB evrelemede önemlidir. İki cm'den büyük lezyon, yerel yineleme ve perinöral yayılım halinde SLNB yapılması gerekir. Merkel hücreli karsinom çok agresif bir tümör olduğu ve erken dönemde lenf nodu yayılımı olduğu için SLNB yapılması gerekir.

### SLNB Teknik

Preoperatif lenfosintigrafi, operasyon anında lenf nodunun saptanması ve biyopsi olmak üzere üç aşamalı bir işlemdir. Lenfosintigrafi için 0,2 ml içinde 0,3 mCi tekniyum Tc-99m sülfür kolloid konjonktiva lezyonlarında subkonjonktival, kapak lezyonlarında intradermal olarak lezyon çevresine dört noktadan enjeksiyonla verilir. Gama kamera kullanılarak baş boyun bölgesinin başlangıçta ve 15 dakika aralarla görüntüsü alınır. Operasyon günü radyoizotop enjekte edilir, önceki lenfosintigrafi eşliğinde el tipi gama navigatör probu SLN yerini saptamak için deri üzerine yerleştirilir. Bazal radyoaktivitenin en az iki katı radyoaktivitesi olan lenf nodu aktif kabul edilir ve diseke edilerek histolojik inceleme yapılır. Hematoksilin eozin boyamada mikrometastaz saptanmamış ise immünohistokimyasal boyama yapmak gerekir.

SLN işaretlenmesi için isosülfan mavi boya kullanımı sonrası periorbital yumuşak dokularda kalıcı boyanmalar bildirilmiştir. En sık kullanılan radyoaktif işaretli sülfür kolloiddir. SLNB'nin en sık görülen komplikasyonu fasial sinir zedelenmesidir. Deneyimli ellerde nadir ve geçicidir. Bu işlem fasial sinir anatomisi konusunda deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır. SLNB %10-%20 arasında yanlış negatif sonuç verebileceğinden hastalar takip edilmelidir.<sup>15,29</sup>

### Orbita Tümörlerinde Biyopsi

Orbitada ön yerleşimli ve iyi sınırlı tümörler eksize edilebilir. Orbita septumunun önündeki kitlelerde İİAB'dan ziyade insizyonel veya eksizyonel biyopsinin yapılması önerilmektedir. Orbitanın orta ve arka bölgesindeki kitlelerde insizyonel biyopsi ile patolojik inceleme için yeterli doku örneği alınabilir. Bu bölgedeki kitlelere ince iğne aspirasyon biyopsisi İİAB teknikleri ile daha kolay ulaşılabilir ancak sınırlı miktarda doku alınabilir. Orbitada pek çok damar, sinir ve yağ kompartmanı vardır. Orbita İİAB da başarının anahtarı orbita anatomisinin iyi bilinmesidir. İİAB lenfoma gibi tedavisi cerrahi olmayan tümörlerde gereksiz cerrahiyi önler. Ayrıca daha büyük cerrahi için ön bilgi sağlar.

Orbitada İİAB ilk kez Schyberg tanımlamıştır. Esas olarak çıkarılmayan orbita tümörlerinin tanısı ve tedavisinin planlanması için gereklidir. Basit ve güvenli bir tanı yöntemidir. Yirmi üç gauge iğne takılı 20 ml'lik enjektörle kitle üzerindeki cilt üzerinden bir elle sıkıca tutulurken iğne lezyona batırılır, yeterli materyal aspire edebilmek için iğne ileri geri hareket

ettirilip negatif basınç oluşturarak aspire edilir. Elde edilen örnekten yayma hazırlanır.<sup>30,31</sup>

İİAB görüntüleme yöntemleri eşliğinde daha kolay ve güvenli olarak yapılabilir. Biyopsi öncesi orbita tomografisi ile tümörün yerleşimi değerlendirilmelidir. Kas konusu içinde optik sinire yakın kitlelerde ultrason eşliğinde, orbita apeks ve optik sinir tümörlerinde ise tomografi eşliğinde yapılabilir.<sup>32,33</sup>

İİAB lenfoma gibi tedavisi cerrahi olmayan tümörlerde gereksiz cerrahi önler. Ayrıca daha büyük cerrahi için ön bilgi sağlar. Lakrimal bez karsinomunda insizyonel biyopsi ile karşılaştırıldığında İİAB tümörün lokal yayılma riskini azaltır. Ancak kavernoöz hemanjiomda hemorajiye neden olabileceğinden İİAB çok uygun değildir. İİAB ile iğne ucunda az bir doku alınabildiğinden yetersiz olabilir. Tümörden değil etrafındaki dokudan örnek alınmışsa inflamatuvar yanıt olarak hatalı değerlendirilebilir. İnflamatuvar görünümü nedeniyle Wegener granülomatozisi kolaylıkla gözden kaçırılabilir. Fibröz özellikteki tümörler veya lenfositik lezyonlarda İİAB güvenilirliği daha azdır. İİAB sonucu malignansi açısından negatif ancak klinik olarak tümör düşünülüyorsa histopatolojik tanı için mutlaka biyopsi alınmalıdır.<sup>34</sup> Orbita psödötümör tanısında İİAB'in rolü tartışmalıdır. Genellikle lenfoid hiperplazi ile düşük dereceli malign lenfomanın ayırımı zordur. Hücre yüzeyi markırları, immünsitokimya ve elektron mikroskopik çalışmalarla tanı daha kolay olabilir. Negatif sonuçlar genellikle fibröz veya lenfoid olgularda alınmaktadır.<sup>35,36</sup> İİAB'in faydalı olabilmesi için iyi bir sitopatoloji uzmanının olması gerekir.

İİAB'in komplikasyonları nadir olup glob ve optik sinir ile ilgilidir.<sup>37</sup> Geniş serilerde 20 gauge dan ince iğnelerle yapıldığında komplikasyon oranı %0,03 den az olup genellikle iğne büyüklüğü ile ilgilidir. Retrobulber hemoraji sık görülmez ve genellikle kalıcı hasar bırakmaz, spontan olarak rezorbe olur. Okuloplastik ve orbita cerrahları tarafından yapılan biyopsilerde nadir olarak hemoraji, pitozis ve skar dokusu gibi komplikasyonlar görülürken diğer hekimler tarafından yapılan biyopsilerde daha sık ve ciddi (orbita hemorajisi, glob perforasyonu, hareket kısıtlılığı, pitozis, biyopsi sırasında beyne direkt hasar nedeniyle menenjit ve beyin apsesine bağlı ölüm) görüldüğü bildirilmiştir. Üst temporal bölgede lenfoma ön tanısı ile lakrimal bez pleomorfik adenomunda İİAB yapılırsa kapsül perfore olacağından tümör yayılımı olabilir. Dermoid kiste de aspirasyon sırasında sızıntı olması inflamasyona neden olarak daha sonraki cerrahiye zorlaştırabilir. Bu nedenle İİAB yapılacak olgular dikkatle seçilmelidir.<sup>38</sup>

## Vitreus Biopsisi

Vitreusun inflamatuvar, enfeksiyöz ve arka kutbun neoplastik hastalıklarının değerlendirilmesinde vitreusun histolojik, sitolojik ve immünojenik değerlendirmesinin önemi giderek artmaktadır. Mekanik ve iğne aspirasyon yoluyla elde edilen vitreus incelemelerinde sitolojik ayrıntıların eşdeğer olduğunu gösterilmiştir.<sup>39,40</sup> Ancak vitreus biyopsisi 25 gauge iğne ile alındığında, vitrektomiye göre daha az örnek elde edilmesine rağmen, hücrelerin mekanik travmaya uğramaması nedeniyle atipik hücrelerin görülmesi açısından daha değerlidir.

Hastada terapötik vitrektomi gerekmiyorsa tek girişli mekanik vitrektomi yapılabilir. Yandan göz içi aydınlatma ile retina ve lens hasarının daha az olacağı düşünülerek ve daha fazla örnek alınabilmesi için üç girişli vitrektomi tercih edilebilir. Yirmi beş gauge olguları için peribulber veya subtenon anestezi yapıldıktan sonra limbusun 3,5-4 mm gerisinden mikrokanül ile girilir. Sızıntı ve hipotoniye önlemek için konjonktiva forsepsle tutularak açılı sklerotomi yapılır. Dilüe olmayan örnek sağlamak için başlangıçta infüzyon kanülü kapalıdır veya basıncı sağlamak için hava verilir. Vitrektomi probu vitreus ortasına girilir, otomatik kesme ve manuel aspirasyonla aspirasyon ucuna takılı 10 ml'lik enjektöre alınır, göz kollabe olmaya başlayınca infüzyon açılır. Yüksek kesme hızlarında örnekteki hücresel elemanlarda mekanik bozulma daha fazladır.<sup>41</sup> Aspire edilen vitreus hızlı bir şekilde mikrobiyolojik, virolojik, sitolojik ve immünojenik inceleme için gönderilmelidir.

Tanı konulabilmesi için yeterli miktarda vitreus örneğinin alınması gerekir. Perflorokarbon perfüzyonlu vitrektomi (PCPV) tekniğinde az miktarda PCL kullanarak fazla miktarda vitreus biopsisi alınabildiği bildirilmiştir. PCPV tekniğinde vitreus aspirasyonu sırasında sıvı perflorokarbon (PCL) dengeli tuz solüsyonu ile yer değiştirir. Bu yöntemde az miktarda (3-5 ml) PCL infüzyon kanülünden verilirken vitreus santral bölgeden vitrektomi probu ile bağlantılı enjektöre aspire edilmektedir. Patoloji laboratuvarında PCL ve vitreus özgül ağırlıkları farklı olduğundan kolaylıkla ayrılabilir. Enjektör dik bir şekilde tutulduğunda vitreus yukarıda PCL aşağıda yer alır. Diğer bir yöntem de örneğin dondurulmasıdır. PCL donmadığından kolaylıkla ayrılabilir. Dilüe olmadan fazla miktarda vitreus alınabilmesi için etkili ve güvenli bir yöntem olduğu bildirilmiştir.<sup>42</sup> Vitreus aspirasyonu sırasında infüzyon kanülünden dengeli tuz solüsyonu infüzyonu yapılması vitreus örneklerinin biyokimyasal komponentlerini değiştirerek sonuçları etkileyebilir. Aspirasyon sırasında kanül kapatılırsa da yeterli miktarda örnek alınamayabilir, koroid hemorajisi, retina kanaması gibi komplikasyonlar olabilir.

Maskeleyici sendromların ayırıcı tanısında vitreus biopsisi oldukça değerli bilgiler vermektedir.<sup>43,44</sup> Özellikle primer göz içi lenfomalarının (GİL) tanısı oldukça zordur. Non spesifik göz bulgularının olması hastaların kliniğe başvurması ile histopatolojik tanı konması arasında 2 yıl kadar bir sürenin geçmesine neden olmaktadır. Göz içi lenfomalar genellikle 50-60 yaş arasında olup olguların %80'i bilateraldir ve en sık (%50) kronik arka üveit şeklinde ortaya çıkmaktadır.<sup>45</sup> Klinik olarak sarkoidoz, tüberküloz, akut posterior multifokal plakoid pigment epitelyopati, akut retinal nekroz, toksoplazma, birshot koryoretinopati, panüveitli multifokal koroidit gibi benzer klinik tablolar ile karışabilmektedir. Vitreus biyopsisi GİL tanısında çok önemli bir yere sahip olsa da alınan vitreus örnekleri çoğunlukla birkaç adet lenfosit içermekte ve neoplastik değil inflamatuvar lenfosit olmaktadır. Önceden steroid tedavisi yapılmış olması da tümör nekrozunu artırarak tanısal değerlendirmeyi etkileyebilir.<sup>46,47</sup>

GİL üveit ve kronik vitritis gibi klinik tablolarla en sık karışan malignansidir. Yaşlı hastada uzun süreli ve sebebi

saptanamayan üveit varlığında vitreus biyopsisi yapılmalıdır. Lenfoma hücreleri retina ve Bruch membranının arasında olup retina ve vitreusu sonradan da infiltre edebildiğinden alınan vitreus örneklerinde neoplastik hücre görülemeyebilmekte, retina biyopsisi veya subretinal aspirasyon sıvısının incelenmesi gerekebilmektedir.

Nadiren cilt melanomları ve özofagus epidermoid karsinomu retina ve vitreusa metastaz yapabilmekte ve tanı pars plana vitrektomi ile konabilmektedir.<sup>48</sup> Subretinal kitle önünde vitreusa yoğun hemoraji var ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve malign melanom ayrılamiyorsa vitreus incelenmesi yararlıdır.

Çocukluk çağıının en sık görülen malign tümörü olan retinoblastom erken yaşlarda tipik görünümü ile kolayca tanınırken ilerleyen yaşlarda kronik üveit şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Bu olgularda üveit veya endoftalmi ön tanıları ile tanısız veya tedavi amaçlı vitrektomi kontrendikedir.

### Retina ve Koroid Biyopsisi

Arka segment inflamatuvar ve tümöral lezyonlarının tanısı genellikle klinik tanıya dayanır. Ancak bazı hastalarda başlangıçta tipik klinik bulgular olmayabilir ve tanı güçleşir. Etyopatolojik tanıda noninvaziv tanı yöntemleri yetersiz kalırsa tanısız vitrektomiden yararlanılabilir. Standart tedaviye yanıt vermeyen atipik hastalıklar ve enfeksiyon veya kanser şüphesi olan durumlarda sitopatolojik tanının değeri kanıtlanmıştır.<sup>49</sup>

İris, iridokorneal açığı ve iridosiliyer patolojisi olan olgularda ameliyat mikroskopu kullanılarak 26 gauge iğne ile aspirasyon biyopsisi yapılabilir. Vitreus, retina, optik disk, koroid patolojisi olanlarda 20 gauge pars plana vitrektomi yoluyla veya 20 D lens ve indirekt oftalmoskopi 22 gauge iğne ile aspirasyon biyopsisi alınabilir.<sup>50</sup>

Primer olarak retina pigment epiteline lokalize inflamatuvar olaylarda ve mekanizması tam anlaşılamayan hastalıklarda retina biyopsisi tanıda yardımcıdır. Önce kortikal vitreus alınarak saydam bir ortam sağlanır, böylece gaz tamponad da yapılabilir. Sıklıkla üst nazal bölgede perifer ve avasküler retina bölgesinde sağlıklı retina ve inflamasyon sınırından biyopsi alınır. Biyopsi alınacak bölge işlemde birkaç gün önce argon veya diod lazer ile veya vitrektomi sırasında endolazer ile çevrenir. Klasik üç yollu vitrektomi tekniği ile vitrektomi yapıldıktan sonra retina kesilir ve forsepsle kaldırılır, infüzyonla yüzdürülerek sklerotomi bölgesinden çıkarılır. Tüm yırtıklar lazer ile çevrenir, uzun etkili gaz veya silikon verilerek işlem tamamlanır.

Transskleral koroid-retina biyopsisi patoloji koroidde ise yapılır. Birkaç gün öncesinde biyopsi bölgesi argon veya diod lazer ile çevrenir. Peritomi ve rektus dizgin sütürleri geçildikten sonra biyopsi yapılacak bölgedeki skleradan klasik üç yollu vitrektomiyi takiben infüzyon açıkken skleral tam kat flep hazırlanır. Açığa çıkan koroid diyatermi ile çevrenir. Biyopsi alındıktan sonra flep dikilerek hava sıvı değişimi yapılır.

Göz içi biyopsi sonrası göz içi basınç artışı, katarakt, periferik retina yırtığı, retina dekolmanı, koroid hemorajisi, vitreus hemorajisi, endoftalmi gibi komplikasyonlar gelişebilir. Olgu seçimi çok dikkatli yapılmalıdır.

### Kaynaklar

1. Shields JA. Diagnosis and Management of Orbital Tumors. Philadelphia: WB Saunders; 1989:42-43.
2. Agid R, Sklair-Levy M, Blook AI, et al. CT-guided biopsy with cutting edge needle for the diagnosis of malignant lymphoma: experience of 267 biopsies. Clin Radiol. 2003;58:143-7.
3. Kennerdell JS, Dekker A, Johnson BL, et al. Fine-needle aspiration biopsy, Its use in orbital tumors. Arch Ophthalmol. 1979;97:1315-7.
4. Russell EB, Carrington PR, Smoller BR. Basal cell carcinoma: a comparison of shave biopsy versus punch biopsy techniques in subtype diagnosis. J Am Acad Dermatol. 1999;41:69-71.
5. Anderson RL. Mohs' Micrographic technique. Arch Ophthalmol. 1986;104:818-9.
6. Mohs FE. Micrographic surgery for the microscopically controlled excision of eyelid cancers. Arch Ophthalmol. 1986;104:901-9.
7. Mohs FE. Chemosurgery for skin cancer: fixed tissue and fresh tissue techniques. Arch Dermatol. 1976;112:211-5.
8. Rosen G. Beginnings of surgical biopsy. Am J Surg Pathol. 1977;1:361-3.
9. Karcioğlu ZA, Caldwell DR. Frozen section diagnosis in ophthalmic surgery. Surv Ophthalmol. 1984;28:323-32.
10. Polcharoen W, Pilch BZ, Jacobiec FA. Frozen-section diagnosis in ophthalmic surgery. Int Ophthalmol Clin. 1999;39:195-211.
11. Challis D. Broadsheet number 41: frozen section and intra-operative diagnosis. Pathology. 1997;29:165-74.
12. Ferreira JA, Mayers JL, Bostwick DG. Accuracy of frozen section diagnosis in surgical pathology: review of a 1-year experience, 24,880 cases at Mayo Clinic Rochester. Mayo Clin Proc. 1995;70:1137-41.
13. Kocaoğlu FA, Tök ÖY, Burcu A, ve ark. Kapak malign tümörlerinde dondurulmuş kesit denetimli eksizyon ve kapak rekonstrüksiyonu. MN Oftalmoloji. 2010;17:46-50.
14. Chafin J, Putterman AM. Frozen section control of the surgery of basal cell carcinoma of the eyelid. Am J Ophthalmol. 1979;87:802-9.
15. Cohen VM, Tsimpida M, Hungerford JL, et al. Prospective study of sentinel lymph node biopsy for conjunctival melanoma. Br J Ophthalmol. 2013;97:1525-9.
16. Seregard S. Conjunctival melanoma. Surv Ophthalmol. 1998;42:321-50.
17. Shields CL, Shields JA, Gündüz K, et al. Conjunctival melanoma: risk factors for recurrence, exenteration, metastasis, and death in 150 consecutive patients. Arch Ophthalmol. 2000;118:1497-507.
18. Maalouf TJ, Dolivet G, Angioi KS, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with conjunctival and eyelid cancers: experience in 17 patients. Ophthalmol Plast Reconstr Surg. 2012;28:30-4.
19. Esmali B. Regional lymph node assessment for conjunctival melanoma: sentinel lymph node biopsy and positron emission tomography. Br J Ophthalmol. 2008;92:443-5.
20. Faustina M, Diba R, Ahmadi MA, et al. Patterns of regional and distant metastasis in patients with eyelid and periocular squamous cell carcinoma. Ophthalmology. 2004;111:1930-2.
21. Esmali B, Wang X, Youssef A, et al. Patterns of regional and distant metastasis in patients with conjunctival melanoma: experience at a cancer center over four decades. Ophthalmology. 2001;108:2101-5.
22. Paridaens AD, Minassian DC, McCartney AC, et al. Prognostic factors in primary malignant melanoma of the conjunctiva: a clinicopathological study of 256 cases. Br J Ophthalmol. 1994;78:252-9.
23. De Potter P, Shields CL, Shields JA, et al. Clinical predictive factors for development of recurrence and metastasis in conjunctival melanoma: a review of 68 cases. Br J Ophthalmol. 1993;77:624-30.
24. Esmali B. Sentinel node biopsy as a tool for accurate staging of eyelid and conjunctival malignancies. Curr Opin Ophthalmol. 2002;13:317-23.
25. Amato M, Esmali B, Ahmadi MA, et al. Feasibility of preoperative lymphoscintigraphy for identification of sentinel lymph nodes in patients with conjunctival and periocular skin malignancies. Ophthalmol Plast Reconstr Surg. 2003;19:102-6.

26. Ho VH, Ross MI, Prieto VG, et al. Sentinel lymph node biopsy for sebaceous cell carcinoma and melanoma of the ocular adnexa. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133:820-6.
27. Savar A, Ross MI, Prieto VG, et al. Sentinel lymph node biopsy for ocular adnexal melanoma: experience in 30 patients. *Ophthalmology.* 2009;116:2217-23.
28. Pfeiffer ML, Savar A, Esmali B. Sentinel lymph node biopsy for eyelid and conjunctival tumors: what have we learned in the past decade? *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2013;29:57-62.
29. Vouzounis P, Koukkoulli A. Sentinel Lymph Node Biopsy for Malignant Tumours of the Eyelid and Conjunctiva: literature review. *Ocular Cancer.* 2013;8:50-2.
30. Schyberg E. Fine needle biopsy of orbital tumours. *Acta Ophthalmol.* 1975;125:11.
31. Tarkkanen A, Koivuniemi A, Liesmaa M, et al. Fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of orbital tumours. *Graefes Arch ClinExp Ophthalmol.* 1982;219:165-70.
32. Spoor TC, Kennerdell JS, Dekker A, et al. Orbital fine needle aspiration biopsy with B-scan guidance. *Am J Ophthalmol.* 1980;89:274-7.
33. Kennerdell JS, Dubois PJ, Dekker A, et al. CT-guided fine needle aspiration biopsy of orbital optic nerve tumors. *Ophthalmology.* 1980;87:491-6.
34. Arora R, Rewari R, Betheria SM. Fine needle aspiration cytology of eyelid tumors. *Acta Cytol.* 1990;34:227-32.
35. Zajdela A, Vielh P, Schlienger P, et al. Fine-needle cytology of 292 palpable orbital and eyelid tumours. *Am J Clin Pathol.* 1990;93:100-4.
36. Char DH, Miller T. Orbital pseudotumour: fine needle aspiration biopsy and response to therapy. *Ophthalmology.* 1993;100:1702-10.
37. Liu D. Complications of fine needle aspiration biopsy of orbit. *Ophthalmology.* 1985;92:1768-71.
38. Powers CN. Fine needle aspiration biopsy: perspectives on complications. The reality behind the myth. In: Schmidt W, ed. *Cytopathology Annual.* 1996; Chicago: American Society for Clinical Pathology Press; 1996:98.
39. Huang JS, Russack V, Flores-Aguilar M, et al. Evaluation of cytologic specimens obtained during experimental vitreous biopsy. *Retina.* 1993;13:160-5.
40. Elçioğlu M, Mutlu FM, Uygun N, Köksal F. Endoftalmi modelinde vitreus aspirasyon biyopsisi ile çeşitli kesim hızlarındaki vitrektomi materyellerinin sitolojik düzeyde karşılaştırılması. *Retina-Vitreus* 1995;3:187-91.
41. Ratanapojnard T, Roy CR, Gariano RF. Effect of vitrector cutting rate on vitreous biopsy yield. *Retina.* 2005;25:795-7.
42. Quiroz-Mercado H1, Rivera-Sempertegui J, Macky TA et al. Performing Vitreous Biopsy by Perfluorocarbon-Perfused Vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:1161-2.
43. Yüksel E, Özdek Ş, Yüksel N, et al. Panüveitli multifokal koroiditi taklit eden intraoküler lenfoma - Olgu Sunumu. 2010;40:46-50.
44. Uysal Y, Sobacı G, Sefalı M, ve ark. Koryoretinal biyopsi ile tanı konan primer intraoküler lenfoma. *Retina-Vitreus.* 2003;11:01-07.
45. Choi JY1, Kafkala C, Foster CS. Primary intraocular lymphoma: A Review. *Semin Ophthalmol.* 2006;21:125-33.
46. Intzedy L, Teoh SC, Hogan A, et al. Cytopathological analysis of vitreous in intraocular lymphoma. *Eye (Lond).* 2008;22:289-93.
47. Farkas T, Harbour JW, Davila RM. Cytologic diagnosis of intraocular lymphoma in vitreous aspirates. *Acta Cytol.* 2004;48:487-91.
48. Gündüz K, Shields JA, Shields CL, et al. Cutaneous melanoma metastatic to vitreous cavity. *Ophthalmology.* 1998;105:600-5.
49. Davis JL, Miller DM, Ruiz P. Diagnostic testing of vitrectomy specimens. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:822-9.
50. Duman R, Gündüz K, Ceyhan K. Göziçi tümörlerinde ince iğne aspirasyon biyopsisi. *TJO.* 2012;42:408-11.