



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TİROİD-DIŞI BAŞ-BOYUN İNCE İĞNE ASPİRASYONLARINDA
SİTO-HİSTOPATOLOJİK TANILARIN KORELASYONU,
UYUMSUZLUK NEDENLERİ VE TUZAKLAR
(10 YILLIK KALİTE KONTROLÜ ÇALIŞMASI)**

DR. BÜŞRA YAPRAK BAYRAK

**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

2015

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TİROİD-DIŞI BAŞ-BOYUN İNCE İĞNE ASPİRASYONLARINDA
SİTO-HİSTOPATOLOJİK TANILARIN KORELASYONU,
UYUMSUZLUK NEDENLERİ VE TUZAKLAR
(10 YILLIK KALİTE KONTROLÜ ÇALIŞMASI)**

DR. BÜŞRA YAPRAK BAYRAK

**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SEVGİYE KAÇAR ÖZKARA**

Etik Kurulu Onayı: 24. 03. 2015, Proje No: KOU KAEK 2015/93,

Karar No: 19/4

2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimin süresince bilgi, beceri ve deneyimlerini aktararak, mesleki gelişimime büyük katkıları olan değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. D. Kürşat YILDIZ, Prof. Dr. Nadir PAKSOY, Prof. Dr. M. Cengiz ERÇİN, Prof. Dr. Bahar MÜEZZİNOĞLU, Prof. Dr. Yeşim S. GÜRBÜZ, tez danışmanım Prof. Dr. Sevgiye KAÇAR ÖZKARA, Yar. Doç. Dr. Çiğdem VURAL ve Yar. Doç. Dr. Bora GÜREL'e saygı ve minnetlerimi sunarım.

İhtisasım boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, teknisyen, personel ve sekreterlerimize içtenlikle teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olup, hiçbir fedakârlıktan kaçınmadan beni bugünlere getiren, hakkını asla ödeyemeyeceğim sevgili anne ve babama, ablam Elif Y. SARAÇ'a ve kardeşlerime, benden sevgisini ve desteğini hiç esirgemeyen biricik eşim Faruk BAYRAK'a ve oğlum Yavuz Alp BAYRAK'a teşekkür ederim.

Dr. Büşra YAPRAK BAYRAK

Aralık, 2015

Kocaeli

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa no.
TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
RESİMLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEMALAR DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid-dışı baş-boyun İİAS	3
2.2. Tükruk bezi İİAS	8
2.3. Baş-boyun lenf nodları İİAS	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR	27
4.1. Tiroid-dışı baş-boyun İİAS - Tüm olguların sito- histopatolojik korelasyon bulguları	27
4.2. Tükruk bezi İİAS olgularının sito-histopatolojik korelasyon bulguları	29
4.2.1. Tükruk bezi İİAS'de yanlış pozitif ve yanlış negatif olguların retrospektif değerlendirme bulguları	33
4.3. Baş-boyun lenf nodları İİAS olgularının sito- histopatolojik korelasyon bulguları	36
4.3.1. Lenf nodu İİAS'de yanlış pozitif ve yanlış negatif olguların retrospektif değerlendirme bulguları	40
4.4. Diğer baş-boyun dokuları İİAS olgularının sito-	45

histopatolojik korelasyon bulguları	
4.4.1 Diğer baş-boyun dokuları İİAS'de yanlış pozitif ve yanlış negatif olguların retrospektif değerlendirme bulguları	47
5. TARTIşMA	69
5.1. Tiroid-dışı baş-boyun İİAS olguları	69
5.2. Tükruk bezi İİAS olguları	74
5.3. Baş-boyun lenf nodları İİAS olguları	82
5.4. Diğer baş-boyun dokuları İİAS olguları	90
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	95
6.1. Tiroid-dışı baş-boyun İİAS olguları	95
6.2. Tükruk bezi İİAS olguları	95
6.3. Baş-boyun lenf nodları İİAS olguları	96
6.4. Diğer baş-boyun dokuları İİAS olguları	96
7. ÖZET	97
8. İNGİLİZCE ÖZET	99
9. KAYNAKÇA	101

KISALTMALAR DİZİNİ

- ABHL: Anaplastik büyük hücreli lenfoma
AHK : Asinik hücreli karsinom
AKK : Adenoid kistik karsinom
DBBHL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma
DNA : Deoksiribonükleik asit
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
GP : Gerçek pozitif
GN : Gerçek negatif
H-E : Hematoksilen - eozin
HL : Hodgkin lenfoma
HPV : Human papilloma virüs
İİA : İnce iğne aspirasyonu
İİAS : İnce iğne aspirasyon sitolojisi
MEK : Mukoepidermoid karsinom
MGG : *May-Grünwald-Giemsa*
NHL : Non-Hodgkin lenfoma (Hodgkin dışı lenfoma)
NLPHL: Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma
NÖD : Negatif öngörü değeri
NSKHL: Nodüler sklerozan klasik Hodgkin lenfoma
PA : Pleomorfik adenom
PAP : *Papanicolaou*
PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu
PÖD : Pozitif öngörü değeri
RLH : Reaktif Lenfoid Hiperplazi
SD : Standart deviasyon (standart sapma)
SE : Standart “*error*” (standart hata)
SHK : Skuamöz hücreli karsinom
THZBHL: T-hücrelerinden zengin B-hücreli lenfoma

KISALTMALAR DİZİNİ - devamı

YP : Yanlış pozitif

YN : Yanlış negatif

WHO: “*World Health Organization*”

WT : Warthin tümörü



RESİMLER DİZİNİ	Sayfa no.
Resim 1a, b. İİAS, Tükruk bezi: Pleomorfik adenom.....	53
1c, d. Aynı olgunun biyopsisi.....	54
Resim 2a. İİAS, Tükruk bezi: Warthin tümörü.....	55
2b. Aynı olgunun biyopsisi.....	55
Resim 3a, b, c. İİAS, Tükruk bezi: Adenoid kistik karsinom	56-57
3d. Aynı olgunun biyopsisi.....	57
Resim 4a. İİAS, Tükruk bezi: Yanlış pozitif (SCC kuşkulu)....	58
4b. Aynı olgunun biyopsisi: Warthin tümörü.....	58
Resim 5a. İİAS, Lenf nodu: Granülatöz yangı.....	59
5b. Aynı olgunun biyopsisi.....	59
Resim 6a. İİAS, Lenf nodu: Granülatöz yangı, sarkoidoz...	60
6b. Aynı olgunun biyopsisi.....	60
Resim 7a, b. İİAS, Lenf nodu, Hodgkin lenfoma.....	61
7c, d. Aynı olgunun biyopsisi: Hodgkin lenfoma, mikst selüler tip.....	62
Resim 8a, b. İİAS, Lenf nodu: Skuamöz hücreli karsinom metastazı.....	63
8c, d. Aynı olgunun biyopsisi.....	64
Resim 9a. İİAS, Lenf nodu: Papiller tiroid karsinomu metastazı.....	65
9b. Aynı olgunun biyopsisi.....	65
Resim 10a. İİAS, Lenf nodu: Nazofarenks karsinomu metastazı.....	66
10b. Aynı olgunun biyopsisi.....	66
Resim 11a. İİAS, Lenf nodu: Malign melanom metastazı.....	67
11b. Aynı olgunun biyopsisi.....	67
Resim 12a. İİAS, Baş-boyun: Brankial kist.....	68
Resim 12b. Aynı olgunun biyopsisi.....	68

TABLolar DİZİNİ	Sayfa no.
Tablo 1. Kalite-kontrolü için kullanılan sito-histopatolojik korelasyon parametreleri.....	26
Tablo 2. Baş- boyun bölgesinde (tiroid-dışı), lezyonun yerleşimine göre sito-histopatolojik korelasyon ile değerlendirilen olgu sayıları.....	27
Tablo 3. Tüm baş-boyun (tiroid-dışı) İİAS olgularında sito-histopatolojik korelasyon sonuçları.....	28
Tablo 4a. Tükürük bezi İİAS olgularında histopatolojik tanılarının dağılımı.....	30
Tablo 4b. Tükürük bezi İİAS olgularında (benign / malign ?) sito-histopatolojik korelasyon sonuçları.....	31
Tablo 4c. Tükürük bezi İİAS olgularında (neoplastik / non-neoplastik?) sito-histopatolojik korelasyon sonuçları.....	32
Tablo 5a. Lenf nodu İİAS olgularında sito-histopatolojik korelasyon sonuçları.....	37
Tablo 5b1,2. Baş-boyun lenf nodu İİAS olgularında histopatolojik tanılarının dağılımı ve İİAS tanılarıyla korelasyonu	38, 39
Tablo 6. Baş-boyunun diğer dokularının İİAS olgularında sito-histopatolojik korelasyon sonuçları.....	46
Tablo 7. Tiroid-dışı baş-boyun İİAS olgularında, sito-histopatolojik korelasyon sonucunda gerçek pozitif, gerçek negatif, yanlış pozitif, yanlış negatif ve sitopatolojik (SP) tanı için yetersiz olgu sayılarının lezyonların yerleşimine göre dağılımı.....	48
Tablo 8. Tiroid-dışı baş-boyun İİAS olgularında, lezyonların yerleşimine göre, duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif öngörü değerlerinin karşılaştırılması.....	50

Tablo 9. İİAS örneği, ‘sitopatolojik tanı için yetersiz’ bulunan olgularda, lezyonların yerleşimine göre, histopatolojik tanıların dağılımı.....	51
Tablo 10. İİAS örneği, ‘sitopatolojik tanı için yetersiz’ bulunan olgularda, lezyonların yerleşimine göre, histopatolojik tanıların dağılımı.....	52



ŞEMALAR DİZİNİ	Sayfa no.
Şema 1. Tükürük bezi İİAS’de baskın sitomorfolojik özellik ile ayırıcı tanılara bakış.....	13
Şema 2. Baş-boyun lenf nodlarının yerleşimleri.....	18
Şema 3. Lenf nodu İİAS’de lenfoid hücrelerin sitomorfolojisine göre ayırıcı tanı.....	22



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Baş-boyun bölgesindeki çeşitli tipte dokuların birbirine yakınlığı ve geniş bir yelpaze oluşturan primer ve metastatik tümörler, İİAS ile değerlendirmenin ilgi çekici ve zor olmasından sorumludur. İİA, minimal invaziv bir teknik olarak, insizyonel biyopsinin problemlere neden olabileceği bu hassas alanda, tanısal amaç için daha uygundur. Neoplastik olmayan lezyonun veya metastaz kuşkulu ya da tekrarlayan tümörlerin teyit edilmesiyle, sitopatolojik tanı ameliyat ihtiyacını ortadan kaldırır.¹

Baş-boyun bölgesinde, kuşkulu lokal nüks veya önceden tanılı bir kanserin lenf nodu metastazının araştırılmasında İİAS ortak bir tekniktir. İİAS'nin, tedavi kararları gecikmeden ve tanısal ameliyata gerek kalmadan, hastaların yönetiminde önemli klinik değeri vardır. İİA direk görsel kontrol altında ya da radyoloji kılavuzluğunda gerçekleştirilebilir. İİA çok sayıda ve çeşitli bölgelere yapılabilir; tükürük bezleri, lenf nodları, kafa derisi, göz kapakları, kulak kepçesi, burun, ağız boşluğu, nazal sinüsler, ağız, dil, damak, tonsil, nazofarenks, farenks ve parafarengeal bölge.¹

Kuşkulu tekrarlayan ya da metastatik tümörlerde İİAS'nin tanısal doğruluğu genellikle yüksektir. Ancak küçük nodal metastazlar atlanabilir ve çok iyi diferansiye skuamöz hücreli karsinom, 'benign' olarak yanlış yorumlanabilir. Tanı, bazı yanlış pozitif sitopatolojik tanı riskleri ile, ışınlanmış dokularda zor olabilir. Örnekler, niceliksel ve niteliksel olarak tatmin edici olmalı ve doğru bir tanı için kesin malignite kriterlerini yerine getirmelidir.¹

Boynun kistik lezyonları da sık görülür ve İİAS'nde önemli bir sorun oluşturmaktadır. Örneğin, yangılı brankial kist ve likefaksiyon nekrozlu iyi diferansiye skuamöz hücreli karsinomun lenf nodu metastazı arasındaki ayırıcı tanı oldukça zor olabilir.¹

Herhangi bir olguda, kesin, tip-spesifik tanı mümkün olmasa bile, İİAS ileriki araştırmalara kılavuzluk ederek, hastalık seyrinde ayırıcı tanı listesinde sitopatolojik bir sınıflandırma sağlar.

BT veya USG rehberliği, palpe edilemeyen ve derin yerleşimli kitleler için ve küçük heterojen ya da kısmen kistik lezyonlarda tekrarlanan örnek alımı için gereklidir.

Bu tez çalışmamızda, kurumumuzda tiroid-dışı baş-boyun kitlelerindeki İİAS deneyimimizi, İİAS'nin benign-malign ayrımındaki doğruluğunu değerlendirmek amaçlandı. Uluslararası verilerin analizinden elde edilen sonuçlarla da karşılaştırarak, 10 yıl geriye dönük, olabildiğince kapsamlı bir kalite kontrolü çalışması planlandı.

Açık biyopsi tanıları 'altın standart' kullanılarak, tanıdaki duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif öngörü değerleri değerlendirildi.

Sonrasında, İİAS-histopatoloji uyumsuz olguların yeniden mikroskopik değerlendirilmesi ile bu hataların nedenleri irdelenmeye çalışılmakta; baş-boyun bölgesine yapılan İİA'nun ayırıcı tanı zorlukları da tartışılmaktadır.

Bu çalışmanın amaçlarından biri de, sadece sitomorfolojik özelliklere dayanarak servikal lenfadenopatinin İİAS sonuçlarını değerlendirmek ve histopatolojik inceleme sonuçları ile karşılaştırmak; lenf nodu İİAS'nin tanısal doğruluğunu ve güvenilirliğini sorgulamak; sitopatoloji ve histopatoloji tanıları çelişen olgularda, bunların nedenlerini araştırmaktır.

İİAS'nin yararlarına rağmen, baş-boyun lezyonlarının aspirasyon sitolojisinde bazı doğal tuzaklar vardır ve bunlar da bu tez çalışmasında olgular eşliğinde irdelenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid-dışı Baş-Boyun İİAS:

İnce iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) baş-boyun kitlelerinin yönetiminde köklü bir tekniktir.² Açık biyopsi ve cerrahinin yüksek komplikasyon oranlarıyla ilişkili olarak, cerrahlar tümöral kitlelerin tanısında minimal invaziv ve atravmatik bir yöntemi ararlar. İİAS, atravmatik, iyi tolere edilebilen ve bu lezyonlardan örnek elde etmek için daha uygun bir yöntem olarak sunulmaktadır.³

İİA teknik olarak çevre dokulara zarar vermez. Bu da girişimin insizyonel biyopsiye üstünlüğüdür. Yetersiz olarak değerlendirilen ve / veya tedavinin seyrinin sık sık kontrol edilmesi gereken durumlarda İİA defalarca tekrarlanabilir. İİA, baş-boyun kitlelerinin takip ve evrelemede çok iyi bir model haline gelmiştir. **Patt**, İİA'nun hamilelik, hipertansiyon, kalp yetmezliği gibi riskli durumlarda da rahatlıkla kullanılabilir olmasının, tekniğin bir diğer avantajı olduğunu bildirmişlerdir. **Coertel** 1993 yılında yaptığı bir çalışmada, İİA'nun insizyonel biyopsiye oranla yaklaşık binde biri oranında daha ucuza mal olduğunu vurgulamıştır.⁴

Cerrahi rezeksiyondaki tanı ile preoperatif İİAS sonuçlarının korelasyonu, tüm sitopatoloji laboratuvarlarında kalite kontrol ve güvence programlarının önemli bir parçasıdır.⁵

Tiroid-dışı baş-boyun kitlelerinin tanısında İİAS'nin değeri ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır; ancak, bunların standardizasyon sorunu vardır; ⁶ yapılan çalışmalar çok heterojendir. Bir kısmı prospektif, bir kısmı retrospektif çalışmalardır. Yine çalışmaların bir kısmı sadece boyun kitlelerine, bir kısmı sadece tükrük bezi kitlelerine, bir kısmı ise her ikisine yöneliktir. Tiroid İİAS olgularını da birlikte değerlendiren çalışmalar da bulunmaktadır.^{7, 8, 9, 10} Literatürdeki çalışmaların bir diğer farklılığı ise, İİAS sonuçlarının doğruluk oranlarının değerlendirilmesinde temel alınan

kriterlerdir. Çalışmaların çoğunda sadece benign-malign patoloji ayrımı baz alınırken, bazılarında neoplazmın tipi de değerlendirilmiştir.¹¹

Yine **Tilak V.**, literatürde sunulan çalışmalarda testin doğruluk oranları hesaplanırken, karar verilemeyen ve kuşkulu bulunan olguların, çalışmaların değerlendirilmesine dahil edilmediğini vurgulamaktadır.^{4,6}

USG kılavuzluğunda İİAS elegenden, derin yerleşimli lezyonlara ulaşmak için yeterli materyal elde etmede avantajı sahiptir. USG kılavuzluğunda İİA, direk görüş altında lezyonu aspire etmeye ve santral veya periferik olarak bir lezyonun farklı bölgelerinden örnek almaya olanak sunar. Ayrıca USG mikst kistik-solid lezyonun solid kısmını tespit eder ve solid bileşenden biyopsi alınmasını sağlar.¹²

İİA, malign tümörlerden benignleri, tümörlerden cerrahi müdahale gerektirmeyen reaktif ve inflamatuvar süreçleri ayırır. Kontrendikasyonu yoktur ve komplikasyonları minimaldir. İİAS'nin avantajı güvenilir ve basit oluşudur; hasta başında değerlendirilebilir ve hastalarca iyi tolere edilir. Maliyet-etkin olduğu ispat edilmiştir. Uygun tedavi yöntemleri hasta ile ele alınabilir. Ele gelen baş-boyun kitlelerinin ilk planda araştırılmasında tavsiye edilmektedir.^{13,14}

Baş-boyun lezyonlarının preoperatif tanısında İİAS, cerrahi süresi ve ameliyat türü planlaması için bir fırsat sunar. Daha da önemlisi, bazı neoplastik olmayan durumlarda cerrahi eksizyon önlenir. Malign durumları benignlerden ayırdetme imkanı, potansiyel cerrahi müdahaleden kaçınma, düşük komplikasyon ve maliyet etkinliği ile İİAS'nin, baş-boyun lezyonlarının tanısındaki yaygın kullanımını artmaktadır. Özellikle, histomorfolojik olarak tükrük bezlerinin uniform neoplazmlarını örneklemede ve kesin olarak malign hastalık tanısı almış olguların, klinik olarak şüpheli lenf nodu metastazlarını doğrulamada yararlıdır.¹⁵ İİAS'nin yararlarına rağmen, baş-boyun lezyonlarının aspirasyon sitolojisinde bazı doğal tuzaklar vardır ve bunlar bu tez çalışmasında, olgular eşliğinde irdelenmektedir.

İİA diğer endikasyonlarının haricinde, nükslerin takibi, kemoterapi ve radyoterapiye tümörlerin cevaplarının kontrolünün gerektiği durumlarda, inflamasyonların değerlendirilmesinde gereksiz cerrahi girişimlerin önlenmesinde, cerrahi olarak rezeke edilemeyecek tümör dokularının tanısında da kullanılabilir. ⁴

Baş-boyundaki çeşitli benign ve malign durumlar, klinik ve radyolojik olarak benzer görünüme sahiptir. Yan boyun yerleşimli, çok sayıda skuamöz hücre proliferasyonu gösteren kistik bir nodülün ayırıcı tanısında, tiroidin papiller karsinomunun metastazı, metastatik yassı epitel hücreli karsinom, sıradan ya da proliferatif kütanöz trikilemmal kistler, brankial yarı kisti ve dermal pilomatriksoma olma olasılığı doğar. Potansiyel kafa karıştırıcılığı, sıklıkla nükleer atipili, aktif / proliferatif yassı epitel hücreleri ile dolu olmasıyla kolayca anlaşılır. ¹⁵

İİA, hem palpabl ve hem derin lezyonlarda yapılabilir ve bir görüntü kılavuzluğunda örnek alınabilir. Duyarlılık, özgüllük ve tanısal doğruluk değişkendir ve bunlar örnekleme, yorumlama ve acil yeterlilik değerlendirmesi yapılması dahil birden çok faktöre bağlıdır. Sonraki doku örnekleri ile korelasyon tüm sitopatoloji laboratuvarlarında kalite kontrol ve güvence programlarının önemli bir parçasıdır. ⁵

Baş-boyun bölgesindeki bir kitlenin klinik ayırıcı tanısı çok geniş bir yelpazeyi içerir. Kitle, lenf nodları, deri ekleri, yumuşak doku ya da brankiyal yarı kisti gibi gelişimsel anormallikleri olan komşu yapılardan ya da tükrük bezlerinden kaynaklanabilir. ¹⁰

Kesin tanı çoğu durumda mümkün olmaktadır ve tedavi planı genellikle İİA sonuçlarına dayanmaktadır. Bir primer malignite öyküsü olmayan hastalarda, klinik seyirde erken yapılan bir İİAS, hastaya doğrudan yapılan ilk tetkik oluşu ile zaman ve masraf tasarrufu sağlar. ¹⁶

Skuamöz hücreli karsinom (SHK) en sıklıkla bulunur ve sık görülmesi nedeniyle, İİAS bu tanının teyidi ya da dışlanması için primer yarar sağlamaktadır. İİA, özellikle servikal kitle ve lenf nodlarının tanısında

yararlıdır; çünkü servikal lenfadenopatide biyopsiden, tüm diğer tanı yöntemleri tanı koymak için başarısız olmadığı sürece, kaçınılmalıdır. Bunun gibi, İİA servikal lenfadenopati etiolojisinin aydınlatılması için de avantajlı bir tekniktir. Servikal lenf nodlarından gelen aspiratların çoğunluğu, reaktif lenfadenopati veya metastatik SHK olacaktır. İİAS ile lenfoma primer tanısı genellikle kesin olarak kabul edilmez iken, sürecin natürünü açıklığa kavuşturmak ve ek tanısal testler almak yararlıdır. Akım sitometri ile birlikte, elektron mikroskobu ve immünohistokimyasal teknikler kullanılarak, büyük ölçüde tanı oranı ve İİAS özgüllüğü yükseltilebilir. Akım sitometri ve immünohistokimya, özellikle lenfoproliferatif süreçlerdeki monoklonaliteyi saptamada yararlıdır ve dolayısıyla lenfomatöz lenfadenopatiyi, reaktiften ayırmada yardımcıdır.¹⁷

İİAS'nin doğruluğunda sınırlamalar vardır. Özellikle, iyi diferansiye skuamöz hücreli karsinomdan, benign skuamöz epiteldeki reaktif atipinin ayrılması imkansız olmasa da, son derece zor olabilir.¹⁷

İİA baş-boyun bölgesi yerleşimli birçok lezyon için ilk tanı tekniği haline gelmiştir.¹⁸

Vakaların çoğunda, boyun aspirasyonu, reaktif değişiklikler, lenfoma veya metastatik hastalık ile ilişkili olan, klinik olarak şüpheli lenfadenopatileri araştırmak için yapılır. Bu lezyonların her biri, kendine özgü bir dizi ayırıcı tanı zorlukları içerir.¹⁸

Ultrasonda farkedilen ele gelmeyen kitleli, sonografik olarak heterojen olan palpabl kitleli ve ultrason rehberliği gerektiren çok şüpheli alan ya da yanında delinmemesi gereken bir yapı bulunduran palpabl kitleli hastalarda USG eşliğinde İİA yapılmalıdır.¹⁹

Minimal invaziv olan İİAS baş-boyun şişliklerinin ilk tanısında iyi kabul görmüş bir işlem olarak, çeşitli ele gelen kitlelerin değerlendirilmesinde giderek daha popüler hale gelmektedir. Zaman ve konvansiyonel açık biyopsi üzerinde, yüksek duyarlılık ve özgüllüklü İİAS deneyimi, bu işlemin kabulünün genişlemesine yol açmıştır.²⁰

Hasta klinikte ilk görüldüğü zaman, İİA gerçekleştirilebilir; sonuçlar acil olgularda hemen okunabilir ve sonrasında uygun bir yönetim tayin edilebilir. İİA'nun, bir ilk tanı aracı olarak açık cerrahi biyopsiye oranla birçok avantajı yanısıra, çeşitli sınırlamaları da vardır:

Bir lezyon mutlaka homojen olmayabilir ve İİA örnekleri sadece kitlenin küçük bir bölümünü yansıtır olabilir. Böylece, İİA kanlı, nekrotik ya da fibrotik kitle içindeki gerçek lezyonu kaçırabilir.²¹

Ameliyat öncesi kalın iğne biyopsisi, iğnenin girdiği yer boyunca tümör implantasyonu ihtimali ile rekürrens riski, kanama, eksternal fistül veya fasyal sinir hasarı nedeniyle uygun bulunmamaktadır.¹²

Baş-boyun kitleleri çok geniş bir hastalık yelpazesini oluşturmaktadır. Açık biyopsinin kesin tanıyı sağlaması yanında, birçok dezavantajı da bildirilmiştir. Bunların başında: lokal ve/veya genel anesteziyi gerektirmesi, ameliyathane koşullarında uygulanması, işlem sonrası dönemin ağrılı olması, bazen hastaneye yatma gereksinimi olması, kanama ve/veya infeksiyon riski taşınması, yara iyileşmesi sürecinin uzun ve bazen sorunlu olması, hastanın yapılan işlemin tedavi edici olduğunu düşünerek takipten çıkması, esas cerrahi işlem sırasında uygulanacak olan fleplerin beslenmesini bozması ve tabii en önemlisi de malign olgularda, özellikle metastatik lenf nodlarında, hastanın prognozunu olumsuz etkileyerek, sağkalımı azaltması sayılabilir. Bu dezavantajları en aza indirmenin ve sadece mutlak gerekli olgularda açık biyopsiye başvurmanın en iyi yolu; yukarıda belirtilen açık biyopsinin olumsuzluklarına neden olmaması ile İİAS'dir. İİAS yapılırken dikkat edilmesi gereken en önemli nokta, kendisi vasküler veya ana damarlara komşu olan lezyonlardır. Baş-boyunda en sık uygulama alanı ise tiroid patolojileridir. Tiroid-dışı baş-boyun İİAS uygulamaları ise sıklıkla boyun kitleleri (özellikle servikal lenf nodları) ve tükruk bezi kitleleri için olmaktadır. Ancak oral kavite, orofarenks, nazal kavite, orbita, paranasal sinüs, maksillofasiyal bölge ile baş-boyun cildi kitleleri için de uygulanmaktadır.¹¹

Vital yapılara (Karotis arter, orbita veya kranial sinirlere) yakın komşuluk gösteren, parafarengeal bölge, pterygopalatin fossa, temporal kemik ve kafa tabanı gibi ulaşılması güç bölgelerde yerleşmiş patolojiler, palpe edilemeyen sadece radyolojik olarak izlenen lezyonlar, daha önceden radyoterapi veya cerrahi uygulanmış dokularda bulunan lezyonlara ultrasonografi yardımıyla İİA yapılmaktadır.²²

2.2. Tükruk Bezi İİAS

Tükruk bezi lezyonlarının sitolojik materyale de yansıyan kompleksliği ve morfolojik değişkenliğine, sitopatolojik tanı kriterlerinin örtüşmesi ve nispeten nadir görülen lezyonlar olmaları da eklenince, İİAS ile değerlendirmede güçlükler yaşanmaktadır.

Tükruk bezi İİAS'nde temel hedef, kitle ile başvuran hastalara yaklaşımda klinisyene yön belirleyici desteği sağlamak için, lezyonun yangısal ve/veya reaktif mi, benign ya da malign neoplazm mı olduğu sorusunu yanıtlamak ve eğer mümkünse spesifik tanı verebilmektir. Tükruk bezi tümörlerinde cerrahi yaklaşım, preoperatif spesifik tanıya nispeten bağımlı değildir, çünkü hemen hepsi cerrahi eksizyon ile tedavi edilmektedir. Ancak, operasyon öncesi lezyonun benign mi malign mi olduğunun bilinmesi, cerrahinin planlanması, acil ya da elektif cerrahi girişime ya da klinik izleme karar verilmesi açısından gereklidir.^{23, 24}

Klinik açıdan İİA yapılan kitlenin tükruk bezi kökenli olup olmadığını söylemek bile bazen çok önemli bir katkı olabilmektedir. Zira, submandibuler bölgede ve parotis kuyruğundaki şişlikler, lenfadenopatilerle, kistik ve deri eklerine ait lezyonlarla klinik olarak sıklıkla karışmaktadır.²⁴

Orell tarafından belirtildiği gibi, İİAS, başlangıç olarak boyun şişliğinin tükruk bezi kaynağını belirlemek; ikinci olarak neoplastik veya nonneoplastik olup olmadığına rehberlik etmek; son olarak da tümörlü

vakalarda, benign ya da malign karakterini belirlemek için aşamalı bir şekilde kullanılabilir. Bu rollerin ilkine vurgu yapmak önemlidir; çünkü klinik olarak, tükürük bezi lezyonlarını büyümüş servikal lenf nodlarından, kistler, adneksiyal lezyonlar ya da cerrahi olarak çıkarılmış yumuşak doku şişliklerinden ayırdetmek zor hatta bazen imkansızdır.^{23,25}

Orell tükürük bezi lezyonlarında sitopatolojik tanı için adım adım bir yaklaşım önermektedir:

1. Tükürük bezi veya komşu dokulardan kaynaklanan lezyon mu?
2. Tükürük bezi kökenli ise, non-neoplastik veya neoplastik mi?
3. Neoplastik ise, benign mi, düşük dereceli veya yüksek dereceli malign mi?
4. Tam tümör tipi birçok durumda tahmin edilebilir; ancak tip tayini genellikle histopatolojiye bırakılır.

Cerrahi ya da konservatif tedavi arasındaki seçim genellikle İİA sonucuna bağlıdır.

Tükürük bezi tümörlerinin 2003 DSÖ sınıflandırmasında primer benign tümörleri (adenomlar) 10 tip ve malign tümörler (karsinomlar) ve bazı alttipler ise 24 tip olarak sınıflanmıştır.²⁶ Buna ek olarak, epitelyal olmayan tümörler, malign lenfoma, sekonder tümörler ve tümör benzeri durumlar vardır. Olguların bu olağanüstü çeşitliliği ile karşı karşıya kalınca, İİAS'nde kesin spesifik tanı imkansız gibi görünebilir.

Florid rejeneratif hiperplazi, metaplazi ve kronik sialadenitte görülen duktal epitel atipisi yanlışlıkla neoplazm şeklinde yorumlanabilir. Nekrotizan sialometaplazinin damaktaki minör tükürük bezlerinin enfarktüsüne neden olması, yanlış pozitif tanının en şiddetli örneğidir. Düşük dereceli mukoepidermoid karsinom ve kronik sialadenit birbirlerini taklit edebilir. İnflamasyon ve sonrasındaki fibrozis, fokal olabilir, klinik olarak neoplazm kuşkulu elelenen nodül (sıklıkla submandibuler bezin tümörü - Küttner tümörü) şeklinde görülebilir.

Tüm tükruk bezi tümörlerinin tamamen eksize edilmesi gerektiği ve benign, düşük dereceli ve yüksek dereceli tümörler arasındaki farkın çok az önem taşıdığı ileri sürülebilir. Ancak, malignite sitopatolojik kuşkusunu acil cerrahi girişim sağlar; oysa, benign olduğu düşünülenlerin ameliyatı bekleyebilir ve ileriki tarihlerde yapılabilir. Tümör benign ise, yaşlı ve yüksek cerrahi riskli hastalarda cerrahiden kaçınılabilir. Yüksek dereceli malignite, muhtemel daha kapsamlı cerrahi müdahale için cerrahı uyarır. İnoperabl malignite durumunda, sitopatolojik tanı ameliyata gerek kalmadan palyatif tedavi seçimine izin verebilir.

İİA ile preoperatif tip spesifik tanı konması genellikle zorunlu değildir. Sitopatolojik kriterler iyi tanımlanmış ve tanı sık görülen tükruk bezi tümörleri için nispeten kolay olmasına rağmen; birçok tümördeki heterojenite ve sitomorfolojik özelliklerin üstüste binmesi, alttıplendirme doğruluğunu sınırlar. İİA örnekleri küçük ve bütün lezyonu temsil edici olmayabilir. Bazı olgularda, tip spesifik tanıdan sonra, kısa bir ayırıcı tanı listeli İİA raporu vermek tercih edilebilir.²⁷

Literatür gözden geçirildiğinde tanı duyarlılığı %54-100, özgüllük %85-100 arasında değişmektedir ve tümör tiplendirme doğruluğu %61-98'dir.^{1, 28, 29, 30, 31, 32}

Pleomorfik adenom, Warthin tümörü, düşük dereceli mukoepidermoid karsinom ve asinik hücreli karsinom bazen ağırlıklı olarak kistik olabilir. Tanı zorluklarına neden olan diğer örnekler ise, rejeneratif epitelyal hiperplazi, sialadenit veya Warthin tümöründe skuamöz metaplazi, epitelyal atipi ve pleomorfik adenomda yüksek hücreselliktir. Farklı tümör tipleri arasında çakışan sitopatolojik özellikler, örneğin adenoid kistik karsinomun ayırıcı özelliği olarak kabul gören hyalin stromal globüllerin diğer tümörlerde de görülebilmesi gibi, yaygındır. Primer ve metastatik kanser arasındaki ayırım, kötü diferansiye malignitelerde çok zor olabilir. Hem havada kurutulmuş (MGG, Diff-Quik) hem de alkolde fikse (Pap, H - E) yaymaların kullanılması önerilmektedir. Bir müsin boyası yardımcı

olabilir ve seçilmiş olgularda hücre blokları yapılabilir. İmmünohistokimya, tükürük bezi lezyonlarının İİAS'nde sınırlı bir role sahiptir.¹

Tanı tuzaklarından kaçınmak için, hücre tipine (küçük hücreli, büyük hücreli, her ikisi birlikte, onkositler, berrak hücreler, iğsi ve dev hücrelerden zengin lezyonlar) ya da zemin değişikliklerine (inflamatuvar, psammomatöz, miksoid, kistik) göre (**Şema 1**) ve klinik bulguları ve radyolojik görünümleri ile tespit edilen tam anatomik bölgelerine göre ayırıcı tanı yaklaşımları önerilmektedir.^{1, 33, 34}

Fetal gelişimin ilk trimesteri boyunca, parotis bezi parankiminde daha sonra küçük lenfoid agregat formuna dönen ya da glandüler doku içindeki lenf nodlarına dağılan lenfositler kolonize olur. Yetişkinde, genellikle her parotis bezinde ortalama 5 ila 10 lenf nodu bulunur. Bu nedenle, reaktif ve neoplastik lenfoid lezyonlar, parotis büyümesi ile kendini gösterebilir. Tükürük bezlerinin primer malign lenfomaları, tüm tümörlerin %2'sini ya da major tükürük bezlerinin tüm primer malign tümörlerinin %11'ini oluşturmaktadır. Çoğunlukla non-Hodgkin lenfoma ile karşılaşılır.³⁵ Serimizde de, tümü NHL olan, 5 olgu (%9.3) bulunmaktadır.

Lenfoproliferatif lezyonlar, belirgin lenfositik reaksiyonun eşlik ettiği tükürük bezi epitelyal lezyonlarından ayırt edilmelidir. Kronik sialadenit, HIV ile ilişkili benign lenfoepitelyal kist, benign lenfoepitelyal lezyonlar gibi neoplastik olmayan durumların yanı sıra; Warthin tümörü, lenfoepitelyal karsinom ve metastatik malign tümörler gibi neoplastik lezyonları da içerir.³⁵

Parotis bezi bölgesindeki kitleler, klinik olarak parotis bezinin kendisi, parotis içi bir lenf nodu, yüksek servikal lenf nodu, boyunda bir kist ya da bir yumuşak doku kitlesi şeklinde görülebilir. Bu nedenle, parotis kitlesinin klinik tanımlaması verildiğinde patoloğun ayırıcı tanısı son derece geniş olmalıdır. Bu klinik konuyu karmaşık hale getiren, çeşitli tiplerdeki ikincil değişikliklerin, geniş bir yelpazedeki tükürük bezi tümörlerinin üzerine eklenmiş olabilmesidir. Bunlar, belirgin lenfoid stroma, kistik değişiklik,

berrak hücreli değişiklik, onkositik değişiklikler, sebase diferansiyasyon ve müsin üretimi şeklinde sayılabilir (**Şema 1**). En yaygın lezyonların karakteristik sitopatolojik görünümü genellikle öngörülebilir olmasına rağmen; birkaç karışık klinik ve sitopatolojik konu, değerlendirmesi çok zor olan vakalarda kombine olabilir.



Şema 1. Tükrük bezi İİAS'de baskın sitomorfolojik özellik ile ilişkili ayırıcı tanılara bakış.

TÜKRÜK BEZİ İİAS'DE BASKIN SİTOMORFOLOJİK ÖZELLİK İLE İLİŞKİLİ AYIRICI TANILARA BAKIŞ
<i>Stromal elemanlar</i>
Pleomorfik adenom Adenoid kistik karsinom Bazal hücreli adenom Bazal hücreli adenokarsinom
<i>Kistik sıvı</i>
Warthin tümörü Düşük dereceli mukoepidermoid karsinom Asinik hücreli karsinom Metastatik skuamöz karsinom
<i>Lenfoid bileşen</i>
Lenfoepitelyal lezyon İntraparotider lenf nodu Kronik sialadenit Warthin tümörü Lenfoma Asinik hücreli karsinom
<i>Skuamöz hücreler</i>
Mukoepidermoid karsinom Skuamöz hücreli karsinom Sialometaplazi Warthin tümörü
<i>Onkositik hücreler</i>
Warthin tümörü Onkositom Mikst tümör
<i>Bazaloid epitelyal hücreler</i>
Bazal hücreli adenom Bazal hücreli adenokarsinom Adenoid kistik karsinom Polimorfoz düşük dereceli adenokarsinom

Koss LG. Koss' Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases

(5th ed, Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2006, s:1258)'den Türkçe'ye çevrilmiştir.

Birkaç tükruk bezi tümörü, çok uniform ve düzgün çekirdek özelliği olabilen, küçük mavi hücrelerin proliferasyonu ile karakterizedir. Bunlar çeşitli yapısal tipte bazal hücreli adenom, minimal kondroid matriksli pleomorfik adenom, adenoid kistik karsinom (özellikle anaplastik veya solid tip), bazal hücreli adenokarsinom, primer küçük hücreli karsinom, malign lenfomanın bazı örneklerini içermektedir. Ek olarak, tükruk bezi bölgelerinin yakınında meydana gelebilen, fakat diğer dokulardan kaynaklanan lezyonlara, dermal ektrin silendrom, pilomatriksoma, metastatik küçük hücreli anaplastik karsinom, primer kutanöz Merkel hücreli karsinom ve kutanöz bazal hücreli karsinom metastazlarını içeren küçük mavi hücreli lezyonların listesi de dahil edilmelidir.³⁶

Sık görülen tükruk bezi tümörlerinin İİAS bulgularını kısaca gözden geçirmek yararlı olacaktır.

Pleomorfik adenomda (PA) kondromiksoid matris özellikle MGG yaymalarında karakteristiktir; belirgin fibriler yapıdadır ve yoğun mor-kırmızımsı boyanır. Boyanma, doku içinde hücreli bileşeni gizleyecek kadar yoğun olabilir (**Resim 1a**). Hücre detayı bu nedenle alkol-fikse Pap yaymalarda daha iyi görülür (**Resim 1b**). Pap boyamada, zemin turuncu gri-yeşil renkli ve nispeten amorf veya ince fibriler görünür.¹

PA'nın sitopatolojik tanısı tipik olgularda zor değildir. Bununla birlikte, patern aynı tümörün farklı subtipleri arasında önemli ölçüde değişebilir. Doku kesitlerinde tümörde sadece fokal olan bir özellik, yaymalarda oldukça fazla görülebilir.¹

Birden fazla materyal almak, örneklemeyle ilişkili olabilecek sorunların üstesinden gelmek için çok önemlidir. İyi diferansiye adenoid kistik karsinomdan PA'ı ayırmak klinik açıdan önemlidir. Her iki tümör nispeten uniform, epitel benzeri hücrelere sahiptir ve her ikisi de fibriler miksoid stroma bileşeni içerir. Adenoid kistik karsinomun karakteristik özelliğini andıran hyalin stromal globüller ya da boncuklu hyalin stroma, bazen PA'da da ortaya çıkar. Ayırıcı tanı sadece stromal bileşene dayalı olmamalıdır;

sitolojik detayın yakından incelenmesi gerekir. İyi sınırlı sitoplazma, çekirdekçik olmadan ya da bant şeklinde çekirdekçikli ve ince granüler nükleer kromatin PA' u desteklerken; kıt sitoplazma, yüksek nükleo-sitoplazmik oran, çıplak çekirdekler, nükleer 'molding' ve nükleer hiperkromazi ve irilik, adenoid kistik karsinom lehinedir. Çoklu örnekleme ve iyi hazırlanmış yaymalar, MGG ve Pap ile birlikte boyanarak, değerlendirilirse hata olasılığını azaltır.¹

Hyalin globüllerin görüldüğü diğer tümörler bazal hücreli adenoma ek olarak, polimorfoz düşük dereceli adenokarsinom, epitelyal-myoepitelyal karsinom ve pleomorfik adenomdur.^{1, 37}

Özellikle skuamöz ve onkositik epitel metaplazisi, sıklıkla PA' da görülür. Tükrük bezi İİA deneyimlerinde, **Klijanienko J.** tarafından yapılan çalışmada, skuamöz metaplastik hücreler, % 15.3 tümörde görülmüştür.³⁸

Bir skuamöz bileşen, İİA ile seçici şekilde örneklenmiş ve metaplastik hücreler atipik görülüyorsa, düşük dereceli mukoepidermoid karsinom olasılığı düşünülmelidir.^{1, 39}

Warthin Tümörü (WT), inflame veya kendiliğinden veya önceki İİA' na bağlı enfarktüsle olabilir. Onarım skuamöz metaplazi ile sonuçlanabilir. Yaymalar, rejeneratif atipi gösteren metaplastik skuamöz hücreler ve iğsi hücreli tipteki malign skuamöz hücrelere çok benzeyen, dejeneratif hücreler içerir. Yanlış pozitif ya da likefaksiyon nekrozlu, kuşkulu skuamöz hücreli karsinom tanısı nadir değildir. Ancak, gerçek keratinizasyonun camsı refraktil doğası, dejenere metaplastik skuamöz hücreler veya onkositlerde yoktur (**Resim 2a**).¹

Klijanienko' nun çalışmasında, Warthin tümörlerinde, vakaların %25.3'ünde mast hücreleri görülmüştür.⁴⁰

Adenoid kistik karsinom (AKK) minör tükrük bezlerinde yaygın görülen malignitedir ve bazen hava yolları, gözyaşı bezleri ve dış kulak yolu gibi alışılmadık bölgelerde de oluşur. Hyalin stromal globüller bu tümörün en çarpıcı özelliğidir, ancak bunlar tanısız özgünlükte değildir (**Resim**

3a,b,c). Diğer durumlarda da (bazal hücreli adenom, kanaliküler adenom, bazal hücreli adenokarsinom, pleomorfik adenom, polimorfoz düşük dereceli adenokarsinom, epitelyal-myoepitelyal karsinom) meydana gelir. Sıklıkla, bir AKK'un İİA işlemi, sinir lifleri boyunca tümör infiltrasyonu ile ilişkili olarak, şiddetli ağrıya sebep olabilir. Bu durum lezyonun doğası için yararlı bir ipucu olabilir. AKK'un spesifik tanısı, karakteristik stromanın olmaması ile ilişkili olarak, solid büyüme paternli, kötü diferansiye tümörlerde zor olabilir.¹

Mukoepidermoid karsinom (MEK)'un kesin tanısı yaymalarda skuamöz diferansiyasyon gösteren hücreler ile müsin salgılayan hücrelerin birlikteliğinin görülmesini gerektirir. Özellikle kistik tümörlerde her ikisi birden görülmeyebilir. Bu gibi olgularda, daha fazla araştırmayı öneren ayırıcı tanı listesi sunulabilir. Yüksek dereceli mukoepidermoid karsinom yaymaları açıkça malign skuamöz epitel hücreleri içerir. Müsin salgılayan hücreleri bulmak zor olabilir ve metastatik skuamöz hücreli karsinomdan primer yüksek dereceli MEK'u ayırdetmek mümkün olmayabilir. Yüksek dereceli varyantın aksine, düşük dereceli MEK'da sitolojik olarak malign tanısı koymak zordur ve bu yanlış negatif İİA tanılarının en sık nedenlerinden biridir.^{1,41}

Çoğu **tükrük bezi duktal karsinomu**, yüksek malignite derecelidir. Bunlar hem histopatolojik hem de sitopatolojik olarak, memenin yüksek dereceli in situ duktal karsinomuna (komedokarsinoma) benzerler.^{1,42}

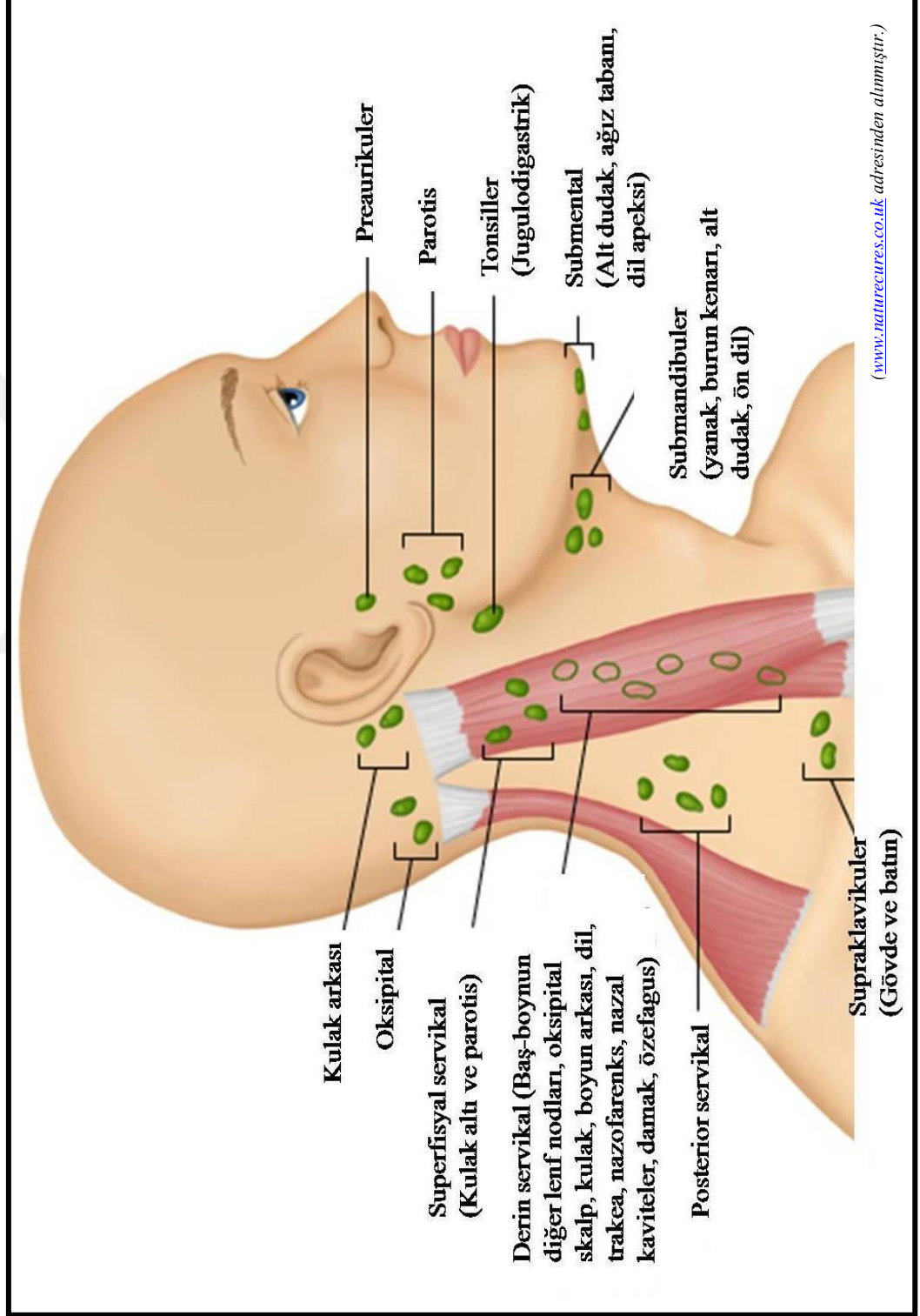
2.3. Baş-Boyun Lenf Nodları İİAS

Baş-boyun bölgesindeki İİAS'nin iyi uygulamalarından biri de karsinom, melanom ya da diğer lenfotropik non-hematopoetik malignite öyküsü bilinen hastalarda, klinik olarak kuşkulu lenfadenopatinin değerlendirilmesidir (**Şema 2**).¹⁵

İİAS, reaktif lenfoid hiperplazi, infeksiyöz hastalıklar, granülatöz lenfadenit ve metastatik malignite için kesin bir tanı yöntemi olarak görülmektedir. Sonuçta, eksizyonel biyopsi için çoğu olguda ihtiyacı ortadan kaldırarak, tedavinin başlatılmasına olanak sağlayabilir. Sitolojik yaymada lenf nodunda metastatik tümörün tanısı da önemli ve oldukça güvenilirdir. Özellikle okült karsinom olgularında primer tümörün araştırılması için tek gösterge olabilir. Bu olguların çoğunda primer tümör klinik olarak bilinmekte ve bu hastaların takibinde İİAS yaygın şekilde kullanılmaktadır. Metastatik karsinomların çoğu sadece sitomorfolojik karakterleri ile tanımlanabilir. Ancak farklı tümörlerin özelliklerinin çakıştığı örnekler olabilir ve primer tümörün kesin tanısı zorlaşır. İmmünohistokimya gibi yardımcı teknikler bu zorlukları aşmak ve sitopatolojik yorumu desteklemek için kullanılmaktadır.⁴³

Histiyosit, lenfosit, plazma hücreleri ve *'tingible body'* makrofajların karışımı ile polimorfizm gösteren bir aspirasyon, kronik nonspesifik lenfadenit tanısı alır. Tüberkülozun karakteristik bulgusu, *'Langhans'* tipi dev hücre içeren ya da içermeyen epitelioid hücre kümeleri ve kazeifikasyon nekrozudur. Metastatik karsinomun aspirasyonu, arka planda lenfoid hücreler ile lenf noduna esas olarak yabancı hücrelerden oluşan bol hücrelilik gösterir.⁴⁴

Şema 2. Baş-boyun lenf nodlarının yerleşimleri.



Lenfoma, baş-boyun kitlelerinin önemli nedenlerinden biridir. Lenf nodu lezyonlarının tanısında altın standart yöntem histopatoloji olsa da, biyopsi veya cerrahi için genel veya lokal anestezi yapılması gerekir. **Karimi-Yazdi A ve ark.**'nın baş-boyun lenfoma tanısında İİAS'nin değerini değerlendiren çalışmalarında, İİAS'nin, baş-boyun kitlelerinde lenfoma-dışı etyolojilerden lenfomayı ayırdetmede önemli bir değere sahip olduğu sonucuna varılmıştır ve İİAS, baş-boyun lenfoma tanısı için bir tarama testi olarak önerilmektedir.⁴⁵

Histopatoloji lenf nodu lezyonlarının tanı ve sınıflandırılmasında altın standart metoddur. İİAS uygulanması, NHL'nin primer tanısı ve sınıflandırılması için kesin bir metod olarak, henüz kabul edilmemiştir. DSÖ'nün modern sınıflandırması morfoloji, immünoloji ve sitogenetik değişimlere dayanır. Bu bağlamda akım sitometrik immünofenotipleme (ASİ) ile İİAS önem kazanmakta ve lenf nodu lezyonlarının, özellikle NHL'nin tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermektedir. Dahası ASİ'den elde edilen sonuçlar prognoz, yaşam süresi, tedavi ve takip önlemleri almada daha yardımcı olmaktadır.⁴⁶

Baş-boyun kitlelerine yapılan ince iğne aspirasyonunun (İİA) kistik ve neoplastik lezyonlardan inflamatuvar lezyonları ayıran çok yararlı bir tanı aracı olduğu kanıtlanmıştır. Bu teknik, hem primer hem de metastatik hastalıkların tanısı için yüksek bir doğruluk derecesine sahiptir.⁴⁷

Lenfadenopati, çoğu hastanede kliniklere başvuran hastaların en genel klinik bulgularından biridir. Etiyolojisi inflamatuvar süreçten, malign duruma kadar değişmektedir. İİAS, sınırlı finansal ve sağlık sistemi kaynakları olan gelişmekte olan ülkelerde, daha pahalı cerrahi eksizyon biyopsilerine nazaran daha uygun bir metod olarak kullanılmaktadır.⁴³

Yüzeyel lenfadenopati için İİAS kullanımı birçok avantaj sunmaktadır ve özellikle immünohistokimyasal ve rutin histokimyasal testlerle birlikte kolay, güvenli ve güvenilir bir yöntemdir. Metastatik karsinom, tüberküloz lenfadenopati ve Hodgkin lenfoma'ya yüksek bir doğruluk derecesi ile

İİAS'nde tanı konulabilir olsa da, reaktif hiperplazi ve non-Hodgkin lenfomalarda ayırdedici özellikler iyi sınırlı değildir. İİAS, baş-boyun lezyonunun bir kist, tükrük bezi tümörü, büyümüş lenf nodu, inflamatuvar kitle ya da mezenkimal tümör olup olmadığını belirleyebilir. Eksizyonel biyopsinin kesin tanı için gerekli olduğu zaman da lenf nodunun yapısında hiçbir bozulma olmaz.⁴⁴

İİAS başlıca primer lenfoid malignitelerin evrelendirilmesinin değerlendirilmesi için ve ilerleyen ve tekrarlayan lenfoid malignitelerin tanınması için de kullanılmaktadır. Malign lenfoma tonsil, tükrük bezleri, orbita, saçlı deri ve servikal lenf nodları dahil baş-boynun çeşitli yerlerinde görülebilir.^{1, 48}

Ancak primer lenfoid malignitenin ilk tanısı ve alt sınıflandırılması için İİAS'nin rolü hala tartışmalıdır ve lenfomanın sitopatolojik tanısı için İİAS hala çoğu olguda doku biyopsisi ile birlikte yapılmaktadır.⁴³

Dünya Sağlık Örgütü'nün en son lenfoma sınıflandırması (DSÖ / WHO 2012) sadece yapılanma modeline değil, malign lenfoid hücrelerin sitomorfolojisi, fenotipi ve genotipine de dayanır; ve bunlar sitolojik materyalde de değerlendirilebilmektedir. Servikal lenf nodunda İİAS'nin güvenilirliği çoğu çalışmada gösterilmiş olsa da, aksini savunan makaleler de bulunmaktadır.⁴³

DSÖ, sitomorfoloji, immünofenotip, genetik özellikler ve klinik bulgulara dayanan bir kombinasyonla lenfomaları sınıflandırmıştır. İİAS'nde NHL'nin subtiplerini sadece sitomorfolojik olarak ayırmak son derece zordur; yardımcı tetkiklere ve kapsamlı deneyime ihtiyaç vardır.^{1, 49, 50}

Diğer taraftan, İİAS, akım sitometrik immünofenotiplendirme (ASİ) ile birlikte birçok lenfoproliferatif bozuklukların sınıflandırılması ve tanısı için güvenilir ve doğru bir yöntem haline gelmiştir. Bu özellikle non-Hodgkin lenfoma (NHL) kuşkulu olgularda doğrudur. Bu yöntemde ise Hodgkin lenfoma (HL) tanısı zordur. HL tanısında kombine İİAS / ASİ

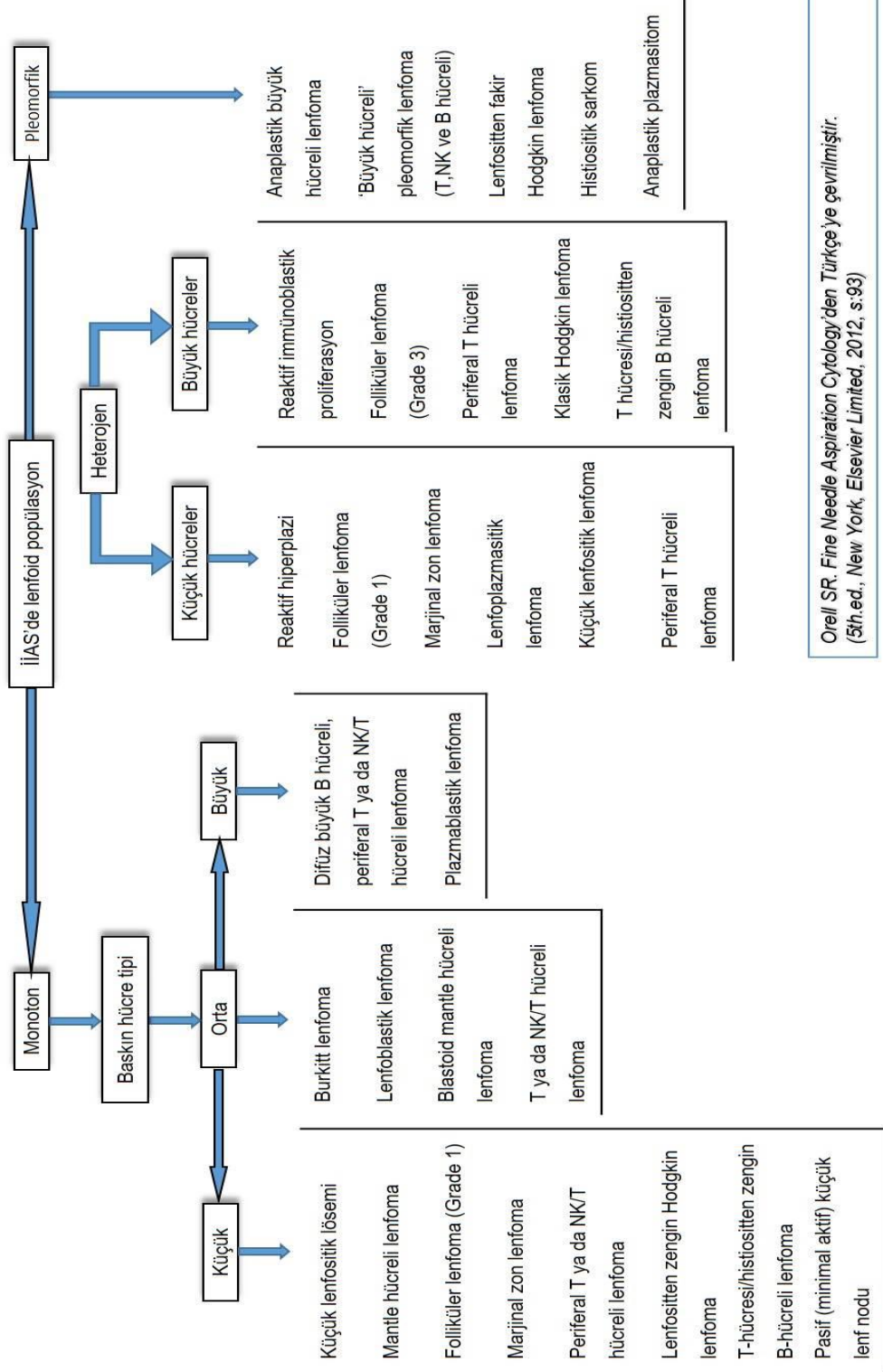
birlikteliğinde birçok zorlukla karşılaşılır ve bu zorluklardan biri fenotipik analiz için neoplastik hücrelerin yeterli sayıda tespittir. Tamamen sitomorfoloji üzerine dayalı, İİAS ile HL tanısını, sıklıkla doku biyopsisi takip eder.⁵¹

Akım sitometri ile hücre analizi, B-lenfosit klonalitelerinin belirlenerek tanı konmasına ve böylelikle benign ve malign lenfoproliferatif hastalıkların ayırımında yardımcı olmaktadır.^{52, 53, 54, 55, 56}

Karakteristik Reed-Sternberg hücreli ve nötrofil, plazma hücresi ve eozinofillerden oluşan polimorfik tablolu aspirasyonlarda HL tanısı akla gelir. Monomorfik hücrelerin çoğunlukta olduğu, bazen çok mitoz içeren yaymalarda ise NHL tanısı düşünölmelidir (**Şema 3**).^{1, 44}

Nodal metastazın nedenini araştırmak için ise, aşamalı bir yaklaşım önerilmektedir. Buna göre sırasıyla: hastanın yaşı ve cinsiyeti, tutulan lenf nodunun anatomik yeri, tümör sitomorfolojisi, immünositokimyasal boyalar ve immünoprofil değerlendirilerek, yoruma gidilmelidir.¹

Şema 3. Lenf nodu İİAS'de lenfoid hücrelerin sitomorfolojisine göre ayırıcı tanı.



Orell SR. *Fine Needle Aspiration Cytology'den Türkçe'ye çevrilmiştir.* (5th ed., New York, Elsevier Limited, 2012, s.93)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ekim. 2005 ile Ekim. 2015 yılları arasında, 10 yıllık dönem boyunca değerlendirilen tiroid-dışı baş-boyun bölgesi tüm İİA'larının, sitopatoloji ve histopatoloji kayıtlarından elde edilen verilerle retrospektif olgu dökümü yapıldı.

Çalışma protokolü, Kocaeli Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandı. (Etik Kurulu Onayı: 24. 03. 2015, Proje No: KOU KAEK 2015/93, Karar No: 19/4)

Preoperatif İİA ve postoperatif histopatolojik tanısına ulaşılabilen 570 tiroid-dışı baş-boyun İİAS olgusunun verileri değerlendirmeye alındı. Tüm hastalara poliklinik şartlarında ve farklı hekimler tarafından İİA uygulanmıştı.

Aspirasyon işlemleri, klinisyenler veya radyologlar tarafından, 10 ml şırınga ile 25 G iğnelerle, şırınga tutucu veya lokal anestezi kullanılmadan yapıldı. Hazırlanan yaymalar, May-Grünwald-Giemsa (havada kurutulanlar) ve Papanicolaou (alkolde fikse edilenler) ile boyandı.

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda materyalleri değerlendirilen, (Ekim. 2005 ve Ekim. 2015 tarihleri arasında) tiroid-dışı baş-boyun İİAS ve histopatolojik incelemesi bulunan tüm hastalar, çalışmaya dahil edildi. Tıbbi kayıtları retrospektif olarak tarandı, veriler excel dosyalarına kaydedildi.

Aspirasyon materyallerinin tamamına yakını, sitopatoloji konusunda deneyimi olan, aynı patolog tarafından incelenip, rapor edilmişti.

Orijinal sitopatolojik değerlendirme sonuçları aşağıdaki gibi gruplandırılarak kodlandı:

Grup 1: Tanı koydurucu / temsil edici olmayan / sitopatolojik tanı için yetersiz örnek,

Grup 2: Neoplastik olmayan lezyon,

Grup 3: Benign neoplastik lezyon,

Grup 4: Kuşkulu lezyon,

Grup 5: Malign neoplastik lezyon.

Grup 1 sonucu elde edilen İİAS örneklerinde, yetersizlik nedenleri kaydedildi. Ya tanı koydurucu hücre yoktu ya da hücreler var, ancak tanı için yetersiz sayıda, kötü korunmuş ya da lezyonu temsil edici değildi.

Grup 2 ve 3'ler muhtemel benign ve grup 4 ve 5'ler ise muhtemel malign hastalık olarak kabul edildi.⁵⁷

Cerrahi biyopsi sonuçları ise aşağıdaki gibi kodlandı:

Grup 1: Tümöral olmayan,

Grup 2: Benign tümör,

Grup 3: Malign tümör.

İİAS sonuçları, altın standart yöntem olan histopatolojik tanımlar ile karşılaştırıldı. Gerçek pozitif (GP), gerçek negatif (GN), pozitif öngörü değeri (PÖD), negatif öngörü değeri (NÖD) yanlış pozitif (YP), yanlış negatif (YN) olgular belirlendi.

Histopatolojik tanı ile İİAS sonuçları, kitlelerin yerleşim yerine göre üç grupta (tükrük bezleri, baş-boyun lenf nodları, diğer baş-boyun dokuları) karşılaştırılarak; her grup için İİAS'nin özgüllük, duyarlılık, pozitif öngörü, negatif öngörü değerleri, tanı doğruluğu hesaplandı.

Patologlar, sitopatolojik ve histopatolojik incelemeleri ayrı ayrı yapmıştı. Tüm olgularda, cerrahi patoloji tanısı 'altın standart' olarak kabul edildi. İstatiksel değerlendirmede, malignite açısından kuşkulu olgular, malign grubuna dahil edildi. Sitopatolojik değerlendirme sonuçları, histopatoloji tanımları ile karşılaştırılarak, korelasyon sonuçları dört grupta toplandı:

- **Gerçek pozitif (GP):** Malign sitopatoloji ve malign histopatoloji
- **Gerçek negatif (GN):** Benign sitopatoloji ve benign histopatoloji
- **Yanlış pozitif (YP):** Malign sitopatoloji ve benign histopatoloji.
- **Yanlış negatif (YN):** Benign sitopatoloji ve malign histopatoloji.

Galen ve Gambio metodu kullanılarak,⁵⁸ üç grupta İİAS'nin duyarlılık, özgüllük, tanı doğruluğu, pozitif ve negatif öngörü değerleri (PÖD ve NÖD), lezyonun malign / benign olması kıstas alınarak aşağıdaki şekilde hesaplandı (**Tablo 1**):

- **Duyarlılık** = $GP / (GP+YN)$
- **Özgüllük** = $GN / (GN+YP)$
- **Doğruluk** = $(GP+GN) / (GP+GN+YP+YN)$
- **PÖD** = $GP / (GP+YP)$
- **NÖD** = $GN / (GN+YN)$

Yanlış pozitif, yanlış negatif ve histopatolojik tanı için yetersiz İİAS olgularının lamaları, nedene yönelik, mikroskopik olarak tekrar değerlendirildi ve retrospektif değerlendirme bulguları kaydedildi (Bakınız: Bölümler 4.2.1, 4.3.1, 4.4.1) Yanlış pozitiflik ve yanlış negatifliğin olası nedenleri araştırıldı.

Veri girişi ve istatistiksel analizi Excel programı kullanılarak yapıldı.

Tablo 1. Kalite-kontrolü için kullanılan sito-histopatolojik korelasyon parametreleri.*

Duyarlılık:	$GP / (GP + YN)$
Özgüllük:	$GN / (GN + YP)$
Doğruluk:	$(GP + GN) / (GP + YP + GN + YN)$
Pozitif öngörü değeri:	$GP / (GP + YP)$
Negatif öngörü değeri:	$GN / (GN + YN)$

* Galen & Gambio metodu

GP: gerçek pozitif olgu sayısı

GN: gerçek negatif olgu sayısı

YP: yanlış pozitif olgu sayısı

YN: yanlış negatif olgu sayısı

4. BULGULAR

4.1. Tiroid-dışı Baş-Boyun İİAS - Tüm olgular

Tiroid-dışı baş-boyun şişlikleri nedeniyle preoperatif olarak İİAS yapılan ve kitlesi cerrahi olarak çıkarılan toplam 570 olguda sito-histopatolojik korelasyon yapıldı. 34 hastanın tanı koydurucu olmayan yaymaları vardı. Böylece, sonuçta sito-histopatolojik korelasyon grubu 536 hastayı içermektedir.

Aynı baş-boyun lezyonundan hem histopatolojik incelemesi ve hem İİAS'si olan toplamda 570 hasta vardır. Olguların büyük çoğunluğu tükrük bezi (232 olgu), sonra lenf nodu (229 olgu) ve baş-boynun diğer dokularında yerleşimli şişliklerinden (109 olgu) oluşmaktadır (**Tablo 2**).

Tablo 2. Baş- boyun bölgesinde (tiroid-dışı), lezyonun yerleşimine göre sito-histopatolojik korelasyonla değerlendirilen olgu sayıları (N=570).

İİAS / Lezyonun yerleşimi	Olgu sayısı	Yüzde (%)
Tükrük bezi:	232	40.7
Lenf nodu:	229	40.2
Baş-Boyun / diğer:	109	19.1
TOPLAM:	570	100

Olguların, lezyonların anatomik yerleşimlerine göre dağılımı Tablo 2'de belirtilmektedir.

Çalışmamızda yer alan olguların %50.2'si malign histopatolojik tanı almıştır (269/536). Bunların %93.7'sine (252 / 269) İİAS ile doğru tanı konmuştur (**Tablo 3**).

34 olguda İİAS örnekleri sitopatolojik, tanıya olanak sağlamadı (%6.0). Tüm olguların (536 olguda) kesin histopatolojik tanıları ile karşılaştırma sonucunda, İİAS'nin genel duyarlılık, özgüllük, PÖD, NÖD ve doğruluk değerleri sırasıyla %93.7, %80.2, %86.9, %82.6 ve %92.6 idi (**Tablo 3**).

Toplamda yanlış negatif oranı %3.2 (17/536), yanlış pozitiflik oranı %9.9 (53/536) idi (**Tablo 3**).

Tablo 3. Tüm baş-boyun (tiroid-dışı) İİAS olgularında sitohistopatolojik korelasyon sonuçları (N=570).

	Olgu Sayısı	Yüzde (%)
Gerçek pozitif:	252	(47.0) ¹
Gerçek negatif:	214	(39.9) ¹
Yanlış pozitif:	53	(9.9) ¹
Yanlış negatif:	17	(3.2) ¹
Duyarlılık:	252 / 269	93.7
Özgüllük:	214 / 267	80.2
Doğruluk:	466 / 536	86.9
Pozitif öngörü değeri:	252 / 305	82.6
Negatif öngörü değeri:	214 / 231	92.6
Sitopatolojik tanı için yetersiz:	34	(6.0) ²

¹ *Sito-histopatolojik korelasyon yapılan olgular içerisindeki % (n = 536)*

² *Tüm olgular içerisindeki % (N = 570)*

Lenfoma en yaygın malignitedir (n = 103/269) (%28.3), bunu yassı epitel hücreli karsinom takip etmektedir (n = 61/269) (%22.7).

Yanlış pozitif, yanlış negatif ve sitopatolojik tanı için yetersiz olan İİAS olgularının, retrospektif değerlendirme bulguları ilgili bölümlerde (Bölümler 4.2.1, 4.3.1 ve 4.4.1) detaylı olarak belirtilmektedir.

4.2. Tükruk Bezi İİAS Olguları

Baş-boyun kitlelerinden tükruk bezi patolojileri, sıklık bakımından çalışmamızda birinci büyük grubu oluşturmaktadır.

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda son on yılda değerlendirilen tüm tükruk bezi İİAS olguları retrospektif olarak gözden geçirildiğinde, bu olgulardan doku tanısı bulunan 232'sinin sitopatolojik korelasyonu araştırıldı.

Bu hastalar, 6 ile 87 yaş aralığındaki 116 erkek (%50), 116 (%50) kadındır.

54 olgu (%23.3), malign neoplazm, 150 (%64.7) benign neoplazm ve 28 (%12.1) neoplastik olmayan lezyon şeklinde histopatolojik tanı almıştı.

Doku örneğine ulaşılan 232 olgunun 97'si pleomorfik adenom (PA), 40'ı Warthin tümörü (WT), 17'si adenoid kistik karsinom (AKK), 7'si asinik hücreli karsinom (AHK), 7'si skuamöz hücreli karsinom (SHK) tanısı almıştır (**Tablo 4a**).

Sito-histopatolojik korelasyon yapılan tükrük bezi İİAS olgularımızdan bazılarına ait mikrofotograflar, Resimler 1a-b-c-d, 2a-b, 3a-b-c-d ve 4a-b’de izlenmektedir.

Tablo 4a. Tükrük bezi İİAS olgularının histopatolojik tanıların dağılımı (N = 232).

Histopatolojik Tanı	Olgu Sayısı	Yüzde (%)
Neoplastik olmayan lezyon	28	(13.0) ¹
Pleomorfik adenom	97	(64.7)²
Warthin tümörü	40	(26.7) ²
Diğer benign tümörler	13	(8.6) ²
Adenoid kistik karsinom	17	(31.5)³
Asinik hücreli karsinom	7	(13.0) ³
Skvamöz hücreli karsinom	7	(13.0) ³
Lenfoma	5	(9.3) ³
Mukoepidermoid karsinom	3	(5.6) ³
Duktus karsinomu	3	(5.6) ³
Pleomorfik adenom ex-karsinom	2	(3.7) ³
Diğer malign tümörler	10	(18.4) ³
TOPLAM	232	100

¹ Tüm tükrük bezi İİAS olguları içerisinde (N = 232)

² Benign tükrük bezi tümörleri içerisinde (n = 150)

³ Malign tükrük bezi tümörleri içerisinde (n = 54)

Tüm lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde, İİAS ile sitopatolojik incelemenin tükrük bezi kitlelerindeki malignite varlığı/yokluğu bakımından tanı duyarlılığı %95.7, özgüllüğü %89.4, doğruluğu ise %90.7, PÖD %71.0 ve NÖD %98.7 olarak saptanmıştır. Olguların sito-histopatolojik korelasyon sonuçları ve istatistiksel değerlendirme sonuçları **Tablo 4b** ve **4c**'de görülmektedir.

Tablo 4b. Tükrük bezi İİAS olgularında (benign? / malign?) sito-histopatolojik korelasyon sonuçları. (N=232)

	Olgu sayısı	Yüzde (%)
Gerçek pozitif:	44	(20.4) ¹
Gerçek negatif:	152	(70.4) ¹
Yanlış pozitif:	18	(8.3) ¹
Yanlış negatif:	2	(0.9) ¹
Duyarlılık:	44 / 46	95.7
Özgüllük:	152 / 170	89.4
Doğruluk:	196 / 216	90.7
Pozitif öngörü değeri:	44 / 62	71.0
Negatif öngörü değeri:	152 / 154	98.7
Sitopatolojik tanı için yetersiz:	16	(6.9) ²

¹ Sito-histopatolojik korelasyon yapılan olgular içerisindeki % (n = 216)

² Tüm olgular içerisindeki % (N = 232)

Neoplazm varlığı/yokluğu açısından korelasyon yapıldığında, tükürük bezi İİAS serimizde %92.6 doğruluk, %96.9 duyarlılık, %54.6 özgüllük, %94.9 PÖD, %66.7 NÖD oranları saptandı (**Tablo 4c**).

Tablo 4c. Tükürük bezi İİAS olgularında (neoplastik? / non-neoplastik?) sito-histopatolojik korelasyon sonuçları. (N = 232)

	Olgu Sayısı	Yüzde (%)
Gerçek pozitif: (Neoplastik)	188	(87.0) ¹
Gerçek negatif: (Non-neoplastik)	12	(5.5) ¹
Yanlış pozitif:	10	(4.6) ¹
Yanlış negatif:	6	(2.8) ¹
Duyarlılık:	188 / 194	96.9
Özgüllük:	12 / 22	54.6
Doğruluk:	200 / 216	92.6
Pozitif öngörü değeri:	188 / 198	94.6
Negatif öngörü değeri:	12 / 18	66.7
Sitopatolojik tanı için yetersiz:	16	(6.9) ²

¹ Sito-histopatolojik korelasyon yapılan olgular içerisindeki % (n = 216)

² Tüm olgular içerisindeki % (N = 232)

Sitopatolojik olarak tanısal yeterlilikte bulunmayan 16 olgunun 7'si malign (%43.8), 4'ü benign (%25) tümör tanısı almıştı. 5 olgunun (%31.3) ise neoplastik olmadığı saptandı.

4.2.1. Tükrük bezi İİAS'lerinde yanlış pozitif (YP), yanlış negatif (YN) ve sitopatolojik tanı için yetersiz (Y) olguların retrospektif değerlendirme bulguları:
(YP = 10, YN = 6, Y = 16)

Yanlış pozitif olgular:

Tükrük bezi İİAS'sinde 'skuamöz hücreli karsinom kuşkulu' denilen, ancak histopatolojik olarak 'pleomorfik adenom' tanısı alan 1 olgunun yaymalarında, atipik görünümlü skuamöz metaplastik hücreler ve az sayıda myoepitelyal hücre görüldü; kondromiksoid matriks izlenmedi. Bu atipik görünümlü skuamöz metaplastik hücreler nedeniyle olguların hatalı değerlendirildiği düşünüldü.

İİAS'sinde 'pleomorfik adenom / adenoid kistik karsinom açısından kuşkulu' denilen, ancak histopatolojik olarak 'pleomorfik adenom' tanısı alan 2 olgunun yaymalarının ise oldukça hiposellüler olduğu ve bu nedenle subtiplenenin yapılamadığı görüldü.

İİAS'sinde 'asinik hücreli karsinom kuşkulu' denilen, ancak histopatolojik olarak 2'si 'pleomorfik adenom' ve 1'i 'myoepitelyoma' tanısı alan 3 olgunun yaymaları yeniden değerlendirildiğinde, bol normale yakın görünümlü asiner ve duktal hücrelerin olduğu, kondromiksoid matriksin olmadığı izlendi ve olguların bu nedenle hatalı değerlendirildiği düşünüldü.

İİAS'sinde 'asinik hücreli karsinom kuşkulu' denilen, ancak histopatolojik olarak 'schwannom' tanısı alan 1 olgunun yaymaları yeniden değerlendirildiğinde, bol normale yakın görünümlü asiner ve duktal hücrelerin olduğu, kondromiksoid matriksin olmadığı, iğsi görünümlü mezenkimal hücrelerin bulunmadığı izlendi ve olgunun hatalı örneklemeyle ilgili yanlış değerlendirildiği düşünüldü.

İİAS'sinde 'tükrük bezi kökenli neoplazm kuşkulu' denilen, ancak histopatolojik olarak 'sklerozan polikistik adenozis ve nekrotizan sialometaplazi' tanısı alan 2 olgunun yaymaları yeniden değerlendirildiğinde, normale yakın görünümlü asiner ve duktal hücrelerin olduğu izlendi. Klinik olarak tükrük bezi kaynaklı kitleden şüphelenilen olguların, bu nedenle yanlış değerlendirildiği düşünüldü.

İİAS'sinde 'kuşkulu ve suboptimal' denilen, ancak histopatolojik olarak 'pleomorfik adenom' tanısı alan 2 olgunun, tümü PAP ile boyanmış yaymalarında, suboptimal değerlendirmeye bağlı kondromiksoid matriks ve myoepitelyal hücrelerin gözden kaçırıldığı ve bu yüzden doğru tanıların verilemediği düşünüldü. Tükrük bezi İİAS yaymalarının rutin olarak MGG ve PAP ile ikili boyanmasının, ayırıcı tanı kriterlerini yeterli değerlendirebilmek için gerekli olduğu kanaatindeyiz.

İİAS'sinde 'skuamöz hücreli karsinom açısından kuşkulu' denilen, ancak biyopsisinde histopatolojik olarak 'Warthin tümörü' tanısı alan 3 olgunun yaymalarında, yaygın nekrotik zeminde, dar koyu sitoplazmalı, büyük çekirdekli atipik görünümlü skuamöz metaplastik hücreler dikkati çekmiş olup, myoepitelyal hücreler izlenmedi. Tümörün kistik kısmından İİAS yapıldığından ve atipik görünümlü metaplastik skuamöz hücreler nedeniyle olgulara 'SHK kuşkulu' tanıları verildiği düşünüldü.

İİAS'sinde 'papiller tiroid karsinomu metastazı' denilen, ancak biyopsisinde histopatolojik olarak 'Warthin tümörü' tanısı alan 1 olgunun hipersellüler yaymalarında, lenfoid zeminde genelde tabakalar ve üç boyutlu yapılanmalar oluşturan, geniş eozinofilik sitoplazmalı, uniform nükleuslu epitelyal hücre grupları, muhtemelen tiroid follikül epitel hücrelerine benzetilerek, klinikte hastada daha önce var olduğu bildirilen tiroid papiller karsinomunun metastazı ile uyumlu olabileceği düşünüldü.

Yanlış negatif olgular:

İİAS'sinde 'tükrük bezi kaynaklı tümör' denilen, ancak histopatolojik olarak 'asinik hücreli karsinom' tanısı alan 1 olgunun yaymalarında, kondromiksoid maddenin hiç izlenmediği, birçok lamda seyrek epitelyal hücre gruplarının olduğu ve olgulara tam tanı verilemediği düşünüldü. 1 olgunun İİAS'sinde 'kistik zemin' dışında göze çarpan bir bulgu saptanmadı. Histopatolojik olarak 'mukoepidermoid karsinom' tanısı alan bu olgunun da, örnekleme hatası nedeniyle tanınmadığı görüldü.

Sitopatolojik tanı için yetersiz olgular:

İİAS'sinde 'lezyonu temsil edici değildir' şeklinde raporlanan, ancak histopatolojik olarak 'pleomorfik adenom' tanısı alan 4 olgu, 'asinik hücreli karsinom' tanısı alan 2 olgu, 'myoepitelyal tümör', 'mukoepidermoid karsinom', 'skuamöz hücreli karsinom', 'büyük hücreli adenokarsinom', 'malign melanom', 'dermoid kist', 'fibromatozis', 'kronik sialadenit', 'yangılı atrofik tükrük bezi', 'otoliz bulguları' tanıları alan 1'er olguda (toplam 10 olgu), örnekleme hatası nedeniyle lezyonların tanınmadığı görüldü.

İİAS temsil edici olmayan toplam 16 tükrük bezi İİAS olgusunun histopatolojik değerlendirmede, 7 tanesi (%43.8) malign tümör tanısı aldı; 4 olguda (%25) benign tümör, 5 olguda (%31.3) ise non-tümöral lezyonlar saptandı (**Tablo 10**).

4.3. Baş-Boyun Lenf Nodları İİAS olguları:

İİAS uygulanan servikal lenfadenopatili 229 çalışma olgusu arasında, 100 olgu (%43.6) kadın ve 129 olgu (%56.3) erkektir.

Hastalar 8 - 94 yaş aralığında bulunmaktadır.

Tüm olguların içerisinden, toplam 229 baş-boyun lenf nodu İİAS olgusunun sitopatolojik sonuçları, karşılıklı eksize lenf nodlarının histopatolojik tanılarıyla karşılaştırıldı. Sitopatolojik tanısı benign olan toplam 36 olgunun içinden 24 olgunun (%66.7) histopatolojik olarak benign ve gerçek negatif olduğu kanıtlandı ve 12 olguya histopatolojik olarak malign ve yanlış negatif tanısı kondu. Sitopatolojik olarak malign / kuşkulu tanısı konmuş toplam 187 olgunun 156'sının (%83.4) histopatolojik olarak da malign ve gerçek pozitif olduğu; 31 olgunun (%16.6) histopatolojisinin ise benign ve dolayısıyla yanlış pozitif olduğu görüldü. Böylece, benign? / malign ? tanısında, baş-boyun lenf nodu İİAS'nin duyarlılığı %92.9, özgüllüğü %43.6, PD %83.4, ND %66.7 ve doğruluğu %80.7 olarak bulundu (**Tablo 5a**).

Sito-histopatolojik uyumsuzluk oranı %19.3 (43/223) iken, tanısal doğruluk %80.7 (180/223) idi.

6 olguda (%2.6), İİAS rnekleri sitopatolojik tanı için yeterli bulunmadı.

Malign olgular arasında 70 olgu (%40.5) (70/168) malign metastatik tümör olarak tanı aldı.

Tablo 5a. Baş-boyun lenf nodu İİAS olgularında sito-histopatolojik korelasyon sonuçları. (N=229)

	Olgu sayısı	Yüzde (%)
Gerçek pozitif:	156	(67.0) ¹
Gerçek negatif:	24	(10.8) ¹
Yanlış pozitif:	31	(13.9) ¹
Yanlış negatif:	12	(5.4) ¹
Duyarlılık:	156 / 168	92.9
Özgüllük:	24 / 55	43.6
Doğruluk:	180 / 223	80.7
Pozitif öngörü değeri:	156 / 187	83.4
Negatif öngörü değeri:	23 / 36	66.7
Sitopatolojik tanı için yetersiz:	6	(2.6) ²

¹ *Sito-histopatolojik korelasyon yapılan olgular içerisindeki % (n = 223)*

² *Tüm olgular içerisindeki % (N = 229)*

Tablo 5b1. Baş-boyun lenf nodu İİAS olgularında histopatolojik tanılarının dağılımı ve İİAS tanlarıyla korelasyonu. (N = 229)

Histopatolojik tanı	Toplam olgu sayısı	Sitopatolojik tanı	Olgu sayısı	İİAS tanı doğruluğu (%)
Non-Hodgkin lenfoma	76	NHL ve kuşkulu (GP)	67	90.5
		Non-tümöral (YN)	7	9.5
		Yetersiz	2	2.6
Hodgkin Lenfoma	27	HL ve kuşkulu (GP)	24	92.3
		Non-tümöral (YN)	2	7.7
		Yetersiz	1	3.7
Granüloamatöz yangı	25	Granüloamatöz yangı (GN)	17	70.8
		Kuşkulu (YP)	7	29.2
		Yetersiz	1	4.0
RLH / Lenfadenit	31	RLH / Lenfadenit (GN)	7	22.6
		Kuşkulu (YP)	24	77.4

Serimizde lenf nodunda metastatik tümör tanılı 70 olgunun, 30'u (%42.9) SHK, 14'ü (%20.0) adenokarsinom, 10'u (%14.3) papiller tiroid karsinomu, 7'si (%10.0) indiferansiye karsinom, 9'u (%12.9) çeşitli tiplerde metastatik malign tümörlerden oluşmaktaydı (**Tablo 5b2**).

Tablo 5b2. Baş-boyun lenf nodu İİAS olgularında histopatolojik tanıların dağılımı ve İİAS tanılarıyla korelasyonu. (N = 229) (devamı)

Histopatolojik tanı	Toplam olgu sayısı	Sitopatolojik tanı	Olgu sayısı	İİAS tanı doğruluğu (%)
Metastatik SHK	30	Metastatik SHK ve kuşkulu (GP)	29	100
		Yetersiz	1	3.3
Metastatik ADENOK	14	Metastatik AK ve kuşkulu (GP)	12	92.3
		Non-tümöral (YN)	1	7.7
		Yetersiz	1	7.1
Metastatik PTK	10	Metastatik PTK ve kuşkulu (GP)	9	90.0
		Non-tümöral (YN)	1	10.0
Metastatik İK	7	Metastatik İK ve kuşkulu (GP)	6	85.7
		Non-tümöral (YN)	1	14.3
Metastatik LN (Diğer)	9	Metastatik LN ve kuşkulu (GP)	9	100

RLH: Reaktif Lenfoid Hiperplazi; SHK: Skuamöz hücreli karsinom;

ADENOK: Adenokarsinom; PTK: Papiller tiroid karsinomu; İK: İndiferansiye karsinom.

Çalışmamızda ‘kuşkulu’ rapor edilen 115 lenf nodu İİAS olgusunun 86’sında (%74.8) histopatolojik inceleme sonucunda malignite saptandı. Bunların 71’i lenfoma ve 15’i metastatik tümör olgularıydı (**Tablo 9**). Çalışmamızda, baş-boyun lenf nodlarında görülen primer ve metastatik tümörlere ait, eşleştirilmiş İİAS ve doku kesitlerini gösteren mikrofotograflar Resimler 5a - 11b ile sunulmaktadır.

4.3.1. Baş-Boyun Lenf Nodu İİAS Olgularında Retrospektif

Değerlendirme Bulguları:

Sito-histopatolojik tanıları birbiriyle uyumsuz olguların (**YP = 31, YN = 12**) İİAS’lerinin retrospektif değerlendirmesinde: Yanlış pozitif 31 olgunun, histopatolojik tanıları, 7 olguda granüloamatöz lenfadenit, 24 olguda reaktif lenfoid hiperplazi iken; yanlış negatif 12 olguda histopatolojik tanıları 6 NHL, 2 HL ve 4 metastatik karsinomdur.

Sitopatolojik tanı için yetersiz 6 olguda (**Y = 6**) ise, histopatolojik tanıları 2 olguda granüloamatöz lenfadenit, 2 NHL, 1 HL ve 1 metastatik karsinomdur (**Tablo 5b**).

Yanlış pozitif olgular:

Lenf nodu İİAS’nde ‘kuşkulu lenfoproliferatif lezyon (kuşkulu LPL)’ denilen, ancak histopatolojik olarak ‘granüloamatöz yangı’ tanısı alan **7** olgunun yaymalarında, heterojen lenfoid popülasyon izlendi. Tümünde İİAS tekniği ile ilişkili olarak, lenfoid hücreler dejenere olmuş görünümdeydi. Dejenere lenfositler, histiositler, Hodgkin hücrelerine benzetilmiş ve aşırı granülom yapıları görülmemişti. 1’inde bunlara ek olarak Hodgkin lenfomada görülebilen eozinofil lökositler de dikkati çekti. Bu nedenlerle hatalı değerlendirildiği düşünüldü.

Histopatolojik olarak, olguların 6’sında nekrotizan ve kazeifiye, 1’inde non- nekrotizan granüloamatöz yangı izlendi.

İİAS'nde 'kuşkulu lenfoproliferatif lezyon' denilen, ancak histopatolojik olarak 'reaktif lenfoid hiperplazi' tanısı alan 20 olgu bulunmaktadır. 13'ünün biyopsisinde 'büyük germinal merkezli folliküler hiperplazi' alanları mevcuttur ve bunların İİAS'lerinde çok sayıda sentroblast benzeri büyük ve mitotik hücreler ile küçük, orta büyüklükte nükleusa sahip, düzgün şekilli granüler kromatinli lenfositler görülmüştür. Bu olgularda, muhtemelen germinal merkezin örneklenmesine bağlı, sentroblastlar ve sentrositler, ayrıca yaymalarda ara ara göze çarpan, uyarılmış büyük lenfositlerden dolayı yanlış yoruma gidildiği düşünüldü.

1 olgunun İİAS'nde reaktif lenf nodu ile Warthin tümörünün lenfoid bileşeninden ayırdedilemediği; bunun sebebinin biyopsinin yapıldığı alan ile ilişkili olarak (parotis bölgesi), yaymalarda izlenen lenfoid zeminin Warthin tümörünün lenfoid bileşeni şeklinde yorumlanıp, yanlış değerlendirildiği düşünüldü.

2'sinin biyopsisinde 'belirgin histiositik komponent' izlenmiş olup, İİAS yaymalarında lenf nodunun bu alanının örneklenmemiş olduğu görüldü ve İİAS alım bölgesi ile ilişkili olarak, çoğu dejenere olmuş, heterojen lenfoid popülasyon izlendi ve bu nedenle yanlış yorumlandığı düşünüldü.

4'ünün biyopsisinde 'belirgin immünoblastik, plazmasellüler reaksiyon ve belirgin histiositik komponent içeren parakortikal hiperplazi' alanları bulunmaktadır ve İİAS'nde zeminde çok sayıda küçük lenfositler bulunduran, immünoblastlardan matür plazma hücrelerine kadar çeşitli lenfositler izlendi ve bu hücrelerden dolayı yanlış tanı verildiği düşünüldü.

İİAS'nde 'karsinom metastazı açısından kuşkulu' denilen, ancak histopatolojik olarak 'reaktif lenfoid hiperplazi' tanısı alan 4 olgu bulunmaktadır. Klinik olarak karsinom metastazı açısından kuşkulu olduğu belirtilen üç olgunun yaymalarında, alım tekniğine bağlı, küçük dejenere olmuş lenfoid gruplar, atipik epitelyal hücre gruplarına benzetilmişti. 2 olgunun klinik ön tanısı papiller tiroid karsinomu iken, birininki akciğer adenokarsinomu metastazıdır.

Dördüncü olgunun biyopsisinde de görülen, eozinofillerden zengin abseleşmeler gösteren yangısal hücrelerle infiltre reaktif lenfoid hücreler, yaymalarda İİAS alım tekniği ile ilişkili olarak yaygın dejenerasyon gösterdiğinden, yuvarlak hücreli tümörlere benzetilmiştir.

Yanlış negatif olgular:

İİAS'nde 'granülomatöz yangı' denilen, ancak histopatolojik olarak 'NHL (DBBHL, ABHL, marjinal zon lenfoma)' tanısı alan 3 olgunun yaymalarında, pleomorfik lenfoid popülasyon izlendi. Çok sayıda fagositik makrofajlar ('*tingible body*') ve epitelooid histiositler görüldü. Birinin yaymalarında, kanamalı zeminde dağınık halde iri, yuvarlak blastik hücreler dikkatli bir inceleme ile farkedildi (ABHL). Birinde reaktif süreçle içiçe olan yaymalarda, az sayıda düzensiz çekirdekli seyrek atipik hücreler izlendi (marjinal zon lenfoma). Ancak 1 olguda, heterojen lenfoid ve kanamalı zeminde blast ve atipik hücrelerin çok seyrek olması nedeniyle gözden kaçırıldığı (DBBHL) görüldü. Olguların yaymalarındaki epitelooid histiositlerin tüberküloz vb hastalıklar lehine olabileceği öngörülüp, hatalı rapor edildiği düşünüldü.

İİAS'nde 'infeksiyöz lenfadenit' denilen, ancak histopatolojik olarak 'NHL (DBBHL)' tanısı alan 2 olgunun yaymalarında, polimorfik lenfoid popülasyon izlendi. Çok sayıda fagositik makrofajlar (*tingible body*) ve yer yer epitelooid histiositler görüldü ancak aşık granülom yapıları ve atipik, blast benzeri hücreler izlenmedi. 1 olguda klinik olarak abse öyküsüne bağlı olarak, lenfoid topluluklar arasındaki polimorfonükleer lökositlerin bir infeksiyona bağlı olabileceği düşünüldü. Ayrıca granülom oluşturmayan bu histiositlerin (ülkemizde sık görülmesi sebebiyle) infeksiyöz nedenlerle görüldüğü şeklinde yorumlanıp, yanlış tanı verildiği düşünüldü.

İİAS'sinde 'reaktif lenf nodu ya da Warthin tümörü açısından kuşkulu' denilen, ancak histopatolojik olarak 'NHL (THZBHL)' tanısı alan 1 olgunun yaymalarında, polimorfik lenfoid popülasyon izlendi. 3 cm

çapındaki lenf nodundan alınan biyopside dağınık germinal merkezlerin, matür T-lenfositlerin ve geniş pembe sitoplazmalı histiositlerden zengin reaktif zemine sahip olduğu görüldü ve örneklemenin bu reaktif alandan yapıldığı düşünüldü. Ayrıca biyopsinin yapıldığı alan ile ilişkili olarak (submandibuler alan), yaymalarda izlenen lenfoid zeminin Warthin tümörünün lenfoid bileşeninden kaynaklanabileceği şeklinde yorumlanıp, yanlış değerlendirildiği düşünüldü.

İİAS'nde 'reaktif lenf nodu' denilen, ancak histopatolojik olarak 'HL (mikst tip)' tanısı alan 2 olgunun yaymalarında, polimorfik lenfoid popülasyon izlendi. Örnekleme yetersizliğine bağlı hiposellüler yaymalarda, R-S hücreleri, nükleusu küçük bir lenfositin 3-4 katı olan atipik mononükleer hücreler, eozinofilik zemin gibi HL lehine bulgular izlenmedi ve bu nedenle yanlış tanı verildiği düşünüldü.

Son olarak, İİAS'nde 'lenfhistiositik hücre kümeleri, yangısal süreç, reaktif lenfoid hiperplazi, pleomorfik adenom ve reaktif lenf nodu' denilen, ancak histopatolojik olarak 'karsinom metastazı' tanısı alan 4 olgunun sırasıyla, birinde indifferansiye karsinom metastazlı 5 cm çapında lenf nodundan yapılan İİAS'nin yetersiz örneklemeyle ilgili; birinde kistik değişiklikler bulunduran gastrointestinal sistem kaynaklı karsinom metastazlı lenf nodunda yine yetersiz örneklemeyle ilgili; birinde biyopsisinde 4 tiroid karsinom metastazlı + 4 reaktif lenf nodu bulunan olgunun İİA'nun reaktif olan lenf nodlarından yapılmasına ilgili; birinde ise adenokarsinom metastazı olan olgunun yaymalarında atipisi hatalı değerlendirmeye ilgili farkedilmeyen adenoid yapıların görülmesine ve yoğun bağ dokusu elemanlarının mikroskopik olarak kondromiksoid madde ile karıştırılmasına ilgili olarak, bu 4 olguda doğru tanı verilemediği düşünüldü.

Sitopatolojik tanı için yetersiz olgular:

İİAS'nde 'tanı için yetersiz' denilen, ancak histopatolojik olarak 'granülomatöz yangı, skuamöz hücreli karsinom metastazı, HL (NS), NHL (DBBHL, ABHL),' tanıları alan toplam 6 olgunun 3'ünün yaymalarında (granülomatöz yangı, HL (NS), NHL (DBBHL)) tanısal nitelik ve yeterlilikte hücre görülmedi. SHK metastazlı ve NHL (ABHL) tanılı olguların yaymalarında kan elemanları ve az sayıda matür lenfoid hücreler izlendi. İİAS alım tekniği ile ilişkili olarak, hatalı örneklemeye bağlı, bu olguların, sitopatolojik tanı için yetersiz bulunduğu düşünüldü.

4.4. Diğer Baş-Boyun Dokuları İİAS Olgularının Sito-histopatolojik Korelasyon Bulguları:

Serimizde bulunan toplam 31 brankial kist olgusunda yaş aralığı 7 ile 77 yıl olup; yaş ortalaması 35'dir. Bu olguların 19'u (%61.3) 40 yaşın altında olup, 12'si (%38.7) 40 yaşın üzerinde, 20'si ise 35 (%64.5) yaşın üzerindedir.

Baş-boyundaki 31 benign kistik lezyonun 28'i (%90.3) sitopatolojik olarak benign kistik lezyon şeklinde tanımlanabilmişti (**Resim 12a,b**). Baş-boynun çeşitli dokularında gelişen toplam 31 skuamöz hücreli karsinom olgusunda ise, ortalama yaş 69.9 yıl olup; sadece 1 olgu 40 yaş altındaydı. SHK olgularının 28'inde (%90.3) sitopatolojik incelemede doğru tanı verilmişti.

Baş-boynun çeşitli dokularında gelişen malign tümörlerden en sık görüleni SHK iken (31 olgu), ardından nazofarenksin indifferansiyel karsinomu (10 olgu) ve malign melanom (6 olgu) en sıklıkla saptandı. Geriye kalan olgular arasında çeşitli mezenkimal tümörler de vardı. Bu grupta yer alan olgulardan, İİAS tanısız nitelik ve yeterlilikte olmayan 12 tanesinin, histopatolojik değerlendirme sonrası, 6'sının neoplastik (%50) ve bunların da 4'ünün malign (%66.7) olduğu belirlendi.

Diğer baş-boyun dokularında İİAS'nin benign / malign ? ayrımındaki duyarlılığı, %94.6, özgüllüğü %90.5, tanı doğruluğu %92.8, pozitif öngörü değeri %92.9, negatif öngörü değeri %92.7 olarak hesaplandı (**Tablo 6**).

Tablo 6. Diğer baş-boyun dokuları İİAS olgularında sito-histopatolojik korelasyon sonuçları. (N=109)

	Olgu sayısı	Yüzde (%)
Gerçek pozitif:	52	(53.6) ¹
Gerçek negatif:	38	(39.2) ¹
Yanlış pozitif:	4	(4.1) ¹
Yanlış negatif:	3	(3.1) ¹
Duyarlılık:	52 / 55	94.6
Özgüllük:	38 / 42	90.5
Doğruluk:	90 / 97	92.8
Pozitif öngörü değeri:	52 / 56	92.9
Negatif öngörü değeri:	38 / 41	92.7
Sitopatolojik tanı için yetersiz:	12	(11.0) ²

¹ Sito-histopatolojik korelasyon yapılan olgular içerisindeki % (n = 97)

² Tüm olgular içerisindeki % (N = 109)

4.4.1. Diğer Baş-Boyun Dokularında İİAS Olgularının Retrospektif Değerlendirme Bulguları:

İİAS'nde 'skuamöz hücreli karsinom açısından kuşkulu' denilen, histopatolojik olarak 'brankial kist' ve 'dermoid kist' tanıları alan 1'er olgu, 40 ve 47 yaşlarında erkek hastalardır. İİAS'nde 'tükrük bezi kökenli lezyon' denilen histopatolojik olarak 'tiroglossal kist ile uyumlu' şeklinde raporlanan (55 yaşında erkek hasta) 1 olgu daha bulunmaktadır. İİAS yaymaları tekrar değerlendirildiğinde, ilk 2 olgunun yaymalarında izlenen çok sayıdaki atipik skuamöz metaplastik hücreden dolayı, bu olgularda yanlış tanı düşünülmüştü. Diğer 1 olguda ise, İİAS, klinisyenler tarafından kistik lezyon yerine normal tükrük bezinden yapıldığından, örnekleme hatasına bağlı olarak, yanlış tanı verilmişti. Ayrıca, olguların biyopsilerinde tüm kistlerin döşeyici epitel hücrelerinin, kist lümeni içine dökülmüş ve dejenere görünümde oldukları dikkati çekti.

Tablo 7. Tiroid-dışı baş-boyun İİAS olgularında, sito-histopatolojik korelasyon sonucunda gerçek pozitif, gerçek negatif, yanlış pozitif, yanlış negatif ve sitopatolojik (SP) tanı için yetersiz olgu sayılarının lezyonların yerleşimine göre dağılımı. (N = 570)

	Tükürük Bezi İİAS	Lenf Nodu İİAS	Diğer Baş-Boyun İİAS	Tiroid-dışı Tüm Baş-Boyun İİAS (%)
Gerçek pozitif	44	156	52	252 (93.7) ¹
Gerçek negatif	152	24	38	214 (80.2) ²
Yanlış pozitif	18	31	4	53 (9.9) ³
Yanlış negatif	2	12	3	17 (3.2) ³
SP tanı için yetersiz	16	6	12	34 (6.0) ⁴
TOPLAM olgu sayısı	232	229	109	570

¹ *Tüm malign olgular içerisindeki % oranı (n₁ = 269)*

² *Tüm benign olgular içerisindeki % oranı (n₂ = 267)*

³ *Sito-histopatolojik korelasyon yapılan tüm olgular içerisindeki % oranı (n₃ = 536)*

⁴ *İİAS materyali sitopatolojik tanı için yetersiz olması nedeniyle, sito-histopatolojik korelasyonu yapılamayan olguların tüm olgular içerisindeki % oranı*

En yüksek duyarlılık, tükruk bezlerinde (%95.7) elde edilirken, en düşük değer lenf nodlarında (%92.9) elde edildi (**Tablo 4a, 5a**).

En iyi özgülük değeri baş-boynun diğer dokularında (%90.5), saptanırken; tükruk bezi İİAS olgularında da buna yakın (%89.4) özgülük görüldü. Lenf nodu İİAS olgularında ise, sadece sitomorfolojik değerlendirme ile %43.6 gibi, aslında beklenen, düşük bir özgülük değeri elde edildi. (**Tablo 6, 7, 8**)

En yüksek doğruluk değeri ise baş-boynun diğer dokularında (%92.8), en düşük doğruluk değeri ise yine lenf nodlarında (%80.7) elde edildi (**Tablo 5a, 6, 8**).

Tablo 8. Tiroid-dışı baş-boyun İİAS olgularında, lezyonların yerleşimine göre, duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif öngörü değerlerinin karşılaştırılması. (N = 536)

	Tükrük Bezi İİAS	Lenf Nodu İİAS	Diğer Baş-Boyun İİAS	Tiroid-dışı Tüm Baş-Boyun İİAS
Duyarlılık (%)	95.7	92.9	94.6	93.7
Özgüllük (%)	89.4	43.6	90.5	80.2
Doğruluk (%)	90.7	80.7	92.8	86.9
Pozitif ÖD (%)	71.0	83.4	92.9	82.6
Negatif ÖD (%)	98.7	66.7	92.7	92.6

İİAS örnekleri kuşkulu bulunan toplam 151 olgunun çoğunluğu lenf nodu İİAS idi (115/151). Kuşkulu İİAS olgularının %68.9'unun (104/151) malign histopatolojik tanı aldığı saptandı (**Tablo 9**).

Tablo 9. İİAS örneği, 'kuşkulu' bulunan olgularda, lezyonların yerleşimine göre, histopatolojik tanıların dağılımı. (n = 151)

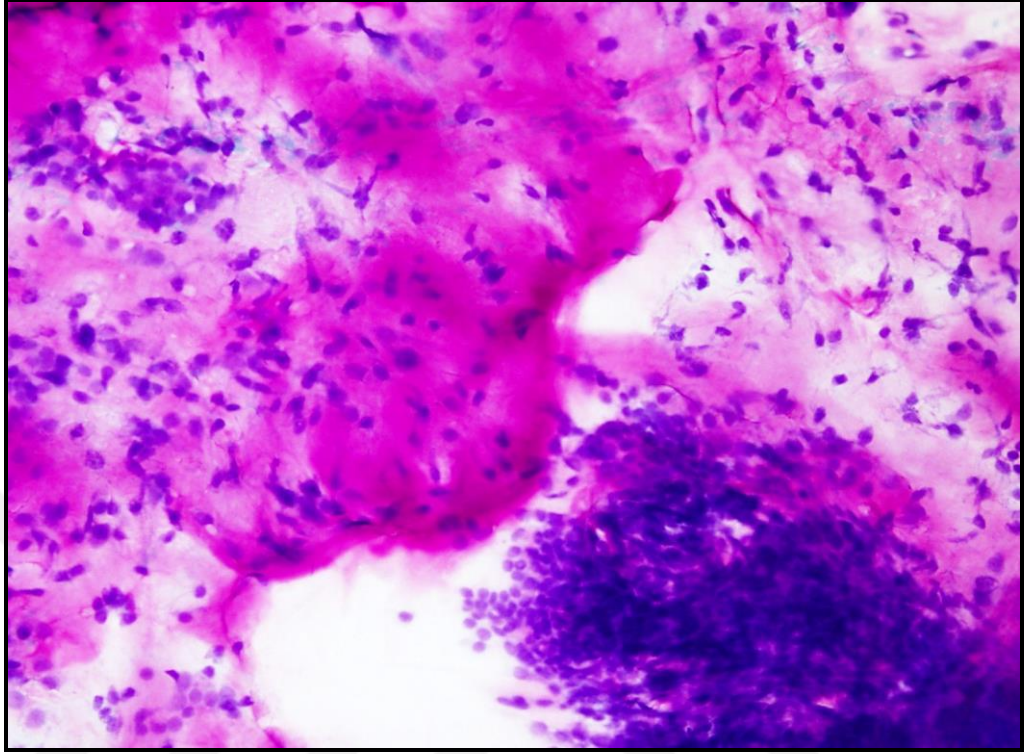
Histopatolojik Tanı	Tükürük Bezi İİAS (%)	Lenf Nodu İİAS (%)	Diğer Baş-Boyun İİAS (%)	Tiroid-dışı Tüm Baş-Boyun İİAS (%)
Non-neoplastik	2 (9.5)	29 (25.2)	2 (13.3)	33 (21.9)
Benign neoplastik	13 (61.9)	0 (0.0)	1 (6.7)	14 (9.3)
Malign neoplastik	6 (28.6)	86 (74.8)	12 (80.0)	104 (68.9)
TOPLAM olgu sayısı	21	115	15	151 (100)

İİAS örnekleri tanısal nitelik ve yeterlilikte olmayan toplam 34 olgunun ise, histopatolojik değerlendirme ile %44.1'i malign tümör, %17.7'si benign tümör tanısı almıştır (Tablo 10).

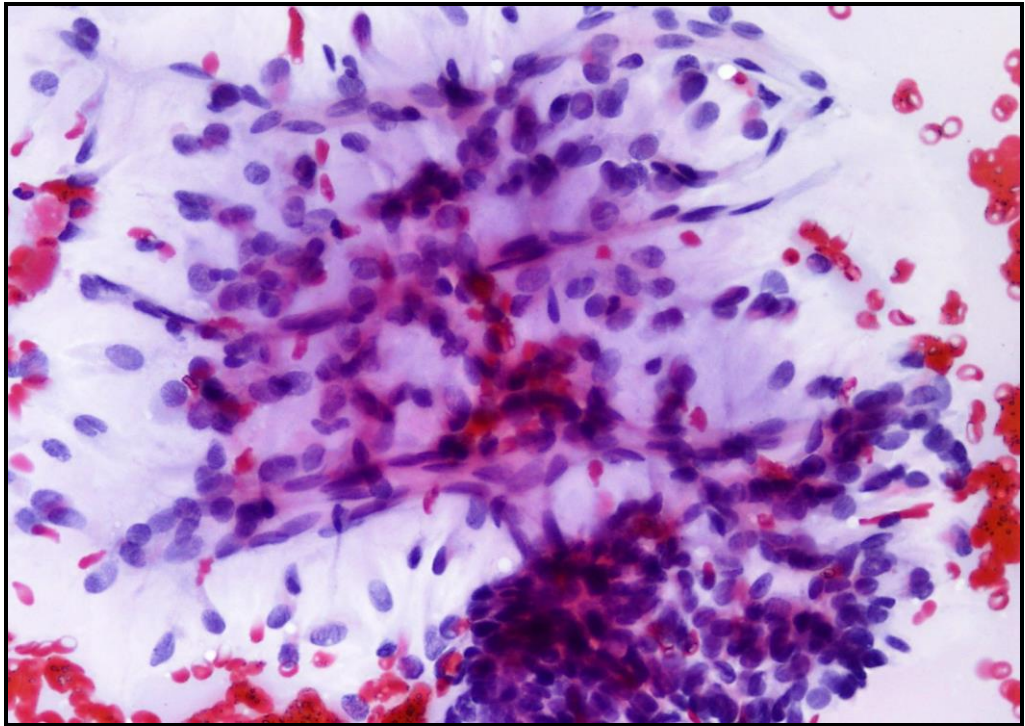
Tablo 10. İİAS örneği, 'sitopatolojik tanı için yetersiz' bulunan olgularda, lezyonların yerleşimine göre, histopatolojik tanıların dağılımı. (n = 34)

Histopatolojik Tanı	Tükruk Bezi İİAS (%)	Lenf Nodu İİAS (%)	Diğer Baş-Boyun İİAS (%)	Tiroid-dışı Tüm Baş-Boyun İİAS (%)
Non-neoplastik	5 (31.3)	2 (33.3)	6 (50.0)	13 (38.2)
Benign neoplastik	4 (25.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	6 (17.7)
Malign neoplastik	7 (43.8)	4 (66.7)	4 (33.3)	15 (44.1)
TOPLAM olgu sayısı	16	6	12	34 (100)

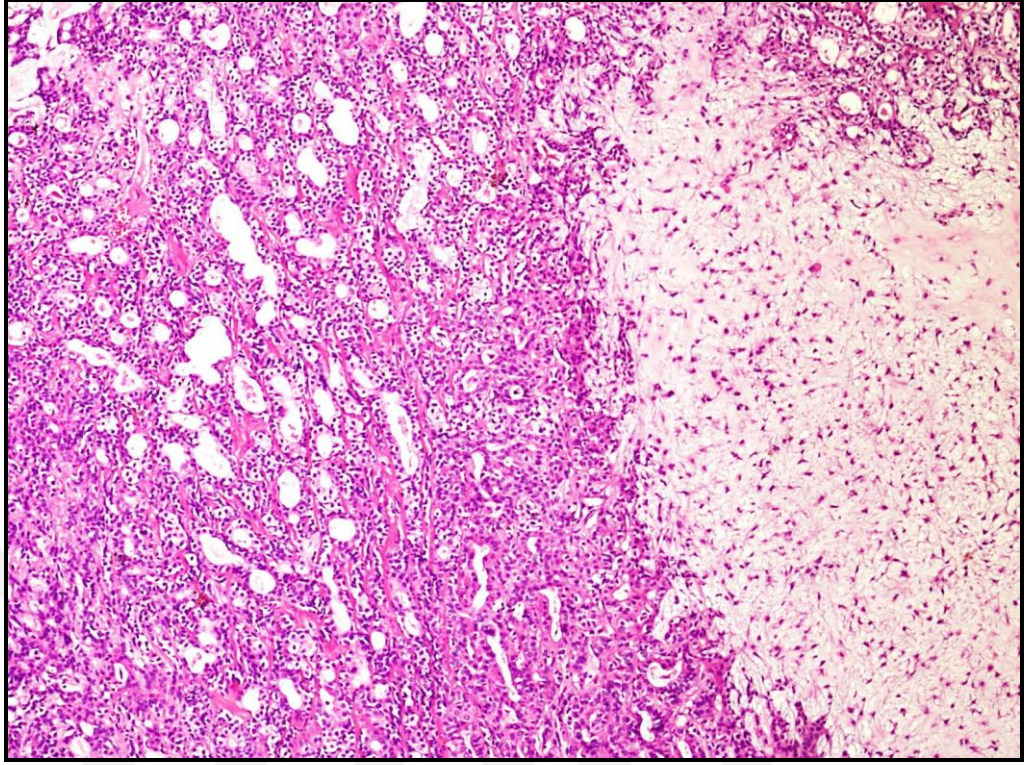
OLGULARDAN ÖRNEKLER



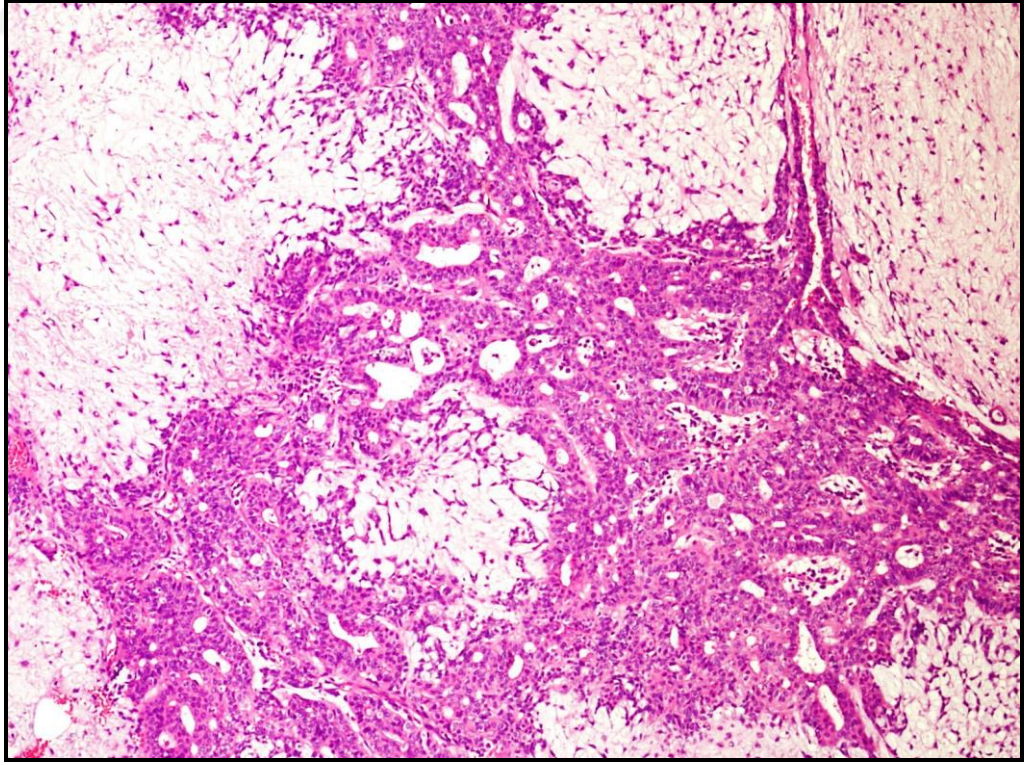
Resim 1a. İİAS, Tükrük bezi: Pleomorfik adenom (MGG x200)



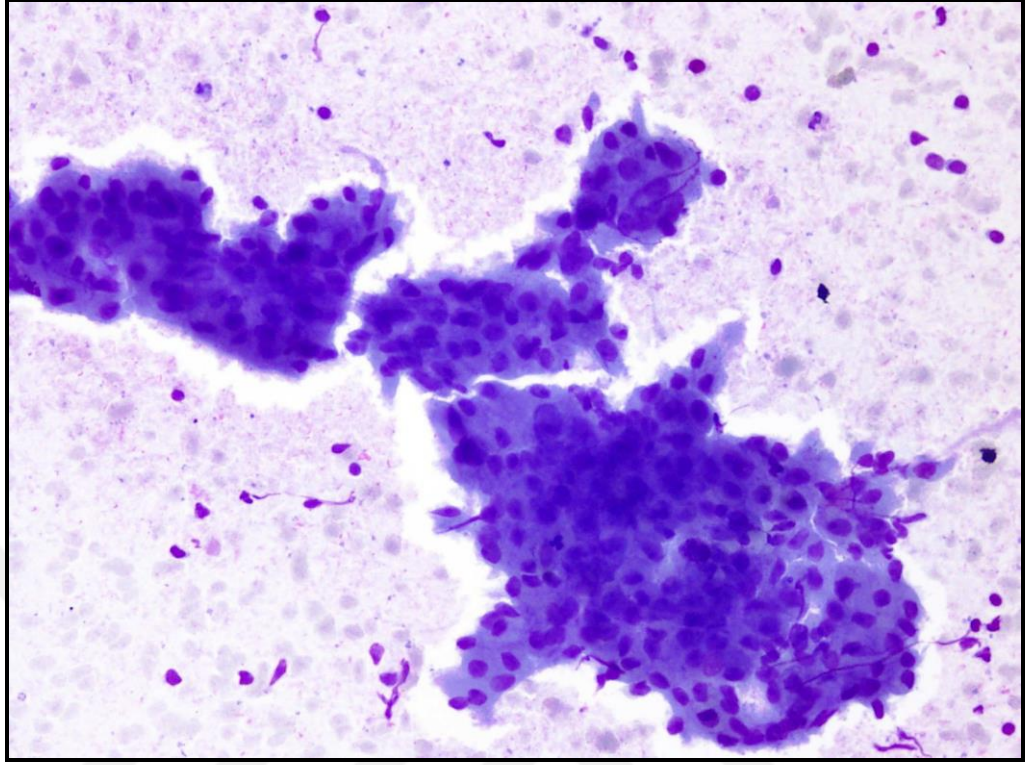
Resim 1b. İİAS, Tükrük bezi: Pleomorfik adenom (PAP x400)



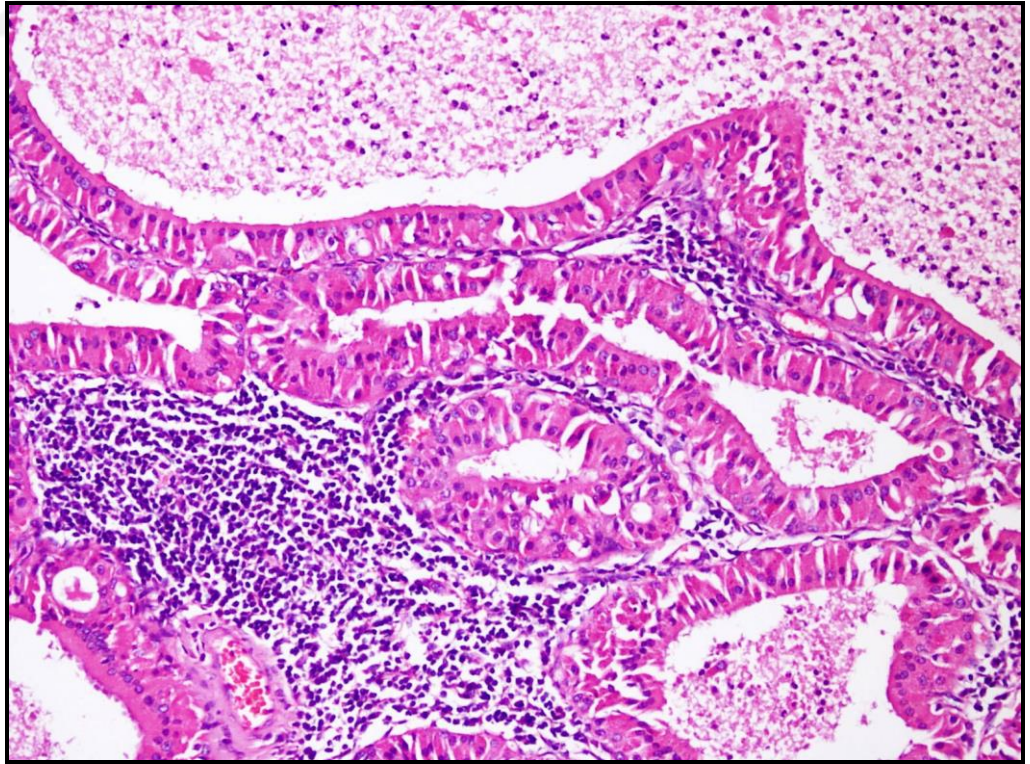
Resim 1c. Aynı olgunun biyopsisi (H - E x200)



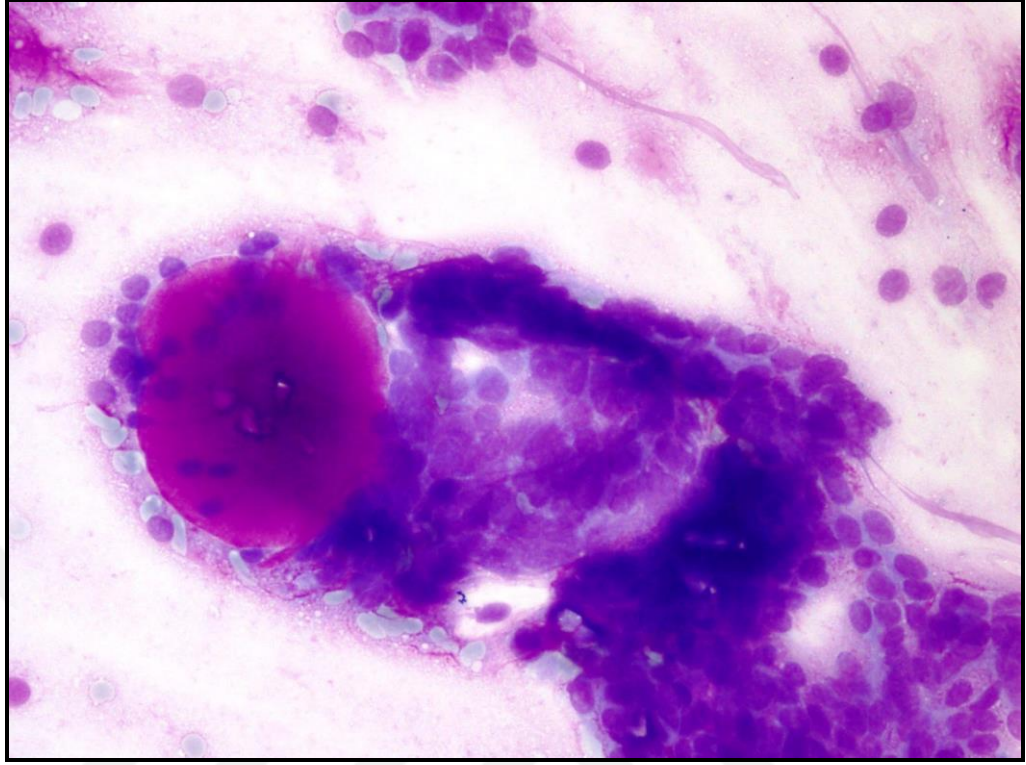
Resim 1d. Aynı olgunun biyopsisi (H - E x200)



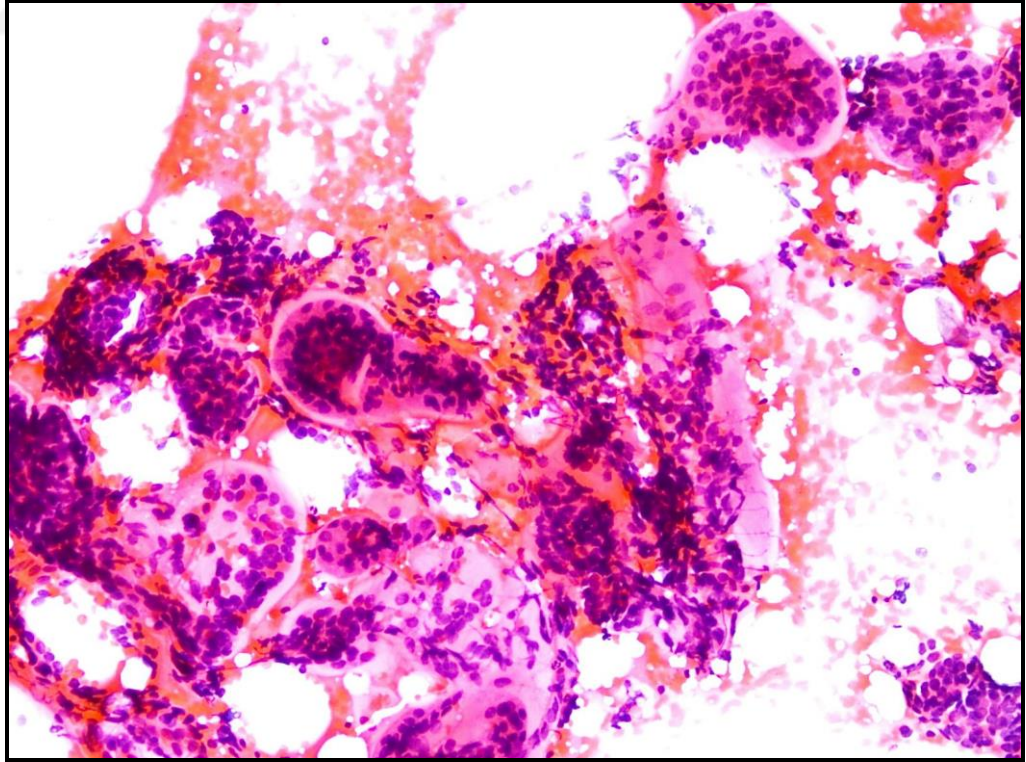
Resim 2a. İİAS, Tükrük bezi: Warthin tümörü (MGG x400)



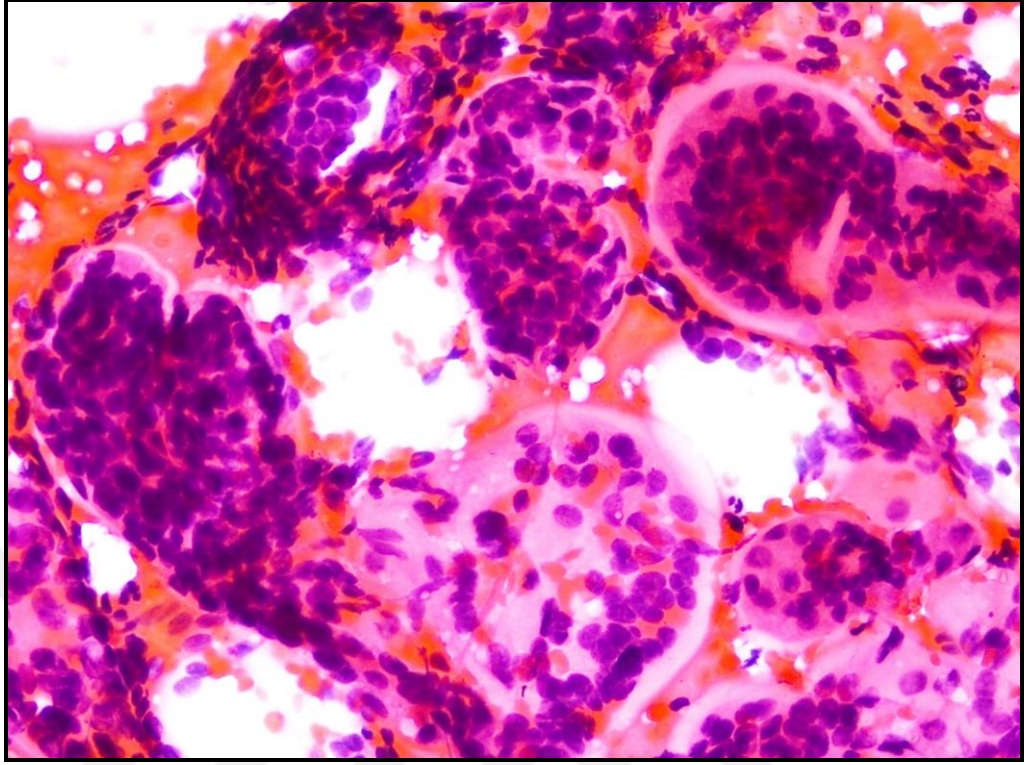
Resim 2b. Aynı olgunun biyopsisi (H - E x200)



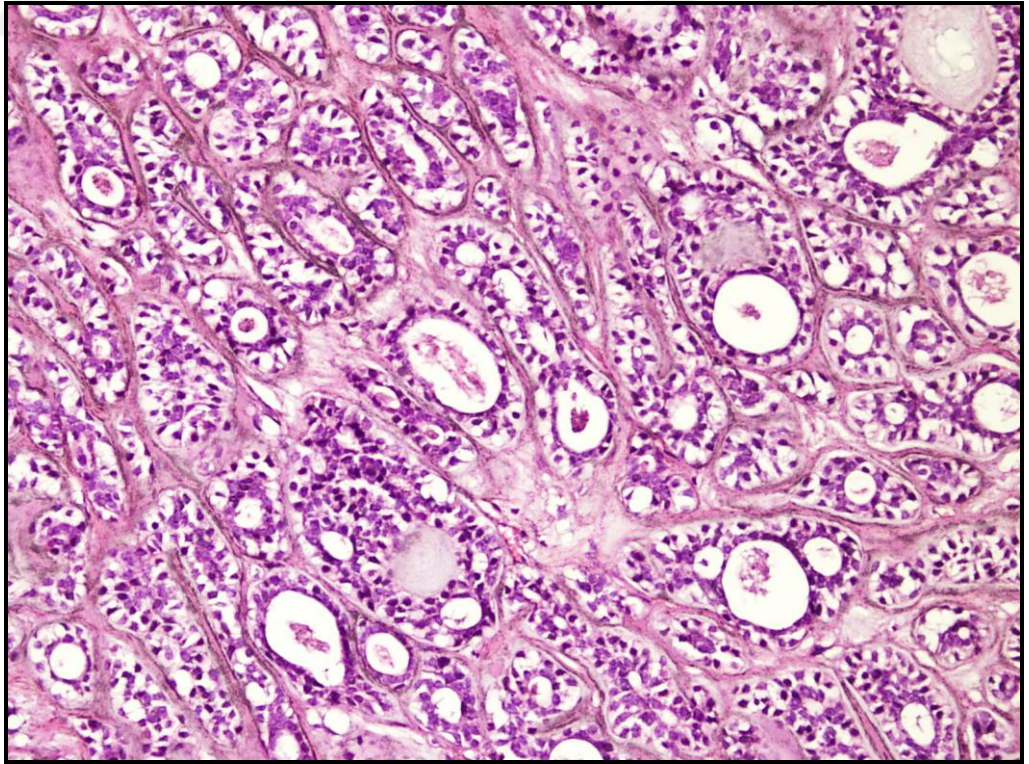
Resim 3a. İİAS, Tükrük bezi: Adenoid kistik karsinom (MGG x400)



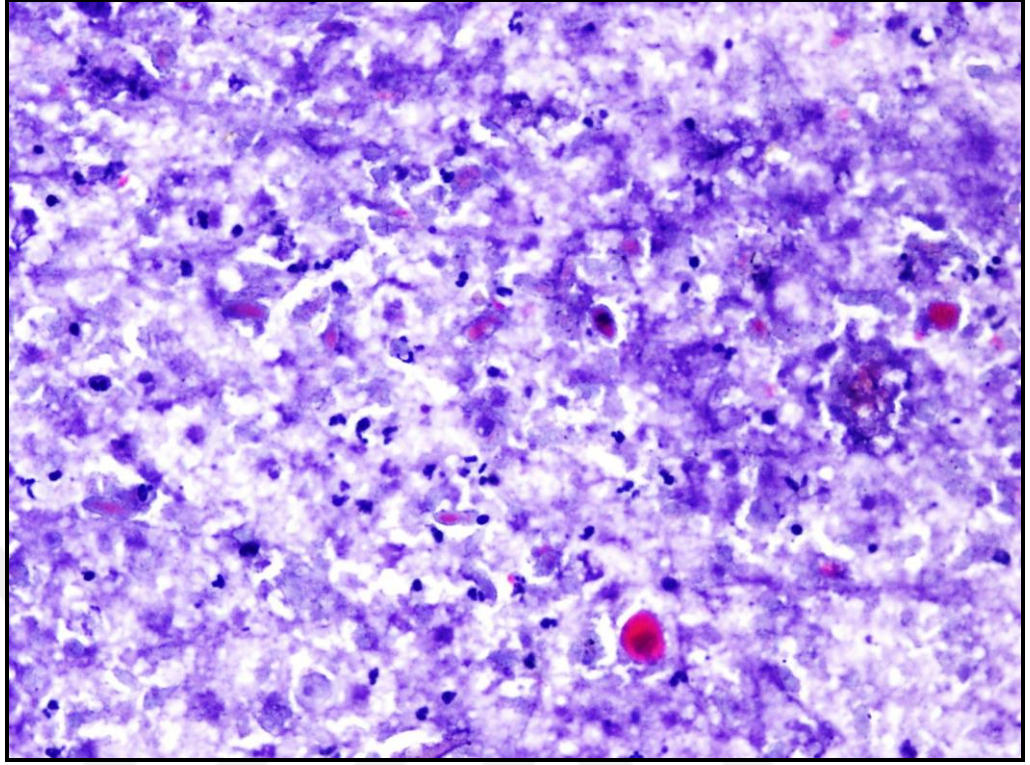
Resim 3b. İİAS, Tükrük bezi: Adenoid kistik karsinom (PAP x200)



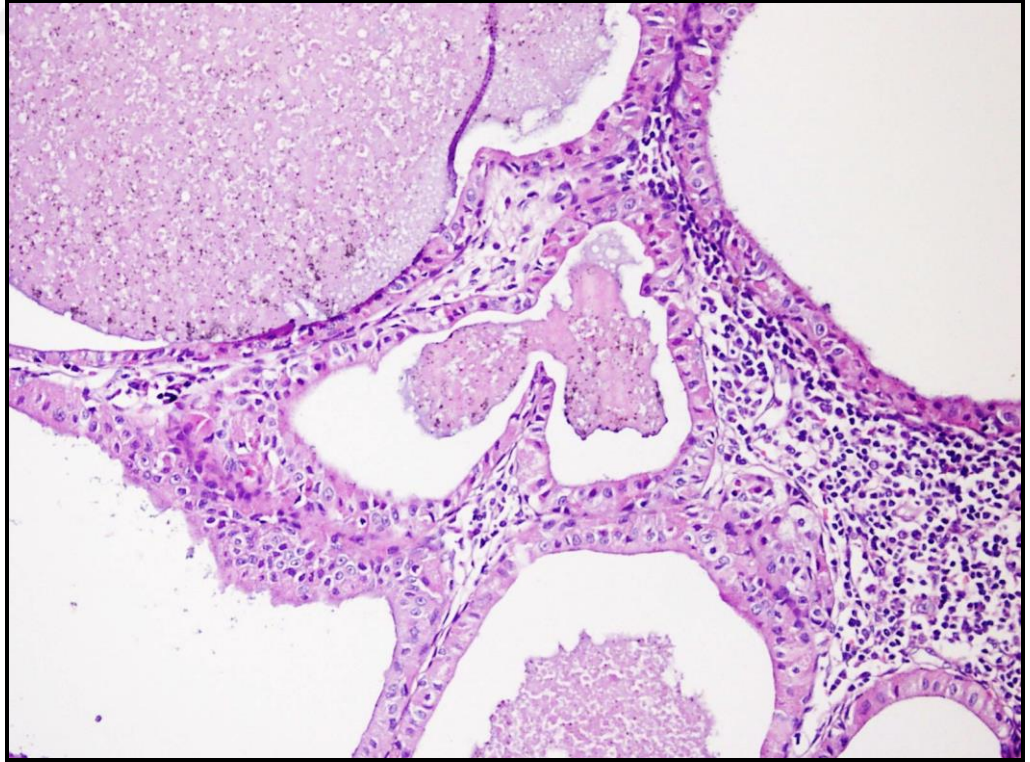
Resim 3c. İİAS, Tükrük bezi: Adenoid kistik karsinom (PAP x400)



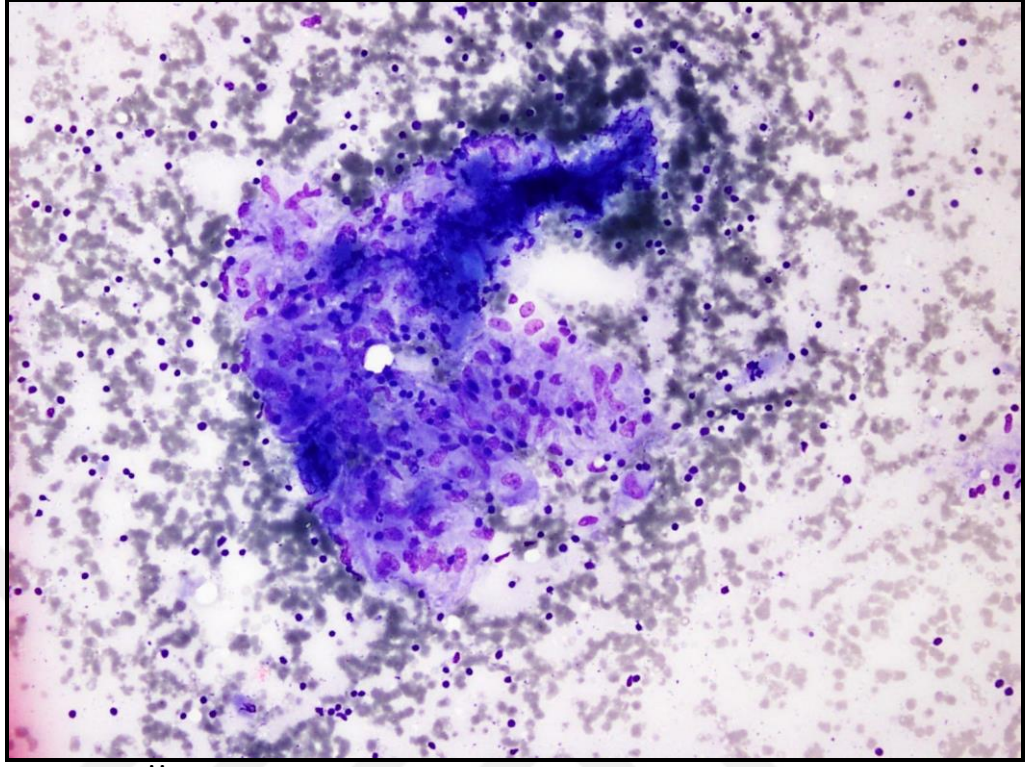
Resim 3d. Aynı olgunun biyopsisi (H - E x200)



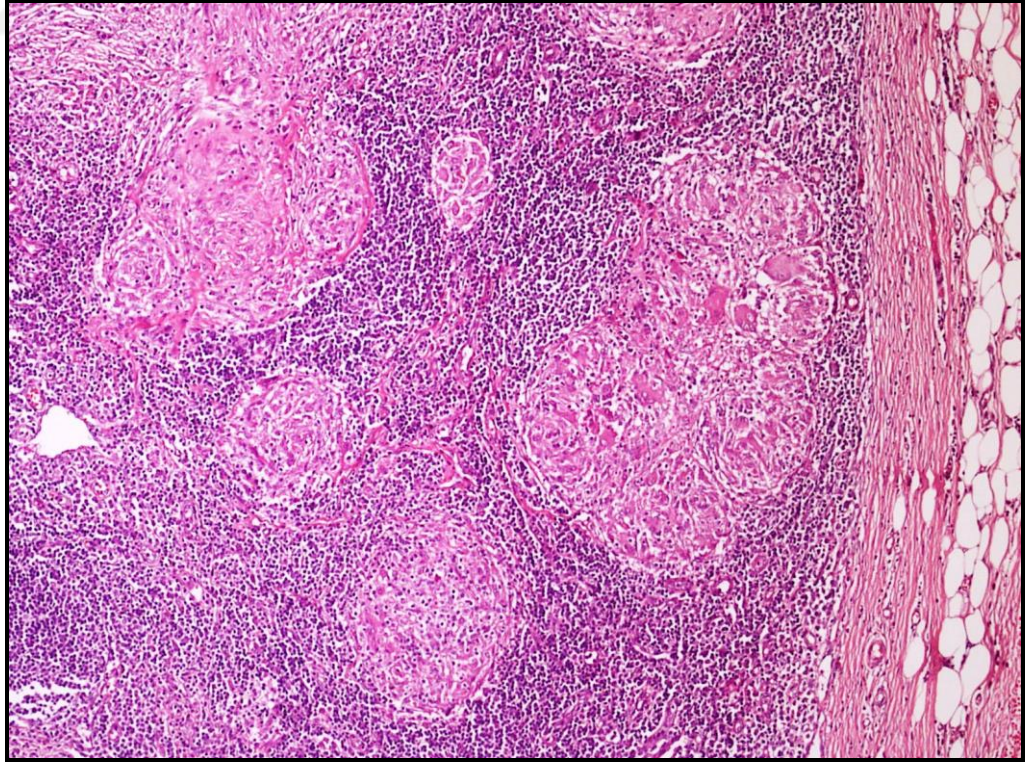
Resim 4a. İİAS, Tükrük bezi: Yanlış pozitif (SCC kuşkulu) (MGG x400)



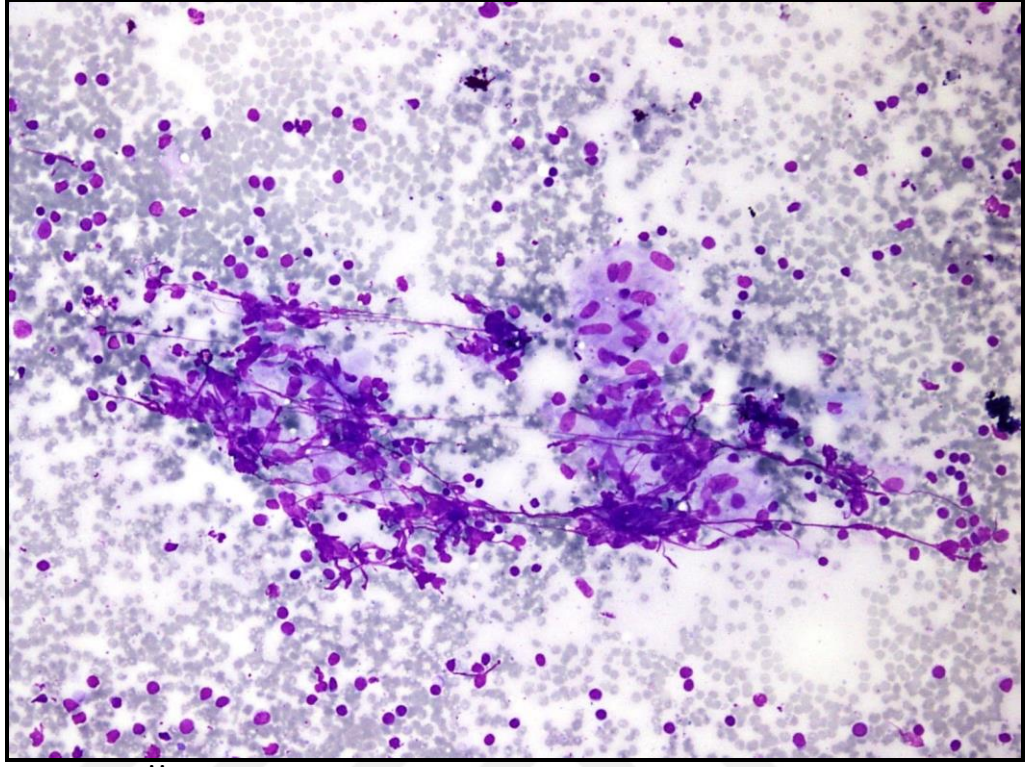
Resim 4b. Aynı olgunun biyopsisi: Warthin tümörü (H - E x400)



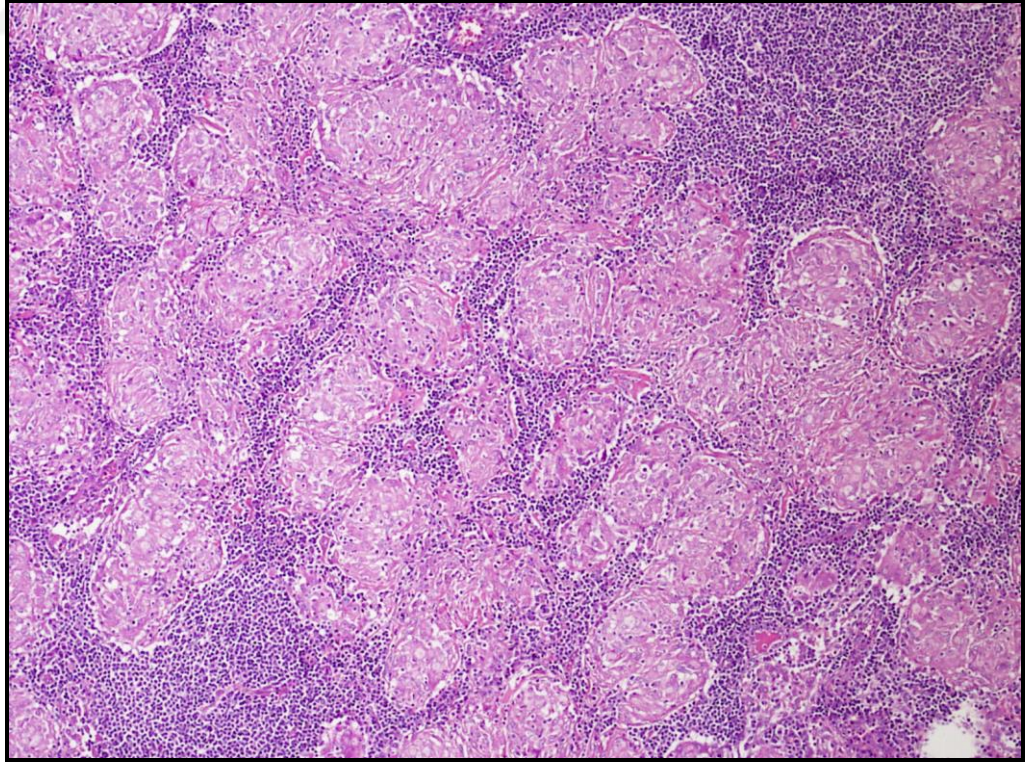
Resim 5a. İİAS, Lenf nodu: Granülatöz yangı (MGG x200)



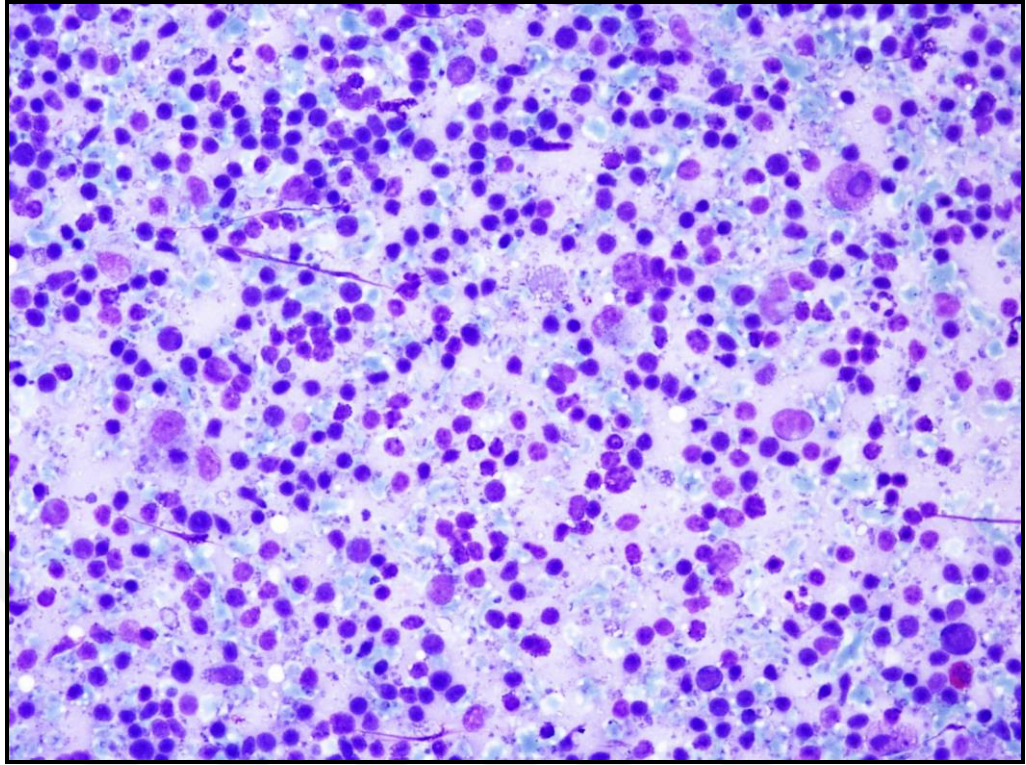
Resim 5b. Aynı olgunun biyopsisi (H - E x200)



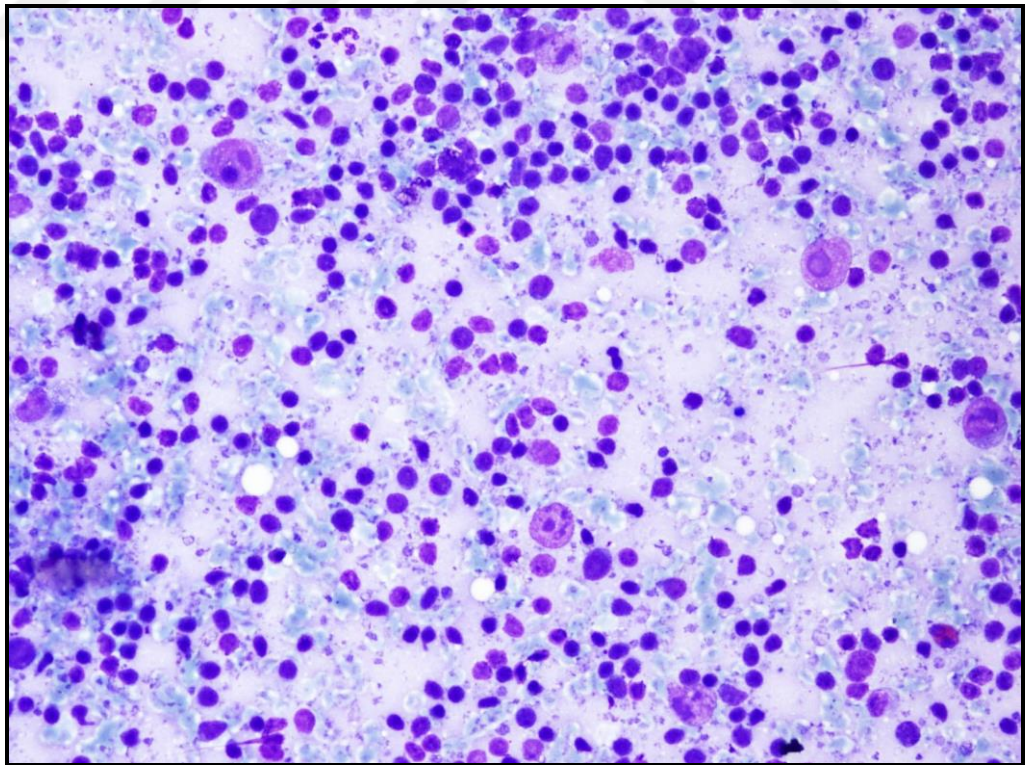
Resim 6a. İİAS, Lenf nodu: Granümatöz yangı, sarkoidoz (MGG x400)



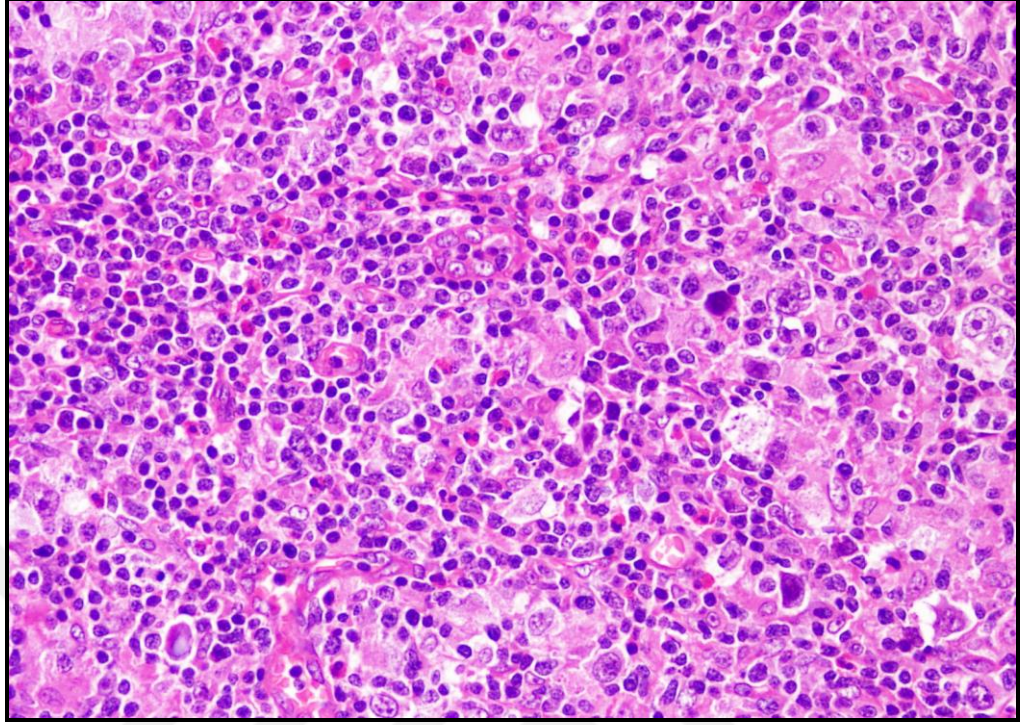
Resim 6b. Aynı olgunun biyopsisi (H - E x200)



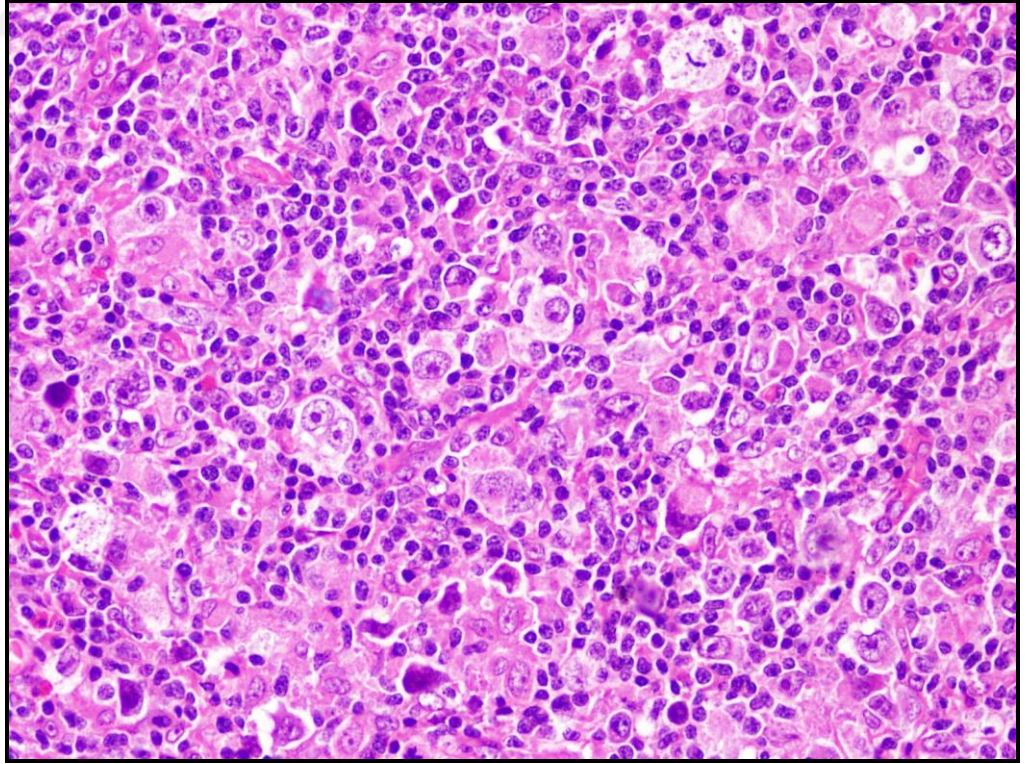
Resim 7a. İİAS, Lenf nodu: Hodgkin lenfoma (MGG x400)



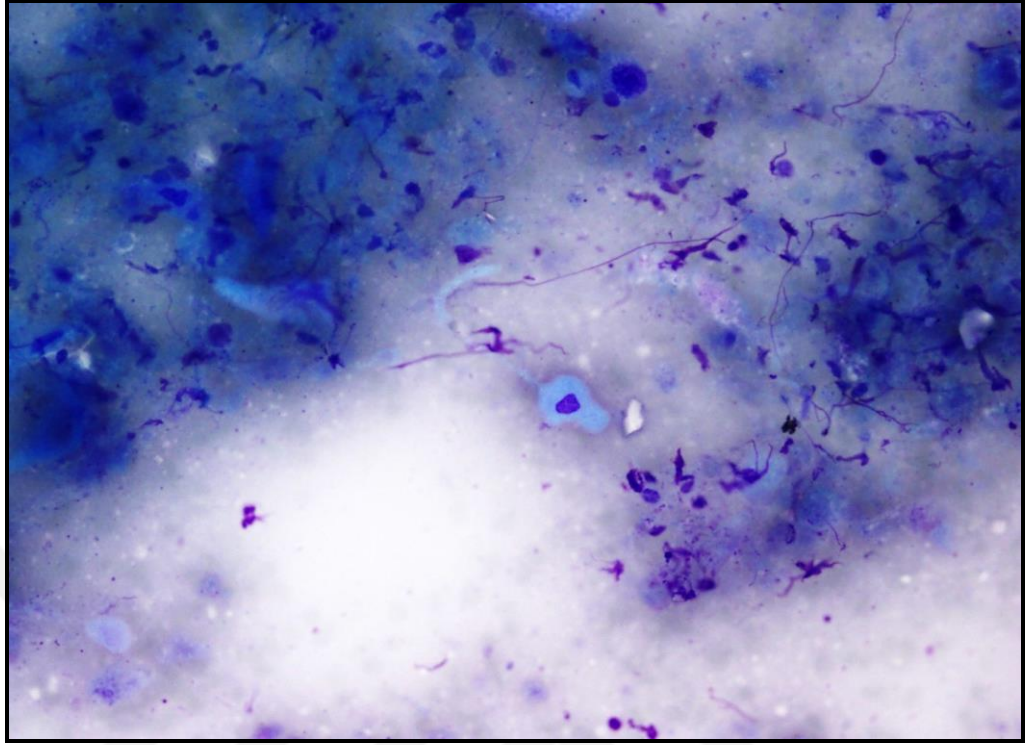
Resim 7b. İİAS, Lenf nodu: Hodgkin lenfoma (MGG x400)



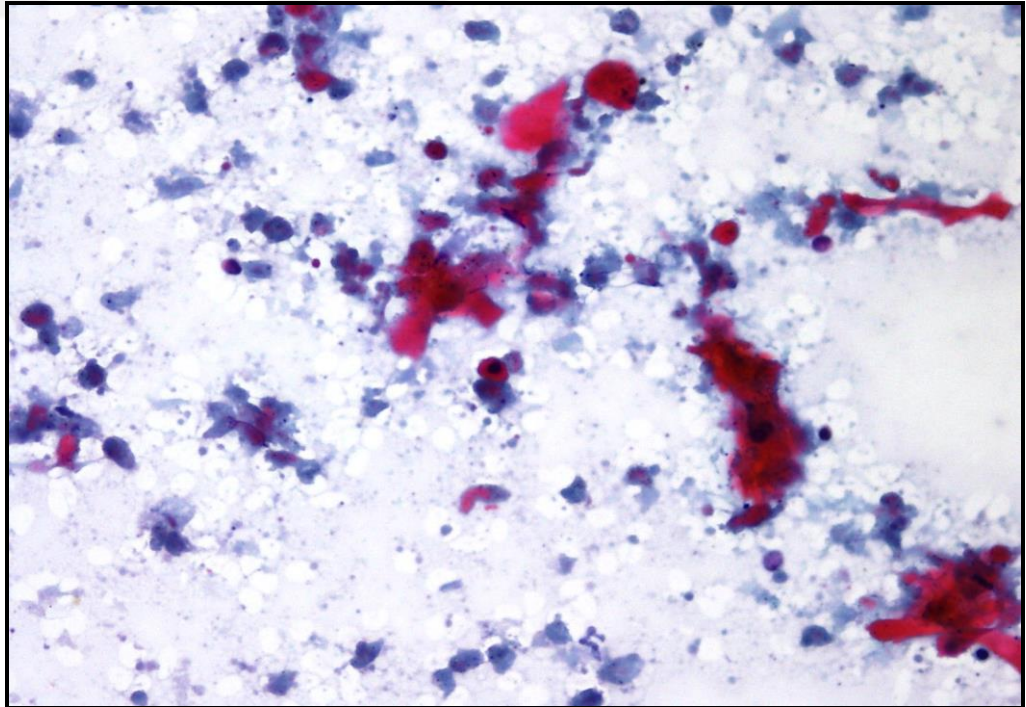
Resim 7c. Aynı olgunun biyopsisi: Hodgkin lenfoma, mikst selüler tip
(H - E x400)



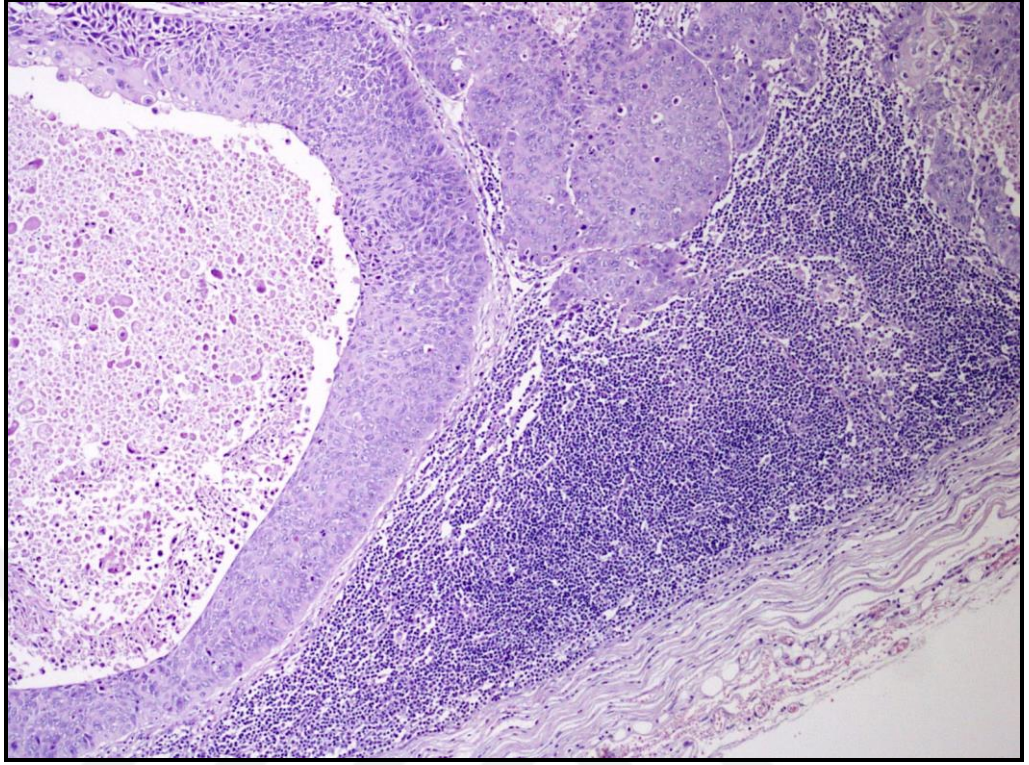
Resim 7d. Aynı olgunun biyopsisi: Hodgkin lenfoma (H - E x400)



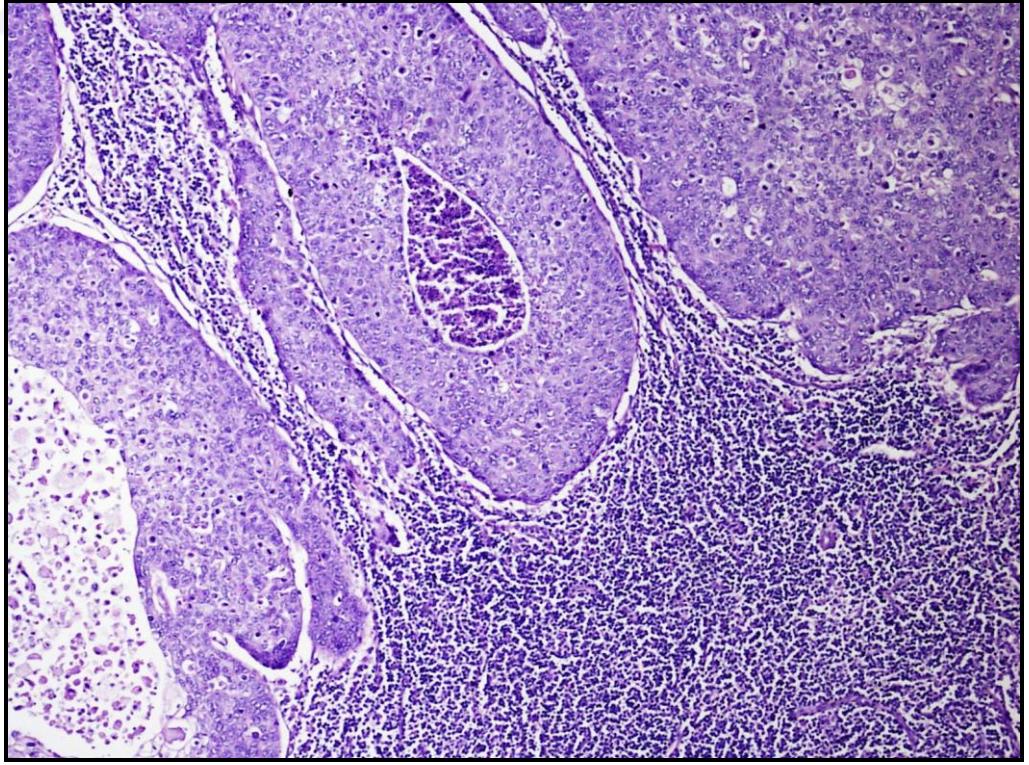
Resim 8a. İİAS, Lenf nodu: Skuamöz hücreli karsinom metastazı (MGG x400)



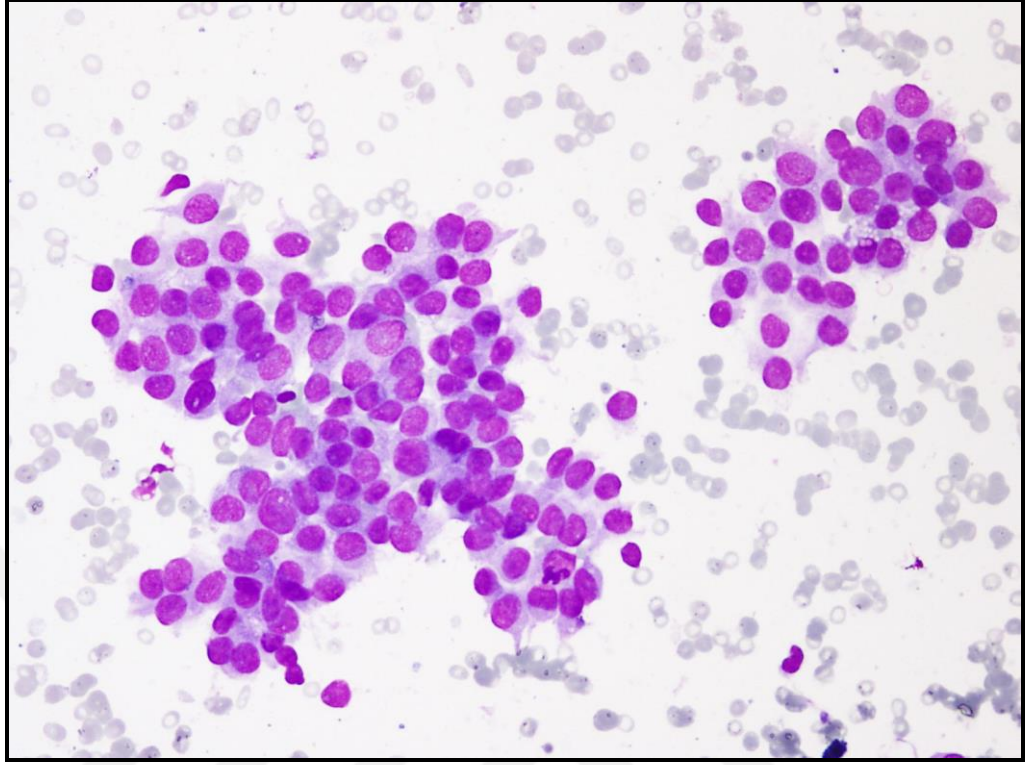
Resim 8b. İİAS, Lenf nodu: Skuamöz hücreli karsinom metastazı (PAP x400)



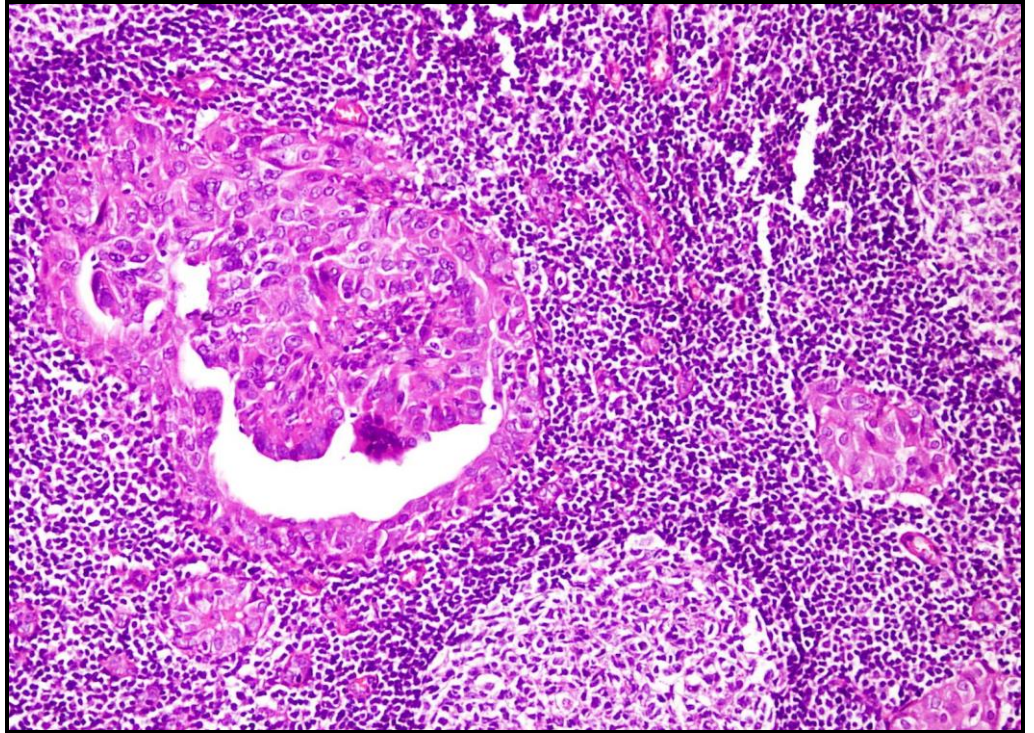
Resim 8c. Aynı olgunun biyopsisi (H - E x100)



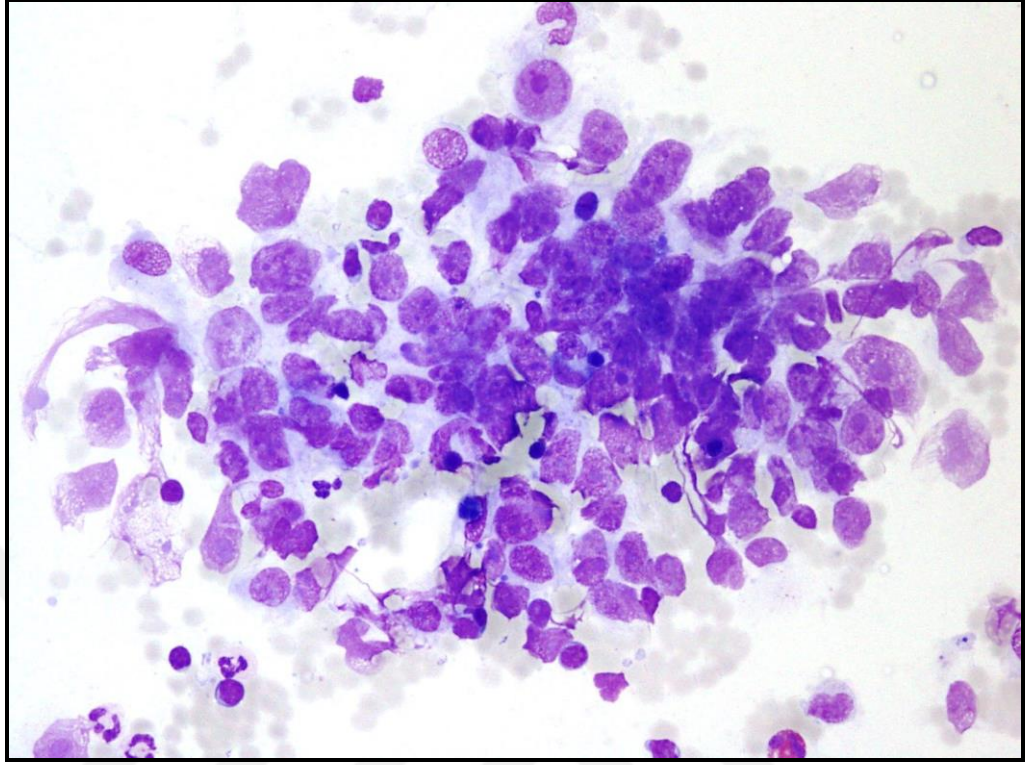
Resim 8d. Aynı olgunun biyopsisi (H - E x200)



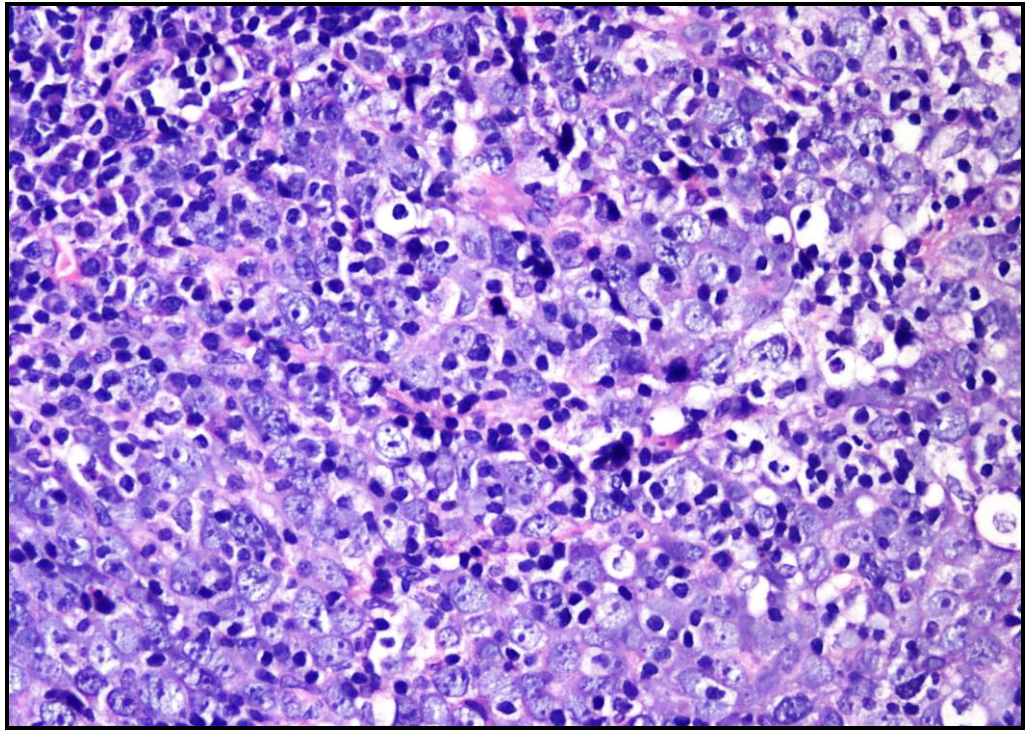
Resim 9a. İİAS, Lenf nodu: Papiller tiroid karsinomu metastazı (MGG x400)



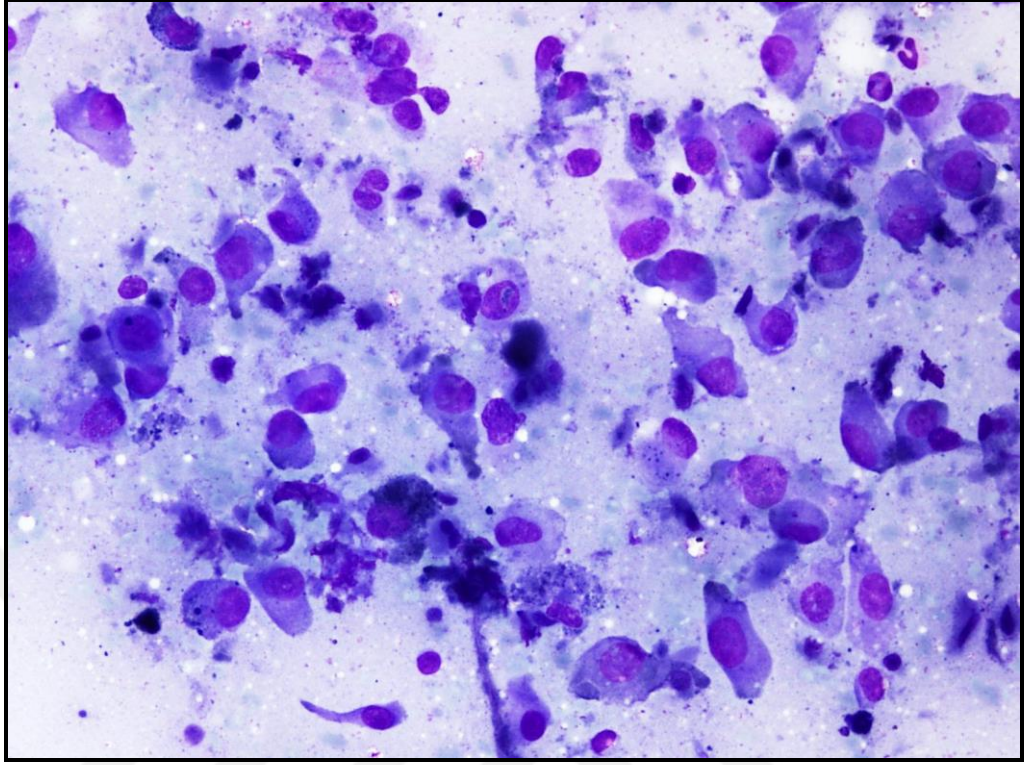
Resim 9b. Aynı olgunun biyopsisi (H - E x200)



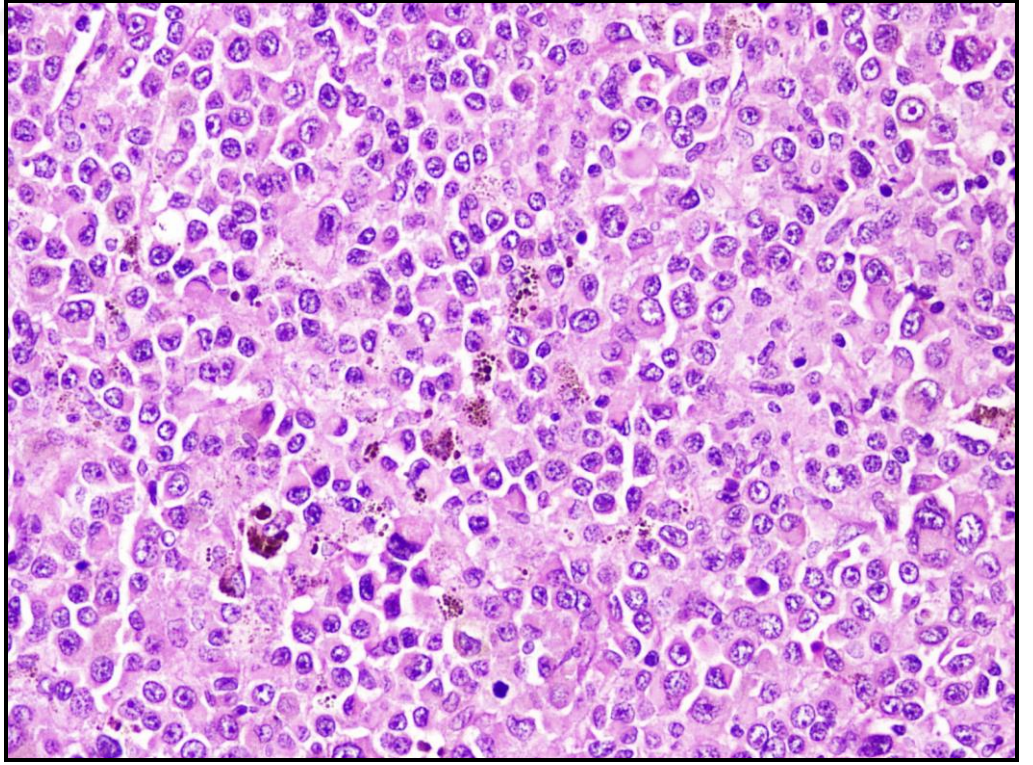
Resim 10a. İİAS, Lenf nodu: Nazofarenks karsinomu metastazı (MGG x400)



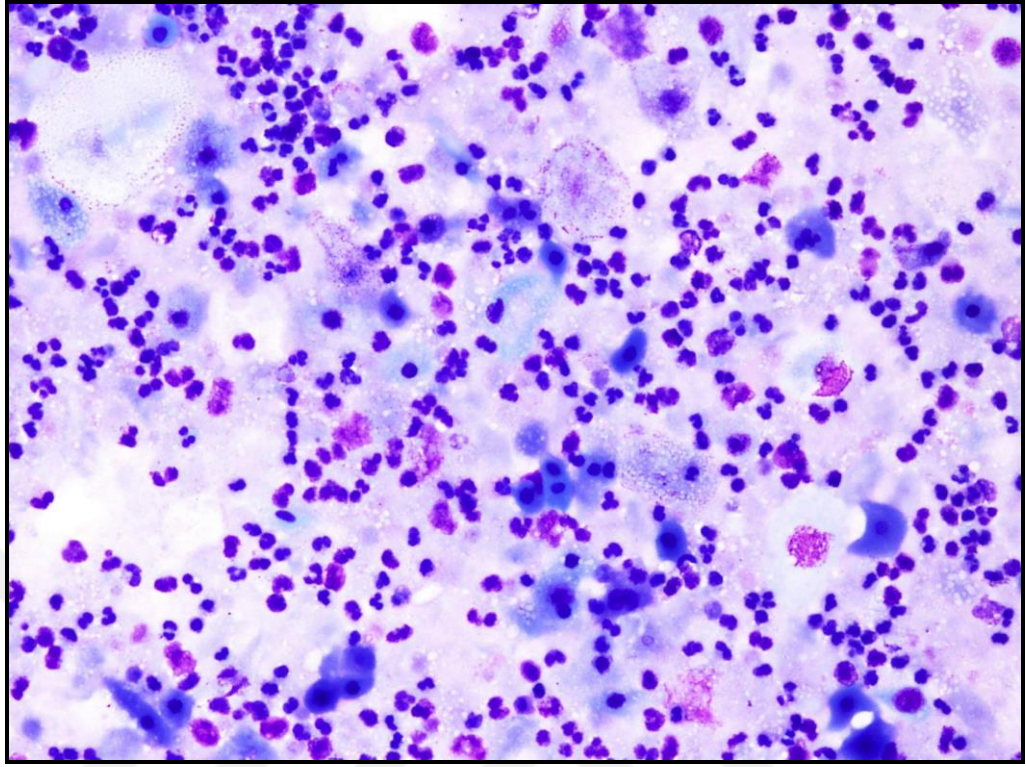
Resim 10b. Aynı olgunun biyopsisi (H - E x200)



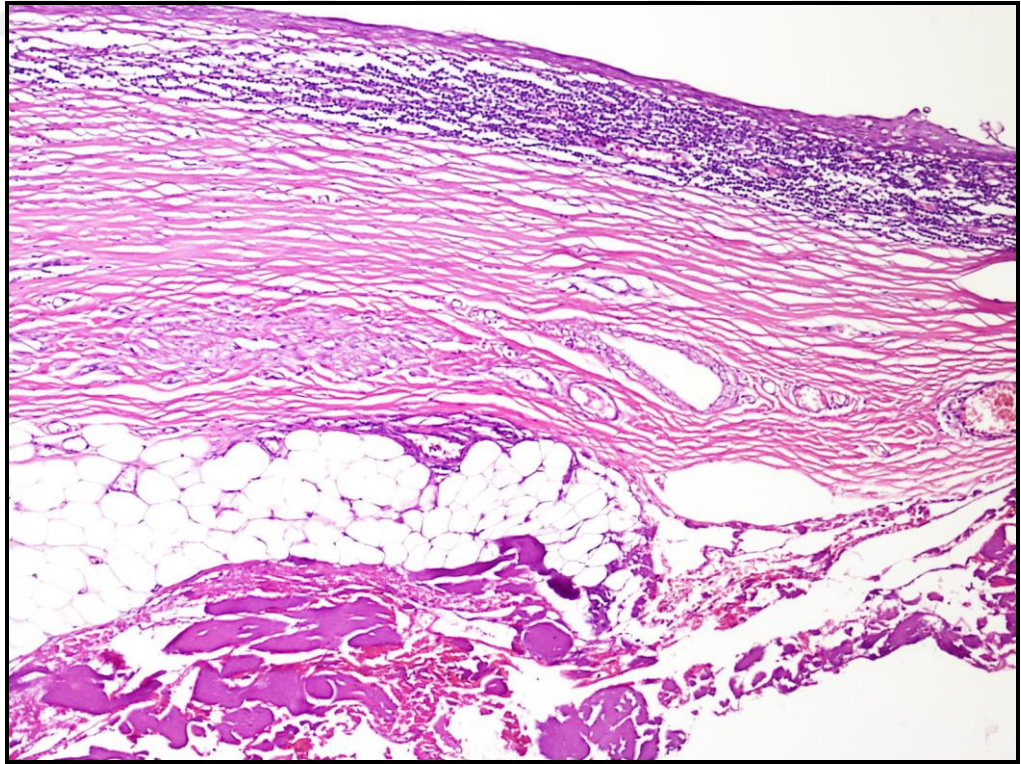
Resim 11a. İİAS, Lenf nodu: Malign melanom metastazı (MGG x400)



Resim 11b. Aynı olgunun biyopsisi (H - E x400)



Resim 12a. İİAS, Baş-boyun: Brankial kist (MGG x400)



Resim 12b. Aynı olgunun biyopsisi (H - E x100)

5. TARTIŞMA

5.1. Tiroid-dışı Baş-Boyun İİAS Olguları:

Baş-boyun kitleleri sık karşılaşılan klinik durumlardır. Geniş bir hastalık yelpazesini kapsayan baş-boyun şişliklerinin ayırıcı tanısında, doğru yönetim protokolü için, koşulları periyodik olarak değerlendirmek önemlidir.²⁰

İİA'nun en sık uygulama yeri olarak boyunda lokalize kitlelerin seçilmesinin birkaç nedeni vardır: Öncelikle boyun bölgesi, bir görüntüleme yönteminin kılavuzluğuna gereksinme olmadan, iğne ile ulaşılması en kolay bölgelerden biridir. Büyük damar ve sinir traselerinin komşuluğu ve kanlanmanın yoğun oluşu boyun cerrahisini daha riskli kılar ve bu bölge tümörlerinin kolayca yayılmasını sağlar. Bu nedenle boyun kitlelerinde, özellikle malignite riski varsa, insizyonel biyopsi önerilmemekte, tanı için kitlenin total eksizyonuna gidilmektedir. Bu aşamada İİA, non-invaziv bir yöntem olarak önem kazanmakta, tanı ve tedavide yönlendirici olmaktadır.⁵⁹ İİAS artık her türlü palpabl baş-boyun kitlelerinin tanısında ilk basamak araştırma yöntemidir.⁶⁰

İİA'nun ilk tanı aracı olarak açık cerrahi biyopsiye oranla birçok avantajı vardır. İİA, baş-boyun kitlelerinin yönetiminde değerli bir tanı aracı olduğu kadar, ayrıca yaygın ve metastatik kanserler için evreleme ve tedavi planlamasında da kullanılmaktadır. Bu teknik, daha invaziv ve pahalı işlemler için ihtiyacı azaltır.²¹

Baş-boyun kitlelerinin benign veya malign olduğunun önceden bilinmesinin uygulanacak tedavi modalitesi ve tedavi tekniğinin seçilmesinde büyük önemi vardır. Hastanın hikayesi, muayene bulguları ve radyolojik bulgular yönlendirici olsalar da çoğu kez yeterli değildir; patolojik verilere daima ihtiyaç duyulur.⁴

Kitlenin daha ön planda benign ya da malign oluşunun belirtilmesi ile klinisyene çok daha iyi bir gösterge verilebilir. Baş-boyun kitlelerinde İİA,

kistik ve neoplastik lezyonlardan, cerrahi eksizyon gerektirmeyen inflamatuvar lezyonları ayırmada çok yararlı bir tanı aracıdır. Malign hastalıklar için cerrahi planlamayı geliştirir, üçüncü basamak merkezlere lenfomalı ve kanserli vakaların sevk yönetimine olanak sağlar. İİA basit, maliyet etkin, gelişmekte olan ülkeler ve sınırlı kaynaklara sahip, küçük ikinci basamak hastaneler için de uygundur.⁶¹

Özellikle küçük boyuttaki ya da zor yerlerdeki kitlelere ultrason eşliğinde yapılan İİAS tanı konamama oranlarını azaltır. Ultrason rehberliğinde yapılan İİAS'de, malign İİAS sonuçları daha yüksek oranda vardır. Ultrason ile kitlenin doğasını tahmin etmek mümkün olduğu gibi, radyolog da genellikle iyi huylu görünüme sahip bir boyun kitlesine aspirasyon kararı vermez. Bu durumda, hastaların bir kısmında İİAS işleminden kaçınılmış olacaktır.²

İİAS'nin malign kitlelerin tanısında son derece duyarlı, ama benign kitlelerin tanısında çok iyi olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca, ultrason kullanımı, benign kitlelere gereksiz aspirasyonu önleyerek ve anormal bölgedeki bir boyun kitlesinde hedefi iyileştirerek, tanı konamama oranlarını azaltmaktadır. Ultrasonuz İİAS seçilmiş vakalar için bir araçtır, ama tüm klinisyenler ve patologlar işlemin sınırlamalarının farkında olmalıdır.² Yüzeysel bölgelerde ele gelmeyen, ilk girişimde başarısız olunan, sonografik olarak heterojen ya da kötü yerleşimli kitlelere yönelik ultrasonla İİAS yapılması önerilmektedir.¹⁹

İİA doğruluğu öncelikle, patolog tarafından değerlendirilecek nitelik ve yeterlilikte örnek elde edilmesine bağlıdır.⁶² Örnekleme hataları, İİAS'nde iyi bilinen bir sorundur. Çoğu tanısız olmayan veya yanlış örnekler, kötü yerleşimli iğne ve yetersiz miktarda aspirasyon materyali ile, homojen olmayan lezyonlar nedeniyle oluşur.^{63,64} Titiz çaba ile bütün lezyona yeterince ilgi gösterilerek örnek alınır, bu durum çoğu olguda önlenebilir.⁵ ⁶⁴ **Draper MR ve ark.**, örnekleycininin deneyim ve kıdemine dayanan başarılı İİAS'nin tanımlayıcı öğrenme eğrisi izlediğini göstermişlerdir.⁵⁷

Lezyonun farklı bölgelerinden tekrarlanan aspirasyonlar, yanlış negatiflik oranını azaltabilir.¹⁰

İİAS, baş-boyun kitlelerinde etkin bir tanı tekniğidir. Ancak solid kitlelere göre, kistik lezyonlarda doğruluk oranı düşüktür. Benign / malign lezyonlar baş-boyun bölgesinde benzer sitopatolojik bulgular gösterebilir. Kuşkulu durumlarda, sitopatoloji raporunda ayırıcı tanı için ayrıntılı bir açıklama verilmesi önerilmektedir.¹⁰

Fırat P. ve ark. tarafından baş-boyun kistik kitlelerinin tanısında İİAS'nin doğruluğu araştırılmış; Warthin tümörü, yassı epitel hücreli karsinom, mukoepidermoid karsinom ve schwannomun temsil edici aspirasyon vermeyebileceği, brankial yarı kistin, karsinom için şüpheli olarak yorumlanabileceği vurgulanmıştır.¹⁰ Aynı bulgular, bizim çalışmamızda da tekrarlanmıştır.

Sheahan ve ark. yaptıkları çalışmada kistik lezyonlarda %25 oranında yalancı negatif sonuç saptamışlardır. Yine, infekte kistlere yapılan İİA sonrasında inflamasyon ve rejenerasyon nedeniyle oluşacak sitolojik atipi, lezyonların yalancı pozitif değerlendirilmesine yol açabilir.⁶⁵

Baş-boyun yerleşimli tümör ve tümör-dışı çeşitli lezyonların İİAS'nde aspiratların çoğunluğu, çeşitli morfolojide metastatik ve primer lezyonlar, epitelyal proliferasyonlar (genellikle skuamöz diferansiyasyon) içermektedir. Buna ek olarak, çok çeşitli mezenkimal lezyonlar, ağız boşluğu, farenks, paravertebral bölgeler ve kafatası tabanı içinde oluşabilir. Bu lezyonların histopatolojik ve sitopatolojik bulgularına aşinalık, baş-boyun alanı içindeki reaktif ve neoplastik proliferasyonların başarılı tanısı için önemlidir.¹⁸

Tanı koymadaki hatanın, cerrahi patoloji içindeki baş-boyun lezyonlarının belirli bir grubunda karşılaşılmasının muhtemel olduğu biliniyorsa, bunun İİAS'nde de en azından eşdeğer bir tanı karmaşıklığı sunacağı tahmin edilebilir. Bu durum İİAS girişimini reddetmek için kabul edilebilir ve cerrahi materyal elde etmek önerilebilir.¹⁵

İİAS'nin yüksek duyarlılığa rağmen; yanıltıcı tanı alanları, (lenf nodlarının reaktif lezyonlarının tanısı, baş-boynun çeşitli kistik lezyonları), belirli tuzakları vardır.²⁰ Yanlış tanıların başlıca nedenleri, hatalı örnekleme, deneyim eksikliği ve yanlış yorumlamaktır.⁶⁶

Bizim deneyimimize göre, İİAS'nin karsinom metastazları, tükrük bezi tümörleri ve baş-boynun diğer dokularının lezyonları için yüksek tanısal doğruluk ile güvenli ve etkin bir yöntem olduğu görülmüştür. Ancak, kistik kitleli olguları değerlendirirken dikkatli olunmalıdır; çünkü yanlış negatiflik ve pozitiflik ihtimali yüksektir. Solid boyun kitlesinin, İİAS'nin negatif olduğu durumlarda karsinom olma riski düşüktür. Karsinom için orijinal sonuç negatif olduğunda, olgulara tekrar İİAS yapılarak, kistik karsinomların saptanmasında İİAS duyarlılığı artırılabilir. Klinik belirtilere dayanarak, karsinom için özellikle risk altında olduğu düşünülen her hastada, tekrarlanan İİAS, kanser kaçırma olasılığını azaltır.⁶²

Ancak, hücresel tanı her zaman klinik bulgular bağlamında düşünülmelidir. İİAS, bir baş-boyun lezyonunu genel değerlendirmenin sadece bir parçasıdır. Yüksek standartlara sahip bir hizmet oluşturmak için, kişisel ve kurumsal rakamlar, kanıta dayalı referans rakamları ile karşılaştırılmalı ve denetlenmiş olmalıdır.⁶⁷

Ulusal ve uluslararası literatürde yetersiz ve kararsız kalınan olgular sonuçların değerlendirilmesine dahil edilmemektedir.⁴ Çalışmamızda, İİAS sonrası histopatolojik değerlendirmesi bulunan tüm olgular değerlendirmeye alınmıştır. Sitopatolojik tanı için yetersiz olan olguların akıbetleri de araştırılmıştır. Buna göre, olguların büyük bölümünde malign tümör saptanması, İİAS yetersiz olgularda da lezyonların ısrarla araştırılmasının haklılığını desteklemektedir.

Tandon S, tarafından yapılan metaanalizde, çalışmalarda (30 makale) bildirilen tüm ham veri (3.459 İİAS olgusu), meta-analize dahil edildiğinde, İİAS'nin % 89.6 duyarlılığı; % 96.5 özgüllüğü; % 3.5 yalancı pozitiflik oranı; % 10.3 yalancı negatiflik oranı; ve % 93.1 doğruluk oranı

saptanmıştır. PÖD % 96.2 ve NÖD % 90.3'dür. Servikal lenf nodlarının İİAS'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla % 96.9 ve 94.2 bulunmuştur.⁶⁷ Çalışmamızda, özellikle lenf nodu İİAS olgularında, 'kuşkulu LPL' tanısının çokluğuna bağlı, düşük bir özgüllük ve yüksek bir PÖD değeri saptandı.

Bir baş-boyun kitlesinin ayırıcı tanısı, yönetimi, etkileri farklı olan hastalıkların geniş bir yelpazesini kapsar. Erişkinlerde asimetrik boyun kitlelerinin yarıdan fazlası, ya primer (genellikle lenfoma) ya da metastatik (genellikle karsinom) malign tümör olarak rapor edilmektedir. Bu nedenle, bir boyun kitlesine doğru tanı koymak büyük önem taşımaktadır.^{62, 68}

Çalışmamızda yer alan olguların %50.2'si malign histopatolojik tanı almıştır (269 / 536). Bunların %93.7'sine (252 / 269) İİAS ile doğru tanı konmuştur. Serimizde de malign tümörlerde aynı sıklık sırası izlenmiştir: lenfoma 100 olguda saptanırken, 70 olguda lenf nodlarına metastaz ve 54 olguda malign tükürük bezi tümörleri gözlemlendi.

Baş-boyun bölgesindeki birçok kitle, İİAS ile tanıya uygundur. Baş-boyundaki kitlelerin çeşitliliği ve ayırıcı tanı zorlukları, mümkün olan en iyi teknik ve hazırlıkların yapılmasını gerektirir.³⁶ Baş-boyundaki kitleler, tiroid, lenf nodu, tükürük bezi, deri, derialtı yumuşak doku, kemik veya sinirlerle ilgili olabilir.⁹

Ramadan ve ark. ile **Mobley ve ark.** çalışmalarında çocukluk dönemi İİAS uygulamalarındaki doğruluk oranlarının erişkinlerdeki kadar yüksek olduğunu göstermesine rağmen, **Liu ve ark.** çocukluk yaş grubunda İİAS sonuçlarının erişkinler kadar güvenilir olmadığını bildirmişlerdir.¹¹ Çalışmamızda çocuk hasta sayımız göreceli olarak oldukça düşüktür ve istatistiksel kıyaslamaya gidilmemiştir.

5.2. Tükrük Bezi İİAS Olguları:

Baş-boyun kitlelerinden tükrük bezlerinde İİAS kullanımı, özellikle parotis kitlelerinde tedavinin planlanmasına önemli katkı sağlamaktadır.⁶⁹ Özellikle malign tümörler için, bir parotis kitlesinin ameliyat öncesi sitopatolojik tanısı, cerrahi çıkarım genişliğini belirlemeye yardımcıdır; preoperatif radyoterapi ve adjuvan kemoterapi planlanmasını sağlar ve aynı zamanda prognoz hakkında hastayı bilgilendirmek için gereklidir.¹²

Tükrük bezi kitlelerinde preoperatif olası tanıyı bilmek cerraha operasyonu planlamada ve hastayı operasyona hazırlamada önemli bir avantaj sağlar. Kitle değerlendirilirken hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalığın süresi, şikayeti, klinik bulgular (fikse/mobil, sert/yumuşak kıvamlı kitle, sinir paralizi var/yok) ve USG, BT ve MRI gibi yardımcı tanı metodlarının sonuçları ve İİA bir bütün halinde değerlendirilmelidir.⁷⁰

Ancak, birçok yayınlanmış tükrük bezi İİA serileri, tanısı histopatolojik olarak teyit edilmemiş, tanı doğruluğu klinik sonuçlar temelinde belirlenmiş olguları da içermektedir.⁷¹

Çeşitli çalışmalarda tükrük bezi İİAS'nde %61-98 arasında doğruluk, %54-100 arasında duyarlılık, %85-100 arasında özgüllük, %45'e varan oranlarda yanlış negatiflik oranları rapor edilmiştir. Yanlış pozitiflik ise daha düşük oranlarda (%10) bildirilmiştir.^{24, 30, 32, 70, 72} Çalışmamızda, elde ettiğimiz istatistiksel sonuçlar da bu aralıklar içerisindedir; %90.7 doğruluk, %95.7 duyarlılık, %89.4 özgüllük oranları saptandı. Yanlış negatiflik çok düşük bir oranda (0.9) görülürken, yanlış pozitiflik üst sınıra yakındı (%7.8).

Tükrük bezi İİAS tanıları değerlendirilirken, lezyonların neoplastik veya non-neoplastik olmaları açısından duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları veren çalışmalar da vardır. **Frable MA**'nın çalışmasında, neoplazm için duyarlılık % 93.3 idi; neoplazm yokluğu için özgüllük % 99 idi. Tanı doğruluğu % 96.4 idi ve neoplazm için pozitif bir aspirasyonun öngörü

değeri % 98.3 idi.⁷³ Neoplazm varlığı/yokluğu açısından korelasyon yapıldığında, serimizde %92.6 doğruluk, %96.9 duyarlılık, %54.6 özgüllük, %94.9 PÖD, %66.7 NÖD oranları saptandı.

Dilber M ve ark. çalışmasında, İİAS'nin genel doğruluk oranı; doğumsal-gelişimsel lezyonlar için %94.3, infeksiyöz-inflamatuvar lezyonlar için %89.4 (spesifik infeksiyonlar için %93.5) ve neoplastik lezyonlar için %83.7 (malign neoplazmlar için %85.9) olarak saptandı. Malign lezyonlarda yalancı negatiflik oranı, yalancı pozitifliğe göre daha yüksek bulundu. Yine malign tümörlerde hücre tipini tanımada İİAS'nin doğruluk oranı %50 olarak saptandı. Aynı çalışmada, İİAS'nde hücre tipi doğru bilinen benign lezyonların büyük bir bölümünün (%71) pleomorfik adenom, malign lezyonların ise lenfoma (%41) veya yassı epitel hücreli karsinom (%38) olduğu belirlendi.¹¹

Zurrida'nın çalışmasında 246 olgu içinde, benign tümörlerin % 91.9'u, malign tümörlerin % 61.1'i İİA ile doğru teşhis edilmiştir. Duyarlılık, özgüllük, PÖD ve NÖD, doğruluk sırasıyla %62, %100, %100, %90.4, %87'dir.⁷¹ Çalışmamızda daha yüksek bir duyarlılık (%95.7) ancak daha düşük bir pozitif öngörü (%71.1) değeri saptandı. Bunda daha çok kuşkulu grubunun etkisi düşünüldü.

Primer malign tükrük bezi tümörlerinin spesifik ayırıcı tanısı önemli bir tanı zorluğudur. Tükrük bezi duktal karsinomlu ve pleomorfik adenomdan gelişmiş karsinomlu olgular haricinde, kalan histolojik tiplerin tanıları düşük doğruluk oranlarıyla konulmuştur.⁷¹

Yanlış negatif olgu oranımız %0.9 olarak belirlenmiştir. Bu oran farklı çalışmalarda %0-26 arasında bildirilirken, İİAS yönteminde malign lezyonlarda yanlış negatiflik oranının, yanlış pozitiflik oranına göre daha yüksek olduğu da belirtilmektedir.^{70, 74}

Dilber M. çalışmasında, İİAS sonucu yetersiz olarak raporlanan ve sonradan kalıcı biyopsi sonucuna ulaşılan olguların %63'ünde neoplazm ve bunların da %41'inde malign tümör saptanması, İİAS sonucu yetersiz

raporlanan olgularda eğer klinik kuşku devam ediyorsa, İİAS'nin tekrarlanması gerekliliğini göstermektedir.¹¹ Çalışmamızda da tanısal yeterlilikte bulunmayan toplam 16 tükruk bezi İİAS olgusunun 11'inde (%68.8) neoplastik lezyon saptandı. Bunlardan 7 tanesi (%63.6) malign tümör tanısı aldı. Sitopatolojik tanısal nitelik ve yeterlilikte bulunmayan olgulardan yarıya yakınının (%43.8) malign histopatolojik tanıyla sonuçlanması, tekrar ve yeterli örneklemenin önemini ortaya koymuştur. Bu nedenle, İİAS sonucu tanısal olmayan olgularda, hatta sadece bu olgularda değil, İİAS sonucu klinikle uyumlu olmayan olgularda da İİAS'nin tekrarlanması gerektiği kanısındayız. İİAS örnekleri tanısal nitelik ve yeterlilikte olmayan olgularda, işlemi yapan klinisyen/cerrah ile değerlendirmeyi yapacak olan patoloğun işbirliği ile ve mümkünse görüntüleme eşliğinde İİAS alınması ve hasta başında yeterlilik kontrolü yapılması önerilmektedir.¹¹

Yanlış sonuçların en önemli nedeni olarak, tükruk bezinin benign ve malign lezyonlarında kistik dejenerasyon olayının çok yüksek olması gösterilmektedir.⁷⁵ Kronik sialadenitlerde skuamöz metaplazi gösteren hücreler de, yanlış pozitif tanısına neden olabilir.⁵⁹

İİAS tanısını zorlaştıran, histopatolojik kesitlerde değişkenlik sergileyen birkaç tükruk bezi tümörü vardır. Bu alanda deneyimli cerrahi patoloğlar, diğer neoplazmlardan pleomorfik adenomu ayırdetmenin farkındadır. Pleomorfik adenomun myoepitelyalden zengin, predominant bazal hücreli ve plazmasitoid subtipleri, sırasıyla, mezenkimal tümörleri, diğer tükruk bezi neoplazmlarını (adenoid kistik karsinom ve düşük dereceli polimorföz adenokarsinom) ve hematopoietik ya da rabdoid proliferasyonları taklit yeteneğine sahiptir.¹⁵

Tükruk bezi tümörlerinde en sık görülen benign tümör pleomorfik adenomdur (PA) ve çoğunluğu parotis bezine yerleşir.^{70, 72} Bizim serimizde de en büyük tümör grubunu, pleomorfik adenom (n = 97) oluşturmaktadır. Pekçok çalışmada tükruk bezi tümörleri içerisinde, en yüksek duyarlılıkta

tanı verilen tümörün de pleomorfik adenom (PA) olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda da İİAS ile, 97 PA olgusunun 86'sına (%88.7) doğru tanı konmuştur. Bunda en sık benign tükrük bezi tümörü olan pleomorfik adenom ile ilgili hepimizin belli ölçüde deneyim kazanmış olmasının etkili olduğu düşüncesindeyiz.²⁴

Pleomorfik adenom, sitopatolojik olarak müsin salgılayan goblet hücreleri, onkositik değişiklik ve skuamöz veya sebasöz diferansiyasyon gibi epitelyal hücre çeşitlilikleri ile, epitel ve kondromiksoid stroma arasındaki orana bağlı olarak çeşitli paternler gösterebilir. Stroma, adenoid kistik karsinomda (AKK) görülenlere benzer şekilde hyalin yapılar oluşturabilir.³⁴ Hücrel atipi, kistik dönüşüm ve AKK'a benzeyen silindirik patern, PA'da görülen en sık sitolojik varyasyonlardır ve hataların çoğunluğundan sorumludur.^{76,77}

Sitopatolojik olarak AKK'u PA'dan ayırdetmek genellikle kolay değildir. AKK'un neoplastik hücreleri az sitoplazma, küçük ve hiperkromatik çekirdeğe sahiptir ve stroma, fibriler ve belirsiz kenarlı stroması olan PA'daki ile karşılaştırıldığında, çok homojen, yuvarlak ve globülerdir. Ancak Papanicolaou boyası ile sferik hyalin bazal membran globüller ve hyalin materyal açık yeşil, yarı saydam ve neredeyse görünmez olabilir ve bu yüzden de gözden kaçabilir.⁷⁸ Çalışmamızda da yaymaları sadece PAP ile boyanmış 2 olguda, ayırıcı tanının, kondromiksoid matriksin yeterli değerlendirilememesine bağlı olarak, yapılamadığı görüldü.

Hyalin globül benzeri yapılar, dermal ekrin silindrom, derinin bazal hücreli karsinomu, baş-boyun bazaloid skuamöz hücreli karsinomu gibi tükrük bezi dışı tümörlerde de bazen görülebilir.⁷⁹

Büyük serilerde, İİA ile adenoid kistik karsinoma % 84.1 doğru tanı verildiğini veya kuşku bulduğunu göstermektedir. Ancak,% 13.7'sine benign tümör tanısı konmuştur.⁷⁹ Serimizde en sıklıkla gördüğümüz malign tümör olan 17 AKK'un 16'sı (%94.1) doğru tanı almıştır. Kalan 1 olgunun ise İİAS örneği tanısal nitelik ve yeterlilikte değildir.

Lezyon boyunca üniform histomorfoloji gösteren tükrük bezi tümörlerinin İİAS'nin güvenilir ve değerli bir teknik olduğu kanıtlanmıştır. Bu lezyonlar adenoid kistik karsinom, asinik hücreli karsinom, hemanjiomun hücresel formları ve metastatik melanomlardır. Tersine, çeşitli histolojik patern ve hücre tipleri olan neoplazmları, İİAS ile örnekleme yanlış tanı nedeni olabilir.¹⁵

Mukoepidermoid karsinomlar (MEK), en zor tanınan ve en sık yanlış negatiflik nedeni olan lezyonlardır. Sıklıkla kistik olduklarından, aspirasyon materyali genellikle kist sıvısı içerir. **Cohen ve ark.** 34 MEK'da sitopatolojik kriterleri saptamak için yaptıkları çalışmada, epitelyal hücre grupları, müsün içeren hücre grupları ve myoepitelyal hücrelerden köken aldığı kabul edilen intermediyer hücrelerin görülmesinin tanı doğruluğunu %97-100 dolayına yükselttiğini bildirmişlerdir.^{59, 70}

Düşük dereceli MEK'un İİAS materyalinde, müsünöz bir zeminde dağılmış, hafif derecede atipiye sahip kolumnar epitel hücreleri, küçük poligonal intermediyer hücreler ve skuamöz epitel hücreleri izlenebilir. Ancak İİAS materyallerinde skuamöz epitel hücreleri genellikle çok az sayıdadır ve varlığı tanıda yardımcı bir bulgudur. Yüksek dereceli MEK ise oldukça atipik epitel hücreleri içermesine rağmen, skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomdan ayırdedilmesi zor olabilir. Tükrük bezi tümörlerinin heterojen doğasından dolayı, kitlenin farklı bölgelerinden aspirasyon yapılması, yetersiz ve lezyonu tam olarak temsil etmeyen hücre örneklenmesi olasılığını azaltabilir.^{12, 74}

Düşük dereceli MEK, non-neoplastik kistik lezyonlar ile karışabilir. Neoplastik olmayan kist örnekleri lenfoepitelyal kist, retansiyon kisti ve mukoseldir.¹² Düşük dereceli tümörlerin aspirasyonları yoğun debris, bol vakuolize sitoplazmalı hücreler ile arka planda mukoid materyal içerir. Küçük koyu çekirdek ve az sitoplazmalı bazı intermediyer hücreler de mevcuttur; ancak skuamöz hücreler genellikle seyrek ve belirgin malignite kriteri taşımazlar.¹²

Warthin tümörü (WT), fokal nekroz, skuamöz ve muköz metaplazi, fibrozis, akut ve kronik inflamasyon gösterebilir. Kirli arka plan ile metaplastik skuamöz epitel hücreleri, metastatik skuamöz hücreli karsinom olasılığını yükseltir. Müsinöz veya skuamöz metaplastik hücreler yanı sıra kistik yapı ile, düşük dereceli MEK'dan ayırdetmek zor olabilir. Onkositik hücreler tanınmaz ise WT'de non-Hodgkin lenfoma gibi yanlış tanıya neden olabilir.³⁴

Diğer önemli tanı problemi ise kistik tümörlerle ilgilidir. Major tükrük bezleri aspirasyonlarında en sık görülen kistik lezyonlardan ikisi WT ve MEK'dur.⁷⁸ Tükrük bezinin benign ve malign lezyonlarında, kistik dejenerasyon oranı çok yüksek olduğundan, kist sıvısı gelen aspirasyonlardan sonra, rezidü kitle mutlaka tekrar aspire edilmelidir. İyi diferansiye bir epidermoid karsinom, bir epidermal inklüzyon veya brankial kist ile karışabilir. WT'ndeki onkositler, özellikle tek tek ve dejenere oldukları zaman malign skuamöz hücre sanılabilirler.⁵⁹ Nitekim, serimizde yer alan 3 WT olgusunda bu tuzağa düşülmüştür.

WT en sık kistik neoplazmdır ama PA, kistadenom, mukoepidermoid karsinom ve asinik hücreli karsinom da kistik olabilir. Ancak bazen, rejeneratif duktal epitelyal hücreler onkositik değişime uğrayabilir ve arka planda inflamatuvar hücreler (makrofajlar, lenfositler ve nötrofiller) ile lezyon yanlışlıkla WT olarak yorumlanabilir.⁶⁰

Elagöz S. ve ark.'lerinin çalışmalarına göre benign ve malign lezyonların doğruluk oranları %91 ve %78'dir. Benign ve malign lezyonlar için duyarlılık ve özgüllük ise sırasıyla %72 ve %100'dür. Tüm neoplastik ve non-neoplastik lezyonlar için duyarlılık %84, özgüllük ise %92'dir.⁷⁸ Çalışmamızda neoplastik ve non-neoplastik lezyonlar için duyarlılık %96.9'dur. Ancak, özgüllük değeri oldukça düşüktür.

Elagöz S. ve ark. yanlış negatif tanı oranlarını %26 olarak yayınlamıştır. En yüksek yanlış negatiflik oranı (%33) Warthin tümörü (WT) olgularında görülmüştür. Tanı doğruluk oranı PA ve WT için sırasıyla %86 ve

%47'dir.⁷⁸ Serimizde bulunan 97 PA olgusunun 86'sına (%88.7) ve 40 WT olgusunun 35'ine (%87.5) doğru tanı verilmiştir.

Serimizde sitopatolojik olarak benign-nonneoplastik lezyon olarak değerlendirilen olguların üçte birinin histopatolojik değerlendirme sonrasında neoplastik olduğu anlaşılmaktadır.

'Kuşkulu' grubunda değerlendirilen olguların histopatolojik inceleme sonrası %50'sinin malign, %50'sinin ise benign sonuçlandığı belirtilmektedir.⁸⁰ Çalışmamızda, sitopatolojik değerlendirmede 'kuşkulu' bulunan 21 olgunun, histopatolojik inceleme sonrası 6'sında (%28.6) malign tümör tanısı konmuştur. Diğer taraftan İİAS kuşkulu olgulardan 13'ü (%61.9) benign tümör tanısı almıştır.

Tükürük bezlerinin primer malign lenfomaları, tüm tümörlerin %2'sini ya da major tükrük bezlerinin tüm primer malign tümörlerinin %11'ini oluşturmaktadır. Çoğunlukla non-Hodgkin lenfoma ile karşılaşılır.³⁵ Serimizde, tümü NHL olan, 5 olgu (%9.3) bulunmaktadır.

Neoplastik olmayan lezyonlardan nekrotizan sialometaplazi de, yanlış pozitif değerlendirilebilir. Nekrotik materyal, kistik skuamöz karsinom hücrelerini andıran, piknotik içsi çekirdekli dejenere skuamöz epitel hücreleri içerir ve bu metaplastik skuamöz epitel hücreleri, hafif reaktif atipi gösterir.¹

Kronik sialadenit fokal olarak bir bezi tutabilir ve klinik olarak neoplazm kuşkusu veren sert nodül şeklinde görülebilir. Böyle 'psödötümör'ler submandibuler bezde (Küttner tümörü) en yaygın görülür ve bunlar tıkanıklık sonucu meydana gelebilir ya da bir immün hastalık olan 'IgG4 hastalığı' olan olgularda görülen bir bulgu olarak karşımıza çıkabilir.^{1, 82, 82, 83} Serimizde bulunan 1 nekrotizan sialometaplazi olgusu ve 1 Küttner tümörü de kuşkulu olarak değerlendirilmiştir.

Nekrotizan sialometaplazi gibi bazı benign durumlarda, Warthin tümöründe, skuamöz metaplazili pleomorfik adenomda, atipik metaplastik ve dejenere skuamöz epitel hücreleri, bazen yanlışlıkla iyi diferansiye

skuamöz hücreli karsinom tanısı alabilir. Çoklu örnekleme ve klinik korelasyon önemlidir.¹ Serimizde de bu tuzaklara düşülmüş, yanlış pozitif olgu örnekleri bulunmaktadır.

Normal ya da normale yakın tükrük bezlerinden olan yaymalar hücreden fakirdir ve yoğun kan elemanları içerir. Bazen asiner hücreler ve doku fragmanları şaşırtıcı şekilde çok sayıda görülür ve neoplazm kuşkusunu uyandırır (iyi diferansiye asinik hücreli karsinom).^{1,84} Benzer bir olguda, serimizde de asinik hücreli karsinomdan kuşulanılmıştır.

Farklı serilerde oranların düşük çıkması, İİA uygulayan kişilerin farklılığı ve deneyimlerinin azlığı ile ilişkili olabilir. İİA'nun etkinliğini artırmada; biyopsiyi alan kişinin deneyimi, görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ve örnek yeterliliğinin işlem sırasında değerlendirilmesi de çok önemlidir.⁵⁸

Tükrük bezi kitlelerinde İİAS'nin tanı doğruluğunun ameliyat sırasında alınan (frozen) biyopsilerle eşit olduğu da belirtilmiştir.^{65, 85, 86, 87} Yüksek operasyon riski olan hastalar da İİAS'nde elde edilen bilgilerden yarar görebilir. İİAS tükrük bezi yerleşimli bir lezyon hakkında yararlı preoperatif bilgiler sağlar ve hasta yönetimi için klinisyene yardım eder. Ayrıca yeterli / yoğun dikkat ile çalışılması ve sitopatolojinin sınırlarının bilinmesi, tükrük bezi İİAS materyalini değerlendirmede, tanı karmaşasına yol açabilecek çok sık veya nadir tümörler olduğundan, doğru tanı elde etmek için gereklidir.⁶⁰

Ekip olarak çalışılmasındaki (klinisyen, patolog, radyolog) eksiklikten, İİA örneğinin hep farklı ve çoğunluğu tecrübesi az kişilerce alınmasından ve görüntüleme yöntemlerinden yeterince faydalanılmamasından kaynaklanan sınırlamalar da, olası başarıyı düşürmektedir.⁵⁸

Yukarıdaki olgularda bizim düşüğümüz tuzaklar, literatürde bu lezyonların ayırıcı tanısında ayrıntılı olarak anlatılmaktadır. MEK tanısının tükrük bezi İİAS'nde en zor tanı olduğu, skuamöz hücrelerin pek çok lezyonda ayırıcı tanıyı güçleştirdiği, kistik lezyonların da yine hatalı değerlendirmelere yol açtığı vurgulanmaktadır. İİA yapılan kitlenin klinik

ve mümkünse radyolojik özelliklerinin iyi bilinmesi ve örneklemenin farklı açılardan yapılıp, sitopatolojik değerlendirmenin olası tuzaklar her olguda tekrar hatırlanarak yapılması, yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçları azaltacaktır.²⁷

İİA'nun doğru ve usulüne uygun şekilde alınması, yaymaların değerlendirmeye uygun fiksasyon ve boyama yöntemi ile hazırlanması ve değerlendirmenin bu konularda deneyimli bir patolog tarafından yapılması da tanı doğruluğunu etkileyen en önemli unsurlardandır. İİAS'de tanı doğruluğunun artırılması, yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçların oranının düşürülmesinde, hastanın klinik, radyolojik ve laboratuvar sonuçlarıyla bir bütün olarak değerlendirilmesi, klinisyen ve patoloğun konuyla ilgili bilgi ve deneyimlerini paylaşarak, uyum içinde çalışıyor olması da önemli unsurlardır. İİA'nun doğru odaktan alınmasının önemi yadsınamaz. Patolojik odak, bezde homojen yerleşmeyebilir; mikrodaklar halinde olabilir; İİA lezyonun periferinden alınabilir. Bu nedenle aspirasyon örneklerinin farklı odaklardan çok sayıda alınması, gerektiğinde USG eşliğinde tekrarı doğru tanı şansını artıracaktır. Aksi yönde başka bulgu varsa, İİA sonucunun benign olması, malignite yönündeki kuşkuyu ortadan kaldırmada yeterli değildir.⁷⁰

Sonuç olarak, kurumumuzda, tükürük bezi lezyonlarının tanısında İİAS'nin, sınırları ve tuzakları ile birlikte, başarıyla kullanıldığı belirlendi.

5.3. Baş-Boyun Lenf Nodları İİAS Olguları:

Servikal lenf noduna, metastatik hastalık araştırılması için yapılan İİAS, en sık görülen klinik nedendir. Baş-boyun kanserli hastaların %30'unda, ilk klinik ziyarette servikal lenfadenopatiler vardır.¹⁸

Sınırları ve zorluklarına rağmen İİAS, servikal lenfadenopati olgularının araştırılması için hala ilk sıradaki metod olarak düşünülmektedir. Ortalama

tanısal duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değeri sırasıyla %90.9, %67.2, %82.6 ve %81.3'dür. Ortalama uyumsuzluk oranı %17.8 (28/157) iken, tanısal doğruluk %82.2 (129/157)'dir.⁴³ Öte yandan daha düşük özgüllük ve NÖD bildiren çalışmalar da vardır. **Ensani**, malign ve benign lezyonlar için sadece sitopatolojik inceleme ile duyarlılık, özgüllük, PÖD ve NÖD sırasıyla %77.3, %33.3, %100, ve %50 olarak belirlemiştir.^{46, 48} Çalışmamızda, özgüllük (%43.6) ve NÖD (%66.7) değerleri düşüktür. Bu oranlara benign histopatolojik tanı alan lenf nodlarında, kuşkulu sitopatolojik tanı olguların çokluğu, olumsuz etki etmiştir.

Metastatik hastalıklara yapılan İİAS için, duyarlılığın %83'den %97'e değiştiği çalışmalar vardır. Benzer şekilde metastatik hastalık için İİAS'nin tanı özgüllüğü %91 ile %100 arasındadır. Servikal lenf noduna en sık metastatik tümör, yassı epitel hücreli karsinom, nazofaringeal karsinom, tiroidin papiller karsinomu ve malign melanomdur. Daha az sıklıkla da primer akciğer metastazları görülebilir. Serimizde lenf nodunda metastatik tümör tanı 70 olgunun, 30'u (%42.9) SHK, 14'ü (%20.0) adenokarsinom, 10'u (%14.3) papiller tiroid karsinomu, 7'si (%10.0) indifferansiye karsinom, 9'u (%12.9) çeşitli tiplerde metastatik malign tümörlerden oluşmaktaydı.

Malign süreç ile bağlantılı olarak servikal adenopati olasılığı, hasta yaşı ile birlikte artar. 40 yaşından sonra, skuamöz hücreli karsinom (SHK) primer tanı olur ve 60 yaşından sonra, skuamöz hücreli karsinom ayırıcı tanıdaki en önemli durumdur. Çalışmamızda da SHK tanısı alan olguların biri hariç hepsi, 40 yaşın üzerindeydi. Aynı hastaların yaş ortalamaları ise 69.9 yıl olarak hesaplandı.

Lenf nodu aspirasyonlarında, doğru tanı oranı en yüksek olan olgular metastatik tümörlerdir. Servikal bölgedeki metastazlarda epidermoid karsinom, supraklaviküler metastazlarda ise akciğer veya GİS'e ait malignitelerin yoğunluğu dikkati çekmektedir.⁵⁹

Supraklavikuler bölgeden yapılan İİAS'larının çoğunlukla (%85) malign olduğu bildirilmiştir.⁸⁸ **Ellison E.** da çalışmasında supraklavikuler bölgelerden alınan tüm aspiratların %55'inin malign olduğunu göstermiştir. Malignitelerin yüzde 15'i lenfomatözdür. Metastatik tümörlerin çoğu baş-boyundan çok, meme ve akciğerden kaynaklanmaktadır.⁸⁹

Çoğu araştırmacı, İİAS ve akım sitometri (ASİ)'nin kombinasyonunun çoğu lenfoma olgusunda kesin tanı ve sınıflandırmayı sağlayabileceğini düşünmektedir. **Ensani**'nin çalışmasında, kombine İİAS/ASİ kullanarak malign lezyonların %72.7'sine ve benign olanların %83.3'üne doğru tanı konmuştur.⁴⁶ Meda BA'nın çalışmasında da ASİ ile başarının arttığı gösterilmiştir.⁹⁰ ASİ kullanıldığında, duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değeri sırasıyla %73.9, %83.3, %94.4, ve %45.5 idi. Bu da malign lezyonları benign olanlardan ayırdetmede, ASİ'nin özellikle yüksek özgüllük sağladığını göstermektedir.⁴⁶ Çalışmamızda, ASİ katkısı olmadan, iyi bir duyarlılık (%92.9) ve NÖD (%66.7) elde edilmiştir. Klinik ve sitopatolojik bulguların, malignite açısından tereddüt yarattığı lenf nodu İİAS olgularını 'kuşkulu / atipik lenfoproliferatif lezyon' olarak rapor edip, eksizyonel biyopsi ile histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme öneriyoruz. Böylece, lenf nodu İİAS'ni tarama testi olarak kullanma önerisine katılıyoruz. Çalışmamızda "kuşkulu" rapor edilen 115 lenf nodu İİAS olgusunun 86'sında (%74.8) histopatolojik inceleme sonucunda malignite saptandı. Bunların 71'i lenfoma ve 15'i metastatik tümör olgularıydı.

Yanlış negatif tanılarının nedenleri, **Ensani** tarafından: metastatik ve lenfoma olgularının bazılarında lenf nodunun kısmen tutulumuyla ilişkili örnekleme hatası ve; Hodgkin lenfomada poliklonal ve reaktif hücrelerin fazla miktarları arasında yer alan düşük sayıda Reed-Sternberg hücreleri (<%1) ve diğer tümör hücrelerinin belirlenmesindeki zorluğa bağlanmıştır. Zira, AS değerlendirme bu olgularda sadece poliklonal hücre

popülasyonlarını gösterir. Yine bir lenf nodunda benign ve malign lezyonların birarada bulunması da yanlış negatif tanı nedenlerindedir.⁴⁶

Servikal lenfadenopati olgularında İİAS, metastatik karsinom ve nüks lenfoma tanısı için kabul edilen yöntem olmakla birlikte, lenfomanın başlangıç tanısı için İİAS'nin değeri tartışmalıdır.^{9, 50, 90}

20 HL ve 54 NHL olgusu içeren çalışmalarında, **Spieler ve Schmidt** İİAS ile HL'ların sadece %60'ına, buna karşılık NHL'ların %80'ine tanı koyabilmişlerdir.⁹¹

89 Hodgkin lenfoma olgusuyla yapılan bir çalışmada, **Chhieng ve ark.**nin orijinal sitopatolojik tanıları HL için sadece %48.3 iken, kalan olgulara kuşkulu HL (%12.4), atipik lenfoproliferatif süreç (%10.1), HL dışında malignite pozitif (%3.4), benign / reaktif süreç (%14.6) ve tanımlanamayan sitoloji (%11.2) tanıları konmuştur.⁹²

Serimizde, NHL olgularının %88.1, (67/76) ve HL olgularının da %88.8 (24/27)'ine sitomorfolojik inceleme ile malign / kuşkulu tanıları konmuştur. Çalışmamızda, servikal lenf nodu olgularında, yüksek özgüllük oranlarına ulaşılammıştır. Bu durumda, sadece sitomorfolojik değerlendirme ile verilen tanılarda, yüksek hata oranları beklenen bir sonuçtur.

Das DK başlangıç sitopatolojik inceleme doğruluğunu Hodgkin lenfoma için %91.8 ve HL alt tip sınıflandırmasında ise %58.1 bulmuştur. Sitopatolojik alttıplendirmede en çok zorlandıkları olgular, nodüler sklerozan Hodgkin lenfomalı olgular olmuştur.⁹³

Jogai S.'nin çalışmasında, analiz edilen çeşitli sitopatolojik özelliklerden, fibroblastlar arasında çeşitli laküner tipte hücrelerin bulunması ve kollajen materyal bulunması, nodüler sklerozan varyantının tanısında önemli noktalar olmuştur. Belirli sitopatolojik özellikler nodüler sklerozan varyantının tanısına yardımcı olabilse de, İİAS'nin primer rolü, Hodgkin lenfoma tanısının konması ve ileri sınıflama için histopatolojik incelemenin önerilmesidir.⁹⁴

Das DK bir başka çalışmasında, HL ve ABHL ve THZBHL gibi bazı NHL alt tiplerinin morfolojik özelliklerine dayanarak, olguların bir kısmında ek çalışmalarla dahi, ayrılmasındaki zorlukların altını çizmektedir.⁹¹ Çalışmamızda da, bu gruptaki bazı olguların yanlış negatif değerlendirildiği görülmektedir.

Arka planda T-hücre ve/veya histiositlerle beraber sadece birkaç neoplastik B-hücresinin varlığıyla karakterize olan T-hücreden zengin B-hücreli lenfoma (THZBHL), diffüz büyük B-hücreli lenfomanın nadir bir tipini temsil eder. THZBHL ve nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL) ayrımı, tamamen farklı bir seyir gösterdikleri (THZBHL'da agresif seyre karşı NLPHL'de agresif olmayan) ve farklı tedavi gerektirdikleri için klinik olarak önemlidir. THZBHL'nin İİA sitolojisi ile kesin tanısını koymak, beraberinde immün akım sitometri ve hücre bloğu immünohistokimya (İHK) tekniği kullanılsa bile, genellikle zordur. **Das DK ve ark.**, İİA sonrası ilk sitolojik tanısı THZBHL olarak değerlendirilen, ancak histopatolojik tanısı HL olan 9 vaka yayınlamışlardır.^{95,96}

HL alışılmadık şekilde bir infeksiyöz etiyolojiye benzeyen klinik ve sitopatolojik özellikler gösterebilir. Reaktif lenfoid hiperplazi gibi benign durumlar, gerçek HRS hücreleri ile karıştırılması muhtemel HRS benzeri hücrelere sahip olabilir. Supuratif arka plan, gerçek nadir HRS hücrelerinin yanlış yorumlanmasına, reaktif immünoblastlar, histiositler veya fibroblastlar ile karıştırılmasına neden olabilir. Abse oluşturmuş supuratif lezyonların ayırıcı tanısına NSKHL da dahil edilmelidir.⁹⁷

Ayrıca HL ile periferik T-hücreli lenfomanın ayırıcı tanısında da güçlüklerle karşılaşıldığı belirtilmektedir.⁵⁹

Hodgkin lenfoma'nın (HL) İİA tanısı, yaymalarda uygun bir reaktif hücresel komponentli arka plan ile Reed-Sternberg ve Hodgkin (R-S ve H) hücrelerinin gösterilmesi ile konur. Hodgkin lenfomanın, sitopatolojik tanısının daha kolay; bir yandan küçük yuvarlak hücreli tümörlere, diğer yandan reaktif hiperplaziye benzeyebilen NHL'den daha az tartışmalı

olduğuna yaygın olarak inanılır. Ancak, RS-benzeri hücreler, belirli non-Hodgkin lenfoma (NHL) alt tipleri, metastatik melanom, metastatik karsinom ve lenf nodunun reaktif hiperplazisinde de görülebilir.⁹¹

Klasik Hodgkin ve Reed-Sternberg (HRS) hücreleri nadir ise veya yoksa, Hodgkin lenfomanın tanısı zorlaşabilir. Aslında malign lenfomalarda İİA'nun yanlış negatifliğinin çoğundan HL sorumludur. Nodüler sklerozan klasik Hodgkin lenfoma (NSKHL) tanısı, özellikle HL'nin bu varyantı ile karakterize belirgin lenf nodu fibrozunun bir sonucu olarak, hiposelüler yaymalardan ötürü her zaman zorlu olmuştur. Ancak NSKHL'nin infeksiyöz supuratif lenfadenit ile karışmasına neden olabilecek, fazlaca supurasyonlu sitomorfolojiye sahip olabileceğini vurgulayan sitopatoloji literatürü de bulunmaktadır. Nadir HRS hücrelerini tanımak ve bunları benzer görünen immünoblastlar, histiositler ve fibroblastlar gibi reaktif taklitçilerinden ayırdedebilmek için dikkatli bir mikroskopik inceleme yapmak zorunludur.⁹⁷

Granümatöz lenfadenitin İİAS ile tanı alma oranı %77 civarındadır.⁹⁸ Bizim sermizde de granümatöz lenfadenit olgularının %70.8'i (17/25) spesifik tanı almıştır. 1 olguda örnek tanı için yetersizdir.

El Hag ve ark. çalışmalarında histopatolojik olarak granümatöz lenfadenit tanısı alan olguların; sitopatolojide Hodgkin lenfoma olarak yanlış tanımlandığını belirtmişlerdir.⁹ Çalışmamızda da, granümatöz lenfadenit tanılı olguların (n=25) 7 tanesi, İİAS'de 'kuşkulu lenfoproliferatif lezyon' olarak değerlendirilmiştir.

Epiteloid hücre kümeleri, bazen malign lenfomada, özellikle HL ve periferik T-hücreli (Lennert) lenfomada görülür. Florid granümatöz reaksiyon bazen non-Hodgkin lenfomada da (örnek olarak, Burkitt ve lenfoplazmatik lenfomada) görülebilir. Aynı zamanda belirgin granümatöz reaksiyon altta yatan metastatik karsinomun gözden kaçmasına da neden olabilir.¹

Baş-boyun lenf nodlarında yalancı negatiflik oranı ise, Hodgkin lenfoma olgularında, Hodgkin dışı lenfoma ve metastatik karsinom olgularına göre daha yüksektir. Yaymalarda Reed-Sternberg hücrelerinin yokluğu, tanının bazen reaktif lenfadenit ile karıştırılmasına yol açabilmektedir.⁶⁵ Serimizde, toplam 27 HL olgusunun 2'si (%7.4) sitopatolojik incelemede tanınamamış ve yanlış negatif değerlendirilmiştir.

Hodgkin-dışı lenfomaların İİAS ile tanınması / tiplendirilmesi konusu oldukça tartışmalıdır. Özellikle son yıllarda tanımlanan ve lenfomanın klasik 'monoton' görüntüsüne aykırı düşen olgular fark edildikçe, tanı güçlüğü daha haklı görülmektedir.⁵⁹

İİA'nun nükseden lenfomanın tanısındaki değeri de çokça kabul edilmekte ve belgelendirilmektedir. Özellikle klinik aciliyet veya ulaşılamayan biyopsi bölgeleri nedeniyle eksizyonel biyopsisi tıbbi olarak mümkün olmayan hastalarda çok değerlidir. Bu koşullarda tedavinin planlanması ve başlaması için, sitopatolojik tanıya dayanmak zorunludur.⁹⁹

Enساني'nin çalışmasında, NHL olgularının %75'ine sitopatoloji ile doğru tanı konmuştur. İİAS, malign lezyonların %77.3'ünü ve benign lezyonların %33.3'ünü belirlemiş, benign lezyonların %66.7'sini belirleyememiştir. Metastatik lezyonlarda kesin tanı olguların %33.3 için yapılabilmüş ve %66.7'si reaktif olarak kaydedilmiştir.⁴⁶ Serimizde, lenf nodu İİAS olgularımızda, malign lezyonların %92.9'u (156 / 168) belirlenmiş; 12 tanesi yanlış negatiftir. Benign lezyonların ise %43.6 (24/55)'sına doğru tanı verilebilmiştir. Yüksek yanlış pozitiflik oranı (%13.9) 'kuşkulu lenfoproliferatif lezyon' şeklinde rapor edilen; kesin tanı için eksizyonel biyopsi ile histopatolojik ve İHK inceleme önerilen lenfadenopati olguların yüksekliğine bağlıdır.

Sitopatolojide de R-S ve H hücrelerinin varlığı, HL için tanısal kabul edilmiştir ve subtiplleme subjektif olarak hücrelerin değişen oranlarına göre nitelendirilmiştir. HL tanısı için Bloch %80 ve Zajicek %70 doğruluk oranları vermektedir.¹⁰⁰

Das DK tarafından, daha sonra biyopsi ile kanıtlanmış 96 HL olgusunun İİAS yaymalarında, diferansiyel hücre sayımları yapılmıştır. Reed-Sternberg hücreleri ve Hodgkin hücreleri üç büyük HL alt tipinde kesinlikle artış eğilimi göstermektedir: lenfositik predominant (LP), mikst sellüler (MS) ve lenfositten fakir (LF). Diğer taraftan lenfositler, bu alt tipler arasında azalma eğilimi göstermiştir.¹⁰⁰

Prasad tarafından, lenf nodu İİAS bulguları 1041 olguda sonraki histopatolojik tanıları ile karşılaştırılmış; tüberküloz, metastatik tümörler, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma için İİAS duyarlılığı oranları sırasıyla %83.3, %97, %30 ve %80.3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, dört anatomik bölgenin (servikal, supraklaviküler, aksiller ve inguinal) lenf nodu aspirasyonları yer almaktadır.⁴⁴

Malign neoplastik olgularımızda İİAS'nin PÖD yüksektir; yani yalancı pozitiflik olasılığı az, ama yalancı negatiflik olasılığı daha yüksektir. Lenf nodu İİAS olgularımızda NÖD %66.7'dir. İİAS sonucu malignite açısından negatif bildirilen olguların yaklaşık 1/3'ünün malign çıkma olasılığı vardır. İİAS sonucu malignite açısından negatif olgularda, eğer klinik kuşku devam ediyorsa, mutlaka araştırmaya devam edilmeli; öncelikle İİAS tekrarlanmalı ve gerekirse uygun koşullarda açık biyopsiye kadar gidilmelidir. Özellikle metastatik lenf nodlarının bazen karşımıza kistik ve/veya infekte lezyonlar şeklinde çıktığı gerçeği de göz önüne alınmalıdır. **Pisharodi** de yazısında, yassı epitel hücreli karsinomlarda İİAS'nin yalancı negatif olmasının nedenlerinden birini lezyonun kistik olması olarak göstermiştir.¹¹

Dilber M. ve ark. ile **Önder ve ark.**, hücre tipinin İİAS ile doğru bilindiği malign olgularının çoğunun yassı epitel hücreli karsinom ve lenfoma olduğunu bildirmişlerdir. Aslında, tiplendirilmeleri için sıklıkla açık biyopsi gereksinimi duyulan lenfomalar ile, tanı için başvurulacak en son yöntemin açık biyopsi olması gereken yassı epitel hücreli karsinomların, İİAS ile bu şekilde ön ayırımının yapılabilmiş olması klinisyenler için çok önemlidir.¹¹ Aynı gözlem, bu çalışmada da geçerlidir.

Sito-histopatolojik korelasyon, en iyi lenf nodundaki metastatik karsinomlarda idi (%92.9; 65 / 70). Bu durum, lenf nodundaki yabancı metastatik malign hücrelerin arka plandaki lenfoid zeminde kolayca fark edilebilir olmasındandır. Serimizde HL ve NHL doğruluk oranları sırasıyla, %88.8 (24 / 27) ve %88.1 (67 / 76) idi.

Aspirasyon sitolojisinde HL, tüberküloz lenfadenit ve reaktif hiperplazide de olduğu gibi polimorfik bir tablo gösterir. Bu nedenle, yaymada karakteristik Reed-Sternberg hücrelerinin kesin varlığının gösterilmesi, sitopatolojide HL tanısı vermeden önce zorunludur. Bazen diğer hücrelerin karışımı görülebilir ve bu gibi olgularda tanı zorlaşır. Benzer şekilde, lenfoma lenf nodunun bir kısmını içerebilir ve iğne söz konusu alandan geçmeyebilir.⁴⁴ Kısmi lenf nodu tutulumu yabancı negatif sitopatolojik raporların ana nedeni olarak gösterilmektedir.¹

Boyundaki lenf nodu kökenli lezyonlarda yetersizlik nedenleri; granüloamatöz lenfadenitte nekroz, epitelyal tümör metastazında kistik ve nekrotik değişiklikler ile fibrozisdir.⁵⁹ Çalışmamızda, örneklemeğe bağlı yetersizlik nedenleri daha ön planda gözlemlendi.

5.4. Diğer Baş-Boyun Dokuları İİAS Olguları:

Diğerleri sınıflamasına giren lezyonlar, konjenital kistler ile baş-boynun çeşitli dokularında gelişen epitelyal ve non-epitelyal tümörlerdir. Konjenital kistlerin farkedilmeleri genellikle bir sekonder infeksiyon nedeniyle veya birlikteliği ile olmaktadır. Tanı sürecinde en önemli risk, lokalizasyonu kistlerin lokalizasyonuna uyan, kistik değişikliğe ve nekroza uğramış metastatik lenf nodlarının kist sanılmasıdır.⁵⁹

Likefaksiyon nekrozlu iyi diferansiye SHK'un lenf nodu metastazı, sık, önemli ve genellikle ayırıcı tanıda zordur. Brankial kistlerin %75'i 20-40 yaş grubunda görülürken, metastatik skuamöz hücreli karsinom özellikle 40 yaş

üstü hastalarda görülmesine rağmen, 40-60 yaş grubunda ciddi bir 'örtüşme' vardır. Serimizde, brankial kist olgularının %61.3'ü 40 yaşın altında iken, SHK olgularının biri dışında hepsi 40 yaşın üzerindedir. İİA negatif olsa bile bu nedenle, özellikle 40 yaş üstü hastalarda, histopatolojik inceleme için biyopsi önerilir. SHK'da tanı zorlukları, iyi diferansiye SHK'un kistik metastazından aspire edilen, sıklıkla çekirdeksiz ya da parakeratotik tipte matür sitoplazmalı ve küçük piknotik çekirdekli skuamöz epitelyal hücrelerin sitopatolojik olarak yaygın görülmesi ve bir benign kistin inflame olup, immatür skuamöz metaplazi ve endişe verici sitolojik atipi ile sonuçlanması ile ilişkilidir. Birçok karsinom PCR ya da diğer moleküler testlerle elde edilen HPV DNA içerirler ve İİA materyalindeki pozitif bir sonuç, bu lezyonun brankial yarı kisti ya da diğer benign lezyonlardan çok, metastatik karsinom olduğunun güçlü bir kanıtıdır.¹

Kistik artıklar gibi, Waldeyer halkasından köken alan çok sayıda yassı epitel hücreli karsinom, çoğunlukla iyi diferansiyedir. Brankiyal yarı kistleri ve epidermal inklüzyon kistlerini içeren benign epitelyal kistler, bu metastatik artıklarla sitopatolojik olarak karışır. İnflame benign yassı epitelle döşeli kistlerin epitelyal bileşenleri, belirgin çekirdek atipisi gösterebilir. Kist içeriğinde sıklıkla nötrofiller, daha az miktarda da lenfositler ve histiositler hakimdir. Epitelyal bileşen, bu aspiratlarda genellikle seyrekdir. Metastatik skuamöz hücreli karsinomdan, benign lateral doğumsal kistleri sitopatolojik olarak ayırtmanın zorlukları, birçok yazar tarafından ele alınmıştır.¹⁸ **Sheahan ve ark.** başka bir çalışmada, brankial kist ön tanısı olan olguların %10-24'ünde kistik metastatik karsinom saptamışlardır.^{62, 65} Serimizde de toplam 31 brankial kist olgusunun ikisinde, yanlış pozitif tanı verilmişti. Bu olguların retrospektif değerlendirmelerinde, atipik skuamöz hücreler ve kirli zemin dikkati çekmektedir.

Burgess ve ark., 5 brankiyal yarı kisti ile 5 kistik skuamöz hücreli karsinom olgusunu kıyaslamış; skuamöz hücreli karsinomlarda, artan

çekirdek-sitoplazma oranı, çekirdek anahat düzensizliği ve nükleer hiperkromazi varken; benign kistlerde olmadığını vurgulamışlardır.¹⁰¹

Warson ve ark., inflame brankiyal kist bulgularını tanımlamışlardır. Bu olgular, iyi diferansiye karsinom için, yüksek oranda kuşkulu atipik yassı epitel hücreleri ile bol pürülan debris içermektedir.¹⁰² Kistik skuamöz hücreli karsinom inflame olduğunda, bir çok olguda hiperkromatik ve düzensiz çekirdekleri olan, daha çok sayıda atipik skuamöz hücreler içerir. Tüm lateral boyun kistlerinin yaymalarının, metastatik SHK'da bulunan bu atipik elemanlar için özenle araştırılması gerekir. Erişkin hastalarda, aspirasyon materyalinde skuamöz elemanlar içeren tüm kistleri, klinik olarak yakın takip etmek gereklidir.¹⁸

Lateral boyunun yassı epitelle döşeli kistleri göz önünde bulundurulduğunda, doğumsal bir kist ile kistik değişiklikler içeren metastatik SHK'un ayrımı kafa karışıklığına neden olup; zor ya da imkansız olabilir. Ayrıca, tüm brankiyal yarı kistleri karakteristik bir konumda bulunmamaktadır ve herhangi bir bölgede karşımıza çıkabilir. Birinci brankial yarı gelişimsel anormallikleri, dış kulak yolu etrafında ya da içinde bulunan lezyonlar şeklinde ortaya çıkabilir. Bazı skuamöz hücreli karsinomların kistik metastazlarında, İİAS yaymalarında sadece çok iyi diferansiye ve matür görünümlü skuamöz hücrelerin görülmesi gerçeği, sitopatolojik değerlendirmenin zorluklarındanndır.³⁶

Skuamöz hücreli karsinom (SHK) baş-boyun bölgesinde en sık karşılaşılan kanserdir. İİA primer, tekrarlayan ve metastatik SHK tanısında rutin olarak yapılır. SHK, İİA'larında çeşitli tanı zorlukları ve tuzaklar gösterebilir. Bunlar kistik değişiklikler, iyi diferansiye SHK ve işsi SHK, yabancı cisim dev hücreli, keratin plakları ve hayalet hücreleri görülen SHK'dur.^{1, 73} Özellikle kistik SHK'un tanı zorluklarına neden olduğu bilinmektedir. Arka planda kist içeriğini düşündüren bol histiyositler ve debris vardır, kesin malignite ile uyumlu skuamöz hücreler görülmez.

Herhangi bir nükleer atipi ve anormal keratinizasyon için dikkatli bir araştırma, yalancı negatif tanıyı önlemeye yardımcı olur.¹⁰³

İyi diferansiye SHK'un lenf nodu metastazlarının, özellikle Waldeyer halkasında ortaya çıkan, likefaksiyon tipinde dejenerasyon geçirme eğilimleri vardır. Non-keratinize SHK yaymalarında yaygın olarak bazal hücreli karsinom, pilomatriksoma, kötü diferansiye adenoid kistik karsinom ve diğer küçük hücreli tümörler ile ayırıcı tanıya gidilmesi gereken küçük bazaloid hücreler görülebilir.¹

Baş-boyun bölgesi yerleşimli ve İİAS için potansiyel bir hedef olan diğer lezyonlar, karotid cisim tümörleri, epitelyal kistler, inklüzyonlar ve boyun yumuşak doku ve kemik kökenli primer mezenkimal tümörlerdir. Baş-boyun bölgesinin yumuşak doku ve kemik tümörleri oldukça nadirdir, fakat kesinlikle tanı zorluğu oluşturmaktadır. Bu bölgede İİAS ile karakterize edilen çeşitli sarkom grupları vardır ki, bunlar pediatrik küçük yuvarlak hücreli malign tümör grubundan olan rabdomyosarkom, primitif nöroektodermal tümör (PNET) / Ewing sarkomu, olfaktör nöroblastom ve lenfomayı içerir.¹⁵

Rabdomyosarkom, genellikle embriyonel tip, çocuklarda en sık görülen malign baş-boyun tümörleri arasında yer almaktadır.¹ Serimiz içerisinde, bu gruptan birkaç münferit olgu bulunmaktadır.

Girişim esnasında ağrının duyulması, sinir traselerine yakın olunduğunu veya kitlenin natürünün sinir kılıfından kaynaklanıyor olabileceğini düşündürür.⁴

Çalışmamızda, bu grupta yer alan olgulardan, İİAS'si tanısal nitelik ve yeterlilikte olmayan 12 tanesinin, histopatolojik değerlendirme sonrası, 6'sının neoplastik (%50) ve bunların da 4'ünün malign (%66.7) olduğu saptandı. Bu nedenle yetersiz örneklenen olgularda mutlaka işlemin tekrarı ya da histopatolojik inceleme konusunda ısrarlı olunması gerektiği birkez daha görülmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

6.1. Tiroid-dışı Baş-Boyun İİAS

İİAS, baş-boyun kitlelerinin tanısında genel olarak, yüksek doğruluk, duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif öngörü değerlerine sahiptir. Yanlış tanının başlıca nedenleri olan yetersiz örnekleme ve yanlış yorumlamaya neden olabilecek tuzaklardan kaçınılabilir ise, baş-boyun bölgesine yapılan İİA, benign ve malign lezyonların tanısında başarılı bir yöntemdir.

Bizim deneyimize göre, İİAS'nin karsinom metastazları, tükürük bezi tümörleri ve baş-boynun diğer dokularının lezyonları için daha yüksek tanısal doğruluk ile güvenli ve etkin bir yöntem olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, tiroid-dışı baş-boyun İİAS olgularında uyumsuzluklar hala oluşabilir. Ancak optimal bir İİA tekniği ile uygun örnek elde etmek, yanı sıra tanı kriterlerinin titizlikle uygulanması ve klinikler arası konsültasyon bu sorunların sıklığını azaltmaya yardımcı olabilir.

6.2. Tükürük Bezi İİAS

Komplikasyon yaratmaması, kolay uygulanabilir ve ekonomik oluşu, uygulanacak cerrahi yöntemin belirlenmesine katkısı ve yüksek tanısal değeri göz önüne alınarak, tükürük bezi kitlelerinde rutin olarak İİAS uygulanmalıdır.

Tükürük bezi İİAS yaymalarının rutin olarak MGG ve PAP ile ikili boyanmasının, ayırıcı tanı kriterlerini yeterli değerlendirebilmek için gerekli olduğu kanaatindeyiz.

İİAS sonucu tanı için yetersiz bulunan veya malignite açısından negatif bildirilen olgularda, hatta sadece bu olgularda değil, İİAS sonucu klinikle uyumlu olmayan olgularda da klinik kuşku devam ediyorsa, mutlaka araştırmaya devam edilmeli ve öncelikle İİAS tekrarlanmalıdır.

6.3. Lenf Nodu İİAS

Çalışmamızda, servikal lenf nodu olgularında, düşük özgüllük ve NÖD değerleri elde edildi. Bu durumda, sadece sitomorfolojik değerlendirme ile verilen tanılarda, yüksek hata oranları beklenen bir sonuçtur.

Klinik ve sitopatolojik bulguların, malignite açısından tereddüt yarattığı lenf nodu İİAS olgularını ‘kuşkulu / atipik lenfoproliferatif lezyon’ olarak rapor edip, ‘Sitopatolojik bulgular, lenf nodunda malign tutulum açısından kuşkuludur. Kesin tanı için eksizyonel biyopsi ile histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme önerilir.’ yorumu ile eksizyonel biyopsi önerilmesinin etkin bir yaklaşım olduğu görülmektedir.

6.4. Diğer Baş-Boyun Dokuları İİAS

40 yaşın üstündeki baş-boyun İİAS olgularında, yassı epitel hücreli karsinom en önemli ayırıcı tanıdır.

7. ÖZET

TİROİD-DIŞI BAŞ-BOYUN İNCE İĞNE ASPİRASYONLARINDA SİTO-HİSTOPATOLOJİK TANILARIN KORELASYONU, UYUMSUZLUK NEDENLERİ VE TUZAKLAR (10 YILLIK KALİTE KONTROLÜ ÇALIŞMASI)

Amaç: Bu tez çalışmamızda, kurumumuzda tiroid-dışı baş-boyun kitlelerindeki İİAS deneyimimizi değerlendirmek için, 10 yıl geriye dönük, olabildiğince kapsamlı bir kalite kontrolü çalışması planladık.

Gereç - Yöntem: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ekim. 2005 ile Ekim. 2015 yılları arasında, 10 yıllık dönem boyunca değerlendirilen tiroid-dışı baş-boyun bölgesi tüm İİA'larının, sitopatoloji ve histopatoloji kayıtlarından elde edilen verilerle retrospektif döküm yapıldı.

Histopatolojik tanı ile İİAS sonuçları, kitlelerin yerleşim yerine göre üç grupta (tükrük bezleri, baş-boyun lenf nodları, diğer baş-boyun dokuları) karşılaştırılarak; her grup için İİAS'nin özgüllük, duyarlılık, pozitif öngörü (PÖD), negatif öngörü değerleri (NÖD), tanı doğruluğu hesaplandı.

Gerçek pozitif (GP), gerçek negatif (GN), yanlış pozitif (YP), yanlış negatif (YN) olgular belirlendi. Olguların sitopatolojik ve histopatolojik sonuçları karşılaştırıldığında, tanıları tutarsızlık gösteren olguların yaymaları tekrar gözden geçirildi; yanlış pozitiflik ve yanlış negatifliğin olası nedenleri araştırıldı.

Bulgular: Toplam 536 olguda İİAS'nin genel duyarlılık, özgüllük, PÖD, NÖD ve doğruluk değerleri sırasıyla %93.7, %80.2, %86.9, %82.6 ve %92.6 idi.

Tükrük bezi İİAS olgularında, benign/malign ayrımı açısından korelasyon yapıldığında serimizde %90.7 doğruluk, %95.7 duyarlılık, %89.4 özgüllük, %71.0 PÖD, %98.7 NÖD oranları saptandı.

Baş-boyun lenf nodu İİAS olgularında, benign/malign tanısında, duyarlılık %92.9, özgüllük %43.6, PÖD %83.4, NÖD %66.7 ve doğruluk %80.7 olarak bulundu.

Diğer baş-boyun dokularında İİAS'nin benign/malign ayrımındaki duyarlılığı, %94.6, özgüllüğü %90.5, tanı doğruluğu %92.8, PÖD %92.9, NÖD %92.7 olarak hesaplandı.

Sonuç: Kurumumuzda, tiroid-dışı baş-boyun İİAS deneyimimizin geneline bakıldığında, kalite kontrol ölçütlerinin uluslararası literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Tükrük bezi İİAS olgularında, en yüksek duyarlılık ve negatif öngörü değerleri gözlenmiştir.

Klinik ve sitopatolojik bulguların, malignite açısından tereddüt yarattığı lenf nodu İİAS olgularının 'kuşkulu / atipik lenfoproliferatif lezyon' olarak rapor edilip; 'Sitopatolojik bulgular, lenf nodunda malign tutulum açısından kuşkuludur. Kesin tanı için eksizyonel biyopsi ile histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme önerilir.' yorumu ile eksizyonel biyopsiye yönlendirilmesinin etkin bir yaklaşım olduğu görülmektedir.

Diğer baş-boyun dokularında, İİAS ile tanı doğruluğu, özgüllük ve PÖD'nin en iyi sonuçları elde edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: İnce iğne aspirasyonu, baş-boyun.

8. SUMMARY

FINE NEEDLE ASPIRATION OF NON-THYROIDAL HEAD AND NECK MASSES; CORRELATION OF THE CYTO-HISTOPATHOLOGICAL DIAGNOSES, CAUSES OF INCONSISTENCY AND TRAPS (QUALITY CONTROL STUDY OF 10 YEARS)

Objective: In this thesis, we planned a comprehensive quality control study of FNAC experience in our institution on non-thyroidal head and neck masses, to assess the FNAC performance.

Material - Method: Data obtained from the records of FNAC cases of non-thyroidal masses of head and neck region, having both cytopathologic and histopathologic examination within the last 10-year period, October 2005 to October 2015, in Kocaeli University Medical Faculty Pathology Department.

FNAC results were compared to the histopathological diagnoses within three groups according to the location of the masses (salivary glands, head and neck lymph nodes and other tissues of the head and neck); the sensitivity, specificity, positive predictive (PPV) and negative predictive values (NPV), diagnostic accuracy were calculated for each group.

True positive (TP), true negative (TN), false positive (FP) and false negative (FN) cases were identified. When compared with cytopathological and histopathological results, the cases showing inconsistency, false positives and false negatives were reexamined for possible causes.

Results: In 536 patients the FNAC's overall sensitivity, specificity, PPV, NPV, and accuracy values were 93.7%, 80.2%, 86.9%, 82.6% and 92.6%.

For FNAC cases of salivary glands, in terms of benign / malignant discrimination in our series, 90.7% of accuracy, 95.7% of sensitivity, 89.4% of specificity, 71.0% of PPV, 98.7% of NPV were detected.

In benign / malignant diagnosis in head and neck FNAC of lymph nodes, 92.9% sensitivity, 43.6% specificity, 83.4% PPV, 66.7% NPV, and 80.7% of accuracy were calculated.

FNAC of other head and neck tissues in benign / malignant discrimination revealed sensitivity of 94.6%, specificity of 90.5%, the diagnostic accuracy of 92.8%, PPV of 92.9%, NPV of 92.7%.

Conclusion: In our institution, when looking at the overall non-thyroidal head and neck FNAC experience, the quality control measures are in line with the international literature.

Salivary gland FNAC cases were observed to reveal the highest sensitivity and negative predictive values.

In case of clinical and cytopathological findings of ambiguity in terms of malignancy, lymph node FNAC cases have been reported as, “suspicious / atypical lymphoproliferative lesion”; followed by the comment of “Cytopathological findings are suspicious for malignant lymph node involvement. Histopathological and immunohistochemical evaluation is recommended with an excisional biopsy for the definitive diagnosis.” This appears to be an effective approach to guide the patients to excisional biopsy.

FNAC of other head and neck tissues showed the best results of diagnostic accuracy, specificity and PPV.

Key words: Fine needle aspiration, head and neck.

9. KAYNAKÇA

1. Orell SR, Sterrett GF. Fine Needle Aspiration Cytology. 5th ed. New York, Livingstone Inc, 2012; 38-118.
2. Addams-Williams J, Watkins D, Owen S, Williams N, Fielder C. Non-thyroid neck lumps: appraisal of the role of fine needle aspiration cytology. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009 Mar;266(3):411-415.
3. Akhavan-Moghadam J, Afaaghi M, Maleki AR, Saburi A. Fine needle aspiration: an atraumatic method to diagnose head and neck masses. Trauma Mon. 2013 Dec;18(3):117-121.
4. Önder T, Aktaş D, Günhan Ö, Özkaptan Y. Baş ve boyun kitlelerinde ince iğne aspirasyon biyopsisi. KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 1994; 2: 32-37.
5. Fathallah L, Tulunay OE, Feng J, Husain M, Jacobs JR, Al-Abbadi MA. Histopathologic and cytopathologic diagnostic discrepancies in head and neck region: pitfalls, causes, and preventive strategies. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 Feb;134(2):302-308.
6. Tilak V, Dhaded AV, Jain R. Fine needle aspiration cytology of head and neck masses. Indian J Pathol Microbiol. 2002 Jan;45(1):23-29.
7. Ersöz C, Gümürdülü D, Aydın Ö, Ergin M, Kayaselçuk F. Baş boyun lezyonlarında ince iğne aspirasyon sitolojisi (584 olgu içeren seri). Ank Pat Bült 1998; 15 (1): 32-34.
8. Poorey VK, Tyagi A. Accuracy of fine needle aspiration cytology in head and neck masses. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 Jun;66(2):182-186.
9. Köybaşıoğlu F, Özakkoyunlu S, Kocatürk S, Önal BÜ. Baş boyun kitlelerindeki ince iğne aspirasyon sitolojisi sonuçlarımız. KBB-Forum 2004; 3: 31-34.

- 10.** Firat P, Ersoz C, Uguz A, Onder S. Cystic lesions of the head and neck: cytohistological correlation in 63 cases. *Cytopathology*. 2007 Jun;18(3):184-190.
- 11.** Dilber M, Erişen L, Yerci Ö, Coşkun H, Basut O, Onart S, ve ark. Tiroid dışı baş-boyun kitlelerinde ince iğne aspirasyon sitolojisi sonuçlarımız: Uludağ deneyimi. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2005; 43: 86-93.
- 12.** Akbas Y, Tuna EU, Demireller A, Ozcan H, Ekinci C. Ultrasonography guided fine needle aspiration biopsy of parotid gland masses. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2004;13:15-18.
- 13.** Amedee RG, Dhurandhar NR. Fine-needle aspiration biopsy. *Laryngoscope*. 2001 Sep;111(9):1551-1557. Review.
- 14.** Carroll CM, Nazeer U, Timon CI. The accuracy of fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of head and neck masses. *Ir J Med Sci*. 1998 Jul-Sep;167(3):149-151.
- 15.** Cerilli LA, Wick MR. Fine Needle Aspiration Biopsies of the Head and Neck: The Surgical Pathologist's Perspective. *Int J Surg Pathol*. 2000 Jan;8(1):17-28.
- 16.** Karayianis SL, Francisco GJ, Schumann GB. Clinical utility of head and neck aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*. 1988;4(3):187-192. Review.
- 17.** Layfield LJ. Fine-needle aspiration of the head and neck. *Pathology (Phila)*. 1996;4(2):409-438. Review.
- 18.** Layfield LJ. Fine-needle aspiration in the diagnosis of head and neck lesions: a review and discussion of problems in differential diagnosis. *Diagn Cytopathol*. 2007 Dec;35(12):798-805. Review.
- 19.** Lieu D. Cytopathologist-performed ultrasound-guided fine-needle aspiration and core-needle biopsy: a prospective study of 500 consecutive cases. *Diagn Cytopathol*. 2008 May;36(5):317-324.

- 20.** Rajbhandari M, Dhakal P, Shrestha S, Sharma S, Shrestha S, Pokharel M, Shrestha I, Shrestha B, Makaju R. The correlation between fine needle aspiration cytology and histopathology of head and neck lesions in Kathmandu University Hospital. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2013 Oct-Dec;11(44):296-299.
- 21.** Saatian M, Badie BM, Shahriari S, Fattahi F, Rasoolinejad M. FNA diagnostic value in patients with neck masses in two teaching hospitals in Iran. *Acta Med Iran*. 2011;49(2):85-88.
- 22.** Aygenç E, Çelikkanat S, Kaymakçı ve ark. İnce iğne biyopsisinin tanısal değeri. *KBB ve BBC Dergisi* 2001; 9:93-96.
- 23.** Mukunyadzi P. Review of fine-needle aspiration cytology of salivary gland neoplasms, with emphasis on differential diagnosis. *Am J Clin Pathol*. 2002 Dec;118 Suppl: S100-15. Review.
- 24.** Kaçar Özkara S, Yıldız K. Tükrük bezi ince iğne aspirasyon sitolojisi (39 olguya sito-histopatolojik korelasyon). *Turk J Path*. 2002; 18 (3-4): 35-38.
- 25.** Stewart CJ, MacKenzie K, McGarry GW, Mowat A. Fine-needle aspiration cytology of salivary gland: a review of 341 cases. *Diagn Cytopathol* 2000; 22: 139-146.
- 26.** Barnes L, Eveson LW, Reichart P, Sidransky D. Pathology & genetics head and neck tumours, World Health Organization Classification of tumours. Lyon, 2005; 209-283.
- 27.** Boccato P, Altavilla G, Blandamura S. Fine needle aspiration biopsy of salivary gland lesions. A reappraisal of pitfalls and problems. *Acta Cytol*. 1998 Jul-Aug;42(4):888-898. PubMed PMID: 9684573.
- 28.** Fakhry N, Antonini F, Michel J, Penicaud M, Mancini J, Lagier A, Santini L, Turner F, Chrestian MA, Zanaret M, Dessi P, Giovanni A. Fine-needle aspiration cytology in the management of parotid masses: evaluation of 249 patients. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2012 Jun;129(3):131-135.

- 29.** Frable WJ, Frable MAS. Thin-needle aspiration biopsy diagnosis of head and neck tumors revisited. *Cancer* 1979; 43: 1541-1548.
- 30.** Stramandinoli RT, Sassi LM, Pedruzzi PA, Ramos GH, Oliveira BV, Ogata DC, Ioshii SO. Accuracy, sensitivity and specificity of fine needle aspiration biopsy in salivary gland tumours: a retrospective study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 Jan 1;15(1):e32-37.
- 31.** Rajwanshi A, Gupta K, Gupta N, Shukla R, Srinivasan R, Nijhawan R, Vasishta R. Fine-needle aspiration cytology of salivary glands: diagnostic pitfalls--revisited. *Diagn Cytopathol*. 2006 Aug;34(8):580-584.
- 32.** Tahoun N, Ezzat N. Diagnostic accuracy and pitfalls of preoperative fine needle aspiration cytology in salivary gland lesions. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2008 Dec;20(4):358-68.
- 33.** Koss L, Melamed M. Koss' Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases. 5th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2006, 1186-1229.
- 34.** Daneshbod Y, Daneshbod K, Khademi B. Diagnostic difficulties in the interpretation of fine needle aspirate samples in salivary lesions: diagnostic pitfalls revisited. *Acta Cytol*. 2009 Jan-Feb;53(1):53-70.
- 35.** Chhieng DC, Cangiarella JF, Cohen JM. Fine-needle aspiration cytology of lymphoproliferative lesions involving the major salivary glands. *Am J Clin Pathol*. 2000 Apr;113(4):563-571.
- 36.** Stanley MW. Selected problems in fine needle aspiration of head and neck masses. *Mod Pathol*. 2002 Mar;15(3):342-350. Review.
- 37.** Yang GC, Waisman J. Distinguishing adenoid cystic carcinoma from cylindromatous adenomas in salivary fine-needle aspirates: the cytologic clues and their ultrastructural basis. *Diagn Cytopathol*. 2006 Apr;34(4):284-288.

- 38.** Klijanienko J, Vielh P. Fine-needle sampling of salivary gland lesions I. Cytologic and histologic correlation of 412 cases of pleomorphic adenoma. *Diagn Cytopathol* 1996; 14: 195-200.
- 39.** Mooney EE, Dodd LG, Layfield LJ. Squamous cells in fine-needle aspiration biopsies of salivary gland lesions: Potential pitfalls in cytologic diagnosis. *Diagn Cytopathol* 1996; 15: 447-452.
- 40.** Klijanienko J, Vielh P. Fine-needle sampling of salivary gland lesions II. Cytologic and histologic correlation of 71 cases of Warthin's tumor (Adenolymphoma). *Diagn Cytopathol* 1997; 16: 221-225.
- 41.** Klijanienko J, Vielh P. Fine-needle sampling of salivary gland lesions IV. Review of 50 cases of mucoepidermoid carcinoma with histologic correlation. *Diagn Cytopathol* 1997; 17: 92-98.
- 42.** Rajesh NG, Prayaga AK, Sundaram C. Salivary duct carcinoma: correlation of morphologic features by fine needle aspiration cytology and histopathology. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011 Jan-Mar;54(1):37-41.
- 43.** Hafez NH, Tahoun NS. Reliability of fine needle aspiration cytology (FNAC) as a diagnostic tool in cases of cervical lymphadenopathy. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2011 Sep;23(3):105-114.
- 44.** Prasad RR, Narasimhan R, Sankaran V, Veliath AJ. Fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of superficial lymphadenopathy: an analysis of 2,418 cases. *Diagn Cytopathol.* 1996 Dec;15(5):382-6.
- 45.** Karimi-Yazdi A, Motiee-Langroudi M, Saedi B, Ensani F, Amali A, Memari F, Dabiri M, Seifmanesh H. Diagnostic value of fine-needle aspiration in head and neck lymphoma: a cross-sectional study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Jan;66(Suppl 1):277-280.
- 46.** Ensani F, Mehravaran S, Irvanlou G, Aghaipoor M, Vaeli S, Hajati E, Khorgami Z, Nasiri S. Fine-needle aspiration cytology and flow cytometric immunophenotyping in diagnosis and classification of non-

Hodgkin lymphoma in comparison to histopathology. *Diagn Cytopathol.* 2012 Apr;40(4):305-310.

47. Arabi H, Yousef N, Bandyopadhyay S, Feng J, Yoo GH, Al-Abbadi MA. Fine Needle Aspiration of Head and Neck Masses in the Operating Room: Accuracy and Potential Benefits. *Diagn Cytopathol.* 2008 Jun;36(6):369-374.

48. Zeppa P, Picardi M, Cozzolino I, Troncone G, Lucariello A, De Renzo A, Pane F, Rotoli B, Vetrani A, Palombini L. Fine-needle aspiration cytology in the follow-up of Hodgkin lymphoma. *Diagn Cytopathol.* 2008 Jul;36(7):467-472.

49. Young NA, Moriarty AT, Haja JC, Wilbur DC. Fine-needle aspiration biopsy of lymphoproliferative disorders--interpretations based on morphologic criteria alone: results from the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Nongynecologic Cytopathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2006 Dec;130(12):1766-1771.

50. Sandhaus LM. Fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of lymphoma. The next step. *Am J Clin Pathol.* 2000 May;113(5):623-627. Review. PubMed PMID:10800394.

51. Beaty MW, Geisinger KR. Hodgkin lymphoma: flow me? *Cytojournal.* 2005 Sep 8;2(1):13.

52. Svencbir V, Anic V, Siftar Z, Paro MM, Kolonic SO, Bolanca IK, Kardum-Skelin I. [Fine needle aspirate of lymph node as the analytical sample for immunophenotyping]. *Acta Med Croatica.* 2011 Sep;65 Suppl 1:81-88.

53. Schmid S, Tinguely M, Cione P, Moch H, Bode B. Flow cytometry as an accurate tool to complement fine needle aspiration cytology in the diagnosis of low grade malignant lymphomas. *Cytopathology.* 2011 Dec;22(6):397-406.

- 54.** Shetuni B, Lakey M, Kulesza P. Optimal specimen processing of fine needle aspirates of non-Hodgkin lymphoma. *Diagn Cytopathol.* 2012 Nov;40(11):984-986.
- 55.** Bibbo M, Wilbur DC. *Comprehensive Cytopathology.* 3th ed. China, Saunders Elsevier. 2008; 607-32, 671-713.
- 56.** Simsir A, Fetsch P, Stetler-Stevenson M, Abati A. Immunophenotypic analysis of non-Hodgkin's lymphomas in cytologic specimens: a correlative study of immunocytochemical and flow cytometric techniques. *Diagn Cytopathol.* 1999 May;20(5):278-84.
- 57.** Draper MR, Pflleiderer AG, Smith W. Assessment of a cytology grading system for head and neck masses. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2003 Feb;28(1):34-38.
- 58.** Çengel S, Bayraktar C, Aksoya A, Atmaca S, Akpolat İ. Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nde 2 yıllık süreçte baş boyun kitlelerinde ince iğne aspirasyon biyopsisi deneyimimiz - 50 vaka. *Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi.* 2012; 29; 131-133.
- 59.** Aydoğdu Dinç Z, Özal B. Boyun kitlelerinin tanısında ince iğne aspirasyon biyopsisinin rolü. *Türk Pat Derg.* 1995; 11-2: 326-331.
- 60.** Inançlı HM, Kanmaz MA, Ural A, Dilek GB. Fine needle aspiration biopsy: in the diagnosis of salivary gland neoplasms compared with histopathology. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Jul;65(Suppl 1):121-125.
- 61.** el Hag IA, Chiedozi LC, al Reyees FA, Kollur SM. Fine needle aspiration cytology of head and neck masses. Seven years' experience in a secondary care hospital. *Acta Cytol.* 2003 May-Jun;47(3):387-392.
- 62.** Sheahan P, Fitzgibbon J, O'Leary G, Lee G. Efficacy and pitfalls of fine needle aspiration in the diagnosis of neck masses. *Surgeon.* 2004 Jun;2(3):152-156.
- 63.** Paker IO, Kulaçoğlu S, Eruyar T, Ergül G. Fine needle aspiration cytology of head and neck masses: a cytohistopathological correlation

study with emphasis on false positives and false negatives. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2013 May-Jun; 23(3): 163-172.

64. Fulciniti F, Califano L, Zupi A, Vetrani A. Accuracy of fine needle aspiration biopsy in head and neck tumors. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997 Oct;55(10):1094-1097.

65. Demir D, Akçam MT, Karakoç Ö, Öngürü Ö, Yetişer S. Baş ve boyun kitlelerinde ince iğne aspirasyon biopsisinin tanısal değeri. *KBB-Forum* 2006; 5: 5-11.

66. Tatomirovic Z, Skuletic V, Bokun R, Trimcev J, Radic O, Cerovic S, Strbac M, Zolotarevski L, Tukic Lj, Stamatovic D, Tarabar O. Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of head and neck masses: accuracy and diagnostic problems. *J BUON.* 2009 Oct-Dec;14(4):653-659.

67. Tandon S, Shahab R, Benton JI, Ghosh SK, Sheard J, Jones TM. Fine-needle aspiration cytology in a regional head and neck cancer center: comparison with a systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2008 Sep;30(9):1246-1252.

68. Uysal İÖ, Altuntaş EE, Güler C, Tuncer E. Kliniğimizde 19 yıllık periodda takipleri yapılan boyun kitleli olguların epidemiyolojik verilerinin retrospektif analizi. *KBB-Forum* 2010; 9(2): 30-34.

69. Yılmaz I, Çağıcı CA, Caylaklı F, Akdoğan V, Özlüoğlu LN. [Utility of fine-needle aspiration biopsy in head and neck masses]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2008 Jul Aug;18(4):211-215. Turkish.

70. Tatlıpınar AU, Gökçeer T, Gerçeker M, Ertugay ÖÇ, Tuncel A, Güneş P. Major tükürük bezi kitlelerinde ince iğne aspirasyon biyopsisinin tanısal değeri. *Gazi Med J.* 2010; 21 (3): 103-106.

71. Zurrida S, Alasio L, Tradati N, Bartoli C, Chiesa F, Pilotti S. Fine-needle aspiration of parotid masses. *Cancer.* 1993 Oct 15;72(8):2306-2311. PubMed PMID:8402443.

- 72.** Ersöz C, Uguz AH, Tuncer Ü, Soylu L, Kiroglu M. Fine needle aspiration cytology of the salivary glands: a twelve years' experience. *Aegean Path J*, 2004; 1, 51–56.
- 73.** Frable MA, Frable WJ. Fine-needle aspiration biopsy of salivary glands. *Laryngoscope*. 1991 Mar;101(3):245-249. PubMed PMID: 2000011.
- 74.** Bektaş S, Barut F, Bahadır B, Çınar F, Özdamar ŞO. Fine needle aspiration cytology in salivary gland masses. *Turk J of Path*. 2008; 24 (3): 153-158.
- 75.** Edwards PC, Wasserman P. Evaluation of cystic salivary gland lesions by fine needle aspiration: an analysis of 21 cases. *Acta Cytol*. 2005 Sep-Oct;49(5):489-494.
- 76.** Viguer JM, Vicandi B, Jiménez-Heffernan JA, López-Ferrer P, Limeres MA. Fine needle aspiration cytology of pleomorphic adenoma. An analysis of 212 cases. *Acta Cytol*. 1997 May-Jun;41(3):786-794.
- 77.** Das DK, Petkar MA, Al-Mane NM, Sheikh ZA, Mallik MK, Anim JT. Role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of swellings in the salivary gland regions: a study of 712 cases. *Med Princ Pract* 2004; 13:95-106.
- 78.** Elagoz S, Gulluoglu M, Yilmazbayhan D, Ozer H, Arslan I. The value of fine-needle aspiration cytology in salivary gland lesions, 1994-2004. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2007;69:51-56.
- 79.** Klijanienko J, Vielh P. Fine-needle sampling of salivary gland lesions III. Cytologic and histologic correlation of 75 cases of adenoid cystic carcinoma : Review and experience at the Institut Curie with emphasis on cytologic pitfalls. *Diagn Cytopathol* 1997; 17: 36-41.
- 80.** Atula T, Greénman R, Laippala P, Klemi PJ. Fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of parotid gland lesions: evaluation of 438 biopsies. *Diagn Cytopathol*. 1996 Sep;15(3):185-90.

- 81.** Cheuk W, Chan JK. Kuttner tumor of the submandibular gland: fine-needle aspiration cytologic findings of seven cases. *Am J Clin Pathol.* 2002 Jan;117(1):103-108.
- 82.** Kaba S, Kojima M, Matsuda H, Sugihara S, Masawa N, Kobayashi TK, Fukuda T. Küttner's tumor of the submandibular glands: report of five cases with fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* 2006 Sep;34(9):631-635.
- 83.** Chow TL, Chan TT, Choi CY, Lam SH. Kuttner's tumour (chronic sclerosing sialadenitis) of the submandibular gland: a clinical perspective. *Hong Kong Med J.* 2008 Feb;14(1):46-49.
- 84.** Klijanienko J, Vielh P. Fine-needle sampling of salivary gland lesions V. Cytology of 22 cases of acinic cell carcinoma with histologic correlation. *Diagn Cytopathol* 1997; 17: 347-352.
- 85.** Tan LG, Khoo ML. Accuracy of fine needle aspiration cytology and frozen section histopathology for lesions of the major salivary glands. *Ann Acad Med Singapore.* 2006 Apr;35(4):242-248.
- 86.** Seethala RR, LiVolsi VA, Baloch ZW. Relative accuracy of fine-needle aspiration and frozen section in the diagnosis of lesions of the parotid gland. *Head Neck.* 2005 Mar;27(3):217-223.
- 87.** Alphs HH, Eisele DW, Westra WH. The role of fine needle aspiration in the evaluation of parotid masses. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Apr;14(2):62-66.
- 88.** Steel BL, Schwartz MR, Ramzy I. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of lymphadenopathy in 1,103 patients. Role, limitations and analysis of diagnostic pitfalls. *Acta Cytol.* 1995 Jan-Feb;39(1):76-81. PubMed PMID: 7847013.
- 89.** Ellison A, LaPuerta P, Martin SE. Supraclavicular masses: results of a series of 309 cases biopsied by fine needle aspiration. *Head Neck.* 1999 May;21(3):239-246.

- 90.** Meda BA, Buss DH, Woodruff RD, Cappellari JO, Rainer RO, Powell BL, Geisinger KR. Diagnosis and subclassification of primary and recurrent lymphoma. The usefulness and limitations of combined fine-needle aspiration cytomorphology and flow cytometry. *Am J Clin Pathol.* 2000 May;113(5):688-99.
- 91.** Das DK, Francis IM, Sharma PN, Sathar SA, John B, George SS, Mallik MK, Sheikh ZA, Haji BE, Pathan SK, Madda JP, Mirza K, Ahmed MS, Junaid TA. Hodgkin's lymphoma: diagnostic difficulties in fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* 2009 Aug;37(8):564-573.
- 92.** Chhieng DC, Cangiarella JF, Symmans WF, Cohen JM. Fine-needle aspiration cytology of Hodgkin disease: a study of 89 cases with emphasis on false-negative cases. *Cancer.* 2001 Feb 25;93(1):52-59.
- 93.** Das DK, Gupta SK, Datta BN, Sharma SC. Fine needle aspiration cytodiagnosis of Hodgkin's disease and its subtypes. I. Scope and limitations. *Acta Cytol.* 1990 May-Jun;34(3):329-336. PubMed PMID: 2343687.
- 94.** Jogai S, Dey P, Al Jassar A, Amanguno HG, Adesina AO. Role of fine needle aspiration cytology in nodular sclerosis variant of Hodgkin's lymphoma. *Acta Cytol.* 2006 Sep-Oct;50(5):507-512.
- 95.** Das DK, Pathan SK, Mothaffer FJ, John B, Mallik MK, Sheikh ZA, Haji BE, Amir T, Francis IM. T-cell-rich B-cell lymphoma (TCRBCL): limitations in fine-needle aspiration cytodiagnosis. *Diagn Cytopathol.* 2012 Nov;40(11):956-963.
- 96.** Subhawong AP, Ali SZ, Tatsas AD. Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma - Cytopathologic Correlates on Fine-Needle Aspiration. *Cancer Cytopathol.* 2012 Aug 25;120(4):254-260.
- 97.** Florentine BD, Cohen AN. Nodular sclerosing classical Hodgkin lymphoma masquerading as acute suppurative-necrotizing lymphadenitis. *Diagn Cytopathol.* 2014 Mar;42(3):238-241.

- 98.** Lau SK, Wei WI, Hsu C, Engzell UCG. Efficacy of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tuberculous cervical lymphadenopathy. *J Laryngol Otol* 1990; 104: 24-27.
- 99.** Ko HM, da Cunha Santos G, Darling G, Pierre A, Yasufuku K, Boerner SL, Geddie WR. Diagnosis and subclassification of lymphomas and non-neoplastic lesions involving mediastinal lymph nodes using endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Diagn Cytopathol*. 2013 Dec;41(12):1023-1030.
- 100.** Das DK, Gupta SK. Fine needle aspiration cytodiagnosis of Hodgkin's disease and its subtypes. II. Subtyping by differential cell counts. *Acta Cytol*. 1990 May-Jun;34(3):337-341. PubMed PMID: 2343688.
- 101.** Burgess KL, Hurtwick RWJ, Bedard YC. Metastatic squamous carcinoma presenting as a neck cyst. Differential diagnosis from inflamed branchial cleft cyst in fine needle aspirates. *Acta Cytol* 1993; 37: 494-498.
- 102.** Warson F, Blommaert D, DeRoy G. Inflamed branchial cyst: A potential pitfall in aspiration cytology. *Acta Cytol* 1986; 30: 201-202.
- 103.** Pisharodi LR. False-negative diagnosis in fine-needle aspirations of squamous-cell carcinoma of head and neck. *Diagn Cytopathol* 1997; 17: 70-73.