T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ A.B.D.

TÜKÜRÜK BEZİ İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİLERİNİN MİLAN SİSTEMİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ VE HİSTOPATOLOJİK TANILARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Selda Pelin EREN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA, 2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ A.B.D.

TÜKÜRÜK BEZİ İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİLERİNİN MİLAN SİSTEMİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ VE HİSTOPATOLOJİK TANILARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Selda Pelin EREN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sezer KULAÇOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA, 2025

TEŞEKKÜRLER

Tez çalışmamın tüm aşamalarında bilgi ve tecrübesiyle beni yönlendiren, desteği ile yolumu aydınlatan, disiplinli ve özverili çalışmasıyla meslek hayatımda her zaman örnek alacağım değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Sezer Kulaçoğlu' na,

Asistanlık sürecim boyunca hoşgörü ve anlayışla bana her konuda yol gösteren, eğiten ve destek olan çok kıymetli hocam Prof. Dr. Fazlı Erdoğan'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerini özveriyle aktaran, yetişmemde büyük katkı ve emekleri olan, sabır ve hoşgörü ile yaklaşan, eğitimimde büyük desteğini gördüğüm çok kıymetli hocam Prof. Dr. Nesrin Turhan, Prof. Dr. Yetkin Ağaçkıran, Prof. Dr. Aylin Yazgan, Prof. Dr. Nuran Süngü, Prof. Dr. Hayriye Tatlı Doğan, Prof. Dr. Aydan Kılıçarslan, Doç. Dr. Ayşegül Aksoy Altınboğa, Doç. Dr. Nilüfer Onak Kandemir, Doç. Dr. Aynur Albayrak, Doç. Dr. Servet Güreşçi, Doç. Dr. Serra Kayaçetin, Doç. Dr. Tuba Dilay Kökenek Ünal, Doç. Dr. Hilal Balta, Doç.Dr. Esra Karakuş, Başasistan Uzm. Dr. Esra Uçaryılmaz Özhamam, Uzm. Dr. Asiye Şafak Bulut, Uzm. Dr. Mehmet Doğan, Uzm. Dr. Aysel Çolak, Uzm. Dr. Kübra Ateş Katipoğlu' na ve birlikte çalışma şansı bulduğum diğer uzman doktorlarımıza,

Asistanlık sürecimin ilk anından beri hep omuz omuza çalıştığım her güzel anımda, sıkıntımda yanımda olan dosttan öte Gülnaz Kurt Çevik' e, asistanlık boyunca çalışma masamı, sıkıntılarımı ve sevinçlerimi paylaştığım Feray Durmuş'a, dostluklarıyla ve motivasyonlarıyla her daim yanımda olan arkadaşlarım Sena Gerçek Civelek ve Fatih Çıtık'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma,

Tez sürecinin hazırlık aşamasında elinden gelen her türlü yardımıyla vakaların taranmasında bana destek olan sevgili Gizem Sezginer ve Gamze Gökdemir'e,

Bu zorlu tez sürecimde destek ve motivasyonuyla pes etmemem için güç veren İrem Doğan'a, nerde olursam olayım hep sadece bir telefon uzağımda olan dostum Gülnihal Şenol'a, sıkıntı ve stres anlarımda enerji kaynağım biricik kuzenlerim Berfin ve Havin Mutlu' ya,

Her koşulda yanımda olan, sabırları ve koşulsuz sevgileriyle beni her zaman destekleyen, bana ışık olan canım annem ve canım babama teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER ..... *i*
İÇİNDEKİLER ..... *iii*
KISALTMALAR ..... *vi*
TABLOLAR ..... *viii*
ŞEKİLLER ..... *x*
ÖZET ..... *xii*
1. GİRİŞ *1*
2. GENEL BİLGİLER *4*
2.1. TÜKÜRÜK BEZLERİ **4**
2.1.1 Tükürük Bezleri Embriyolojisi 4
2.1.1.1. Parotis bezi: 4
2.1.1.2. Submandibular bez: 5
2.1.1.3.Sublingual bez: 5
2.1.2. Tükürük Bezi Anatomisi 5
2.1.2.1.Parotis bezi: 5
2.1.2.2. Submandibular bez: 6
2.1.2.3. Sublingual bez: 6
2.1.3. Tükürük Bezi Histolojisi 6
2.1.3.1. Parotis bezi: 7
2.1.3.2. Submandibular bez: 7
2.1.3.3. Sublingual bez: 7
2.1.4. Tükürük Bezi Normal Sitoloji 7
2.2. TÜKÜRÜK BEZİ HASTALIKLARI **8**
2.2.1. Tükürük Bezinin Nonneoplastik Hastalıkları: 9
2.2.1.1. Sialadenit: 9
2.2.1.2. Sialolitiazis: 9
2.2.1.3. Otoimmün Hastalıklar: 10
2.2.2. Tükürük Bezinin Neoplastik Hastalıkları 10
2.2.2.1. Tükürük Bezinin Benign Neoplazileri 10
2.2.2.2. Tükürük Bezinin Malign Neoplazileri 11
2.3. TÜKÜRÜK BEZİ HASTALIKLARINDA TANI YÖNTEMLERİ **13**
2.3.1. Klinik Değerlendirme 13
2.3.2. Laboratuvar Testleri 13
2.3.3. Görüntüleme Yöntemleri 14
2.3.3.1. Ultrasonografi (USG) 14
2.3.3.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT): 14
2.3.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): 14
2.3.4. Histopatolojik Değerlendirme: 14
2.3.4.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi: 14
2.4. TÜKÜRÜK BEZİ SİTOPATOLOJİSİNİ RAPORLAMAK İÇİN MİLAN SİSTEMİ **17**

2.4.1. Nondiagnostik 17
2.4.2. Nonneoplastik 19
2.4.3. Önemi Belirsiz Atipi 20
2.4.4. Neoplazm 22
2.4.4.1. Benign Neoplazm 23
2.4.4.2. Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı 23
2.4.5. Malignite Şüphesi 24
2.4.6. Malign Neoplazm 26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 27
3.1. Etik Kurul Onayı 27
3.2. Olgu Seçimi 27
3.3. Sitolojik ve Histopatolojik Tanı Dokümantasyonu 28
3.4. Dijital Sitomorfometrik Değerlendirme: 28
3.5. İncelenen Parametreler Ve Metod 30
3.6. İstatiksel Analiz 31
4.BULGULAR 33
4.1. Demografik Özellikler 33
4.2. Cerrahi Materyali Olan Hastalara Ait Özellikler 34
4.3. Cerrahi Materyali Olmayan Hastalara Ait Özellikler 35
4.4. Cerrahi Materyali OLAN ve OLmayan Hastaların Karşılaştırılması 36
4.5. Bilateral Lezyonların İncelenmesi 39
4.6. Aspirasyon Tekrarı Olan Olguların İncelenmesi 40
4.6. Milan Sistemi'ne Göre Olguların Tanı Dağılımı 42
4.7. Histopatolojik Takip Sonuçları ve Tanısal Performans 48
4.7. 1. Histopatolojik Tanısı Benign Neoplazi Olarak Raporlanan Olguların İncelenmesi 50
4.7. 2. Histopatolojik Tanısı Malign Neoplazi Olarak Raporlanan Olguların İncelenmesi 50
4.7. 3. Histopatolojik Tanısı Nonneoplastik Lezyon Olarak Raporlanan Olguların İncelenmesi 51
4.8. Histopatolojik korelasyonu bulunan 199 aspirasyonun Milan Sistemi tanı kategorileri olarak ayrı ayrı incelenmesi 52
4.8.1. Milan Sistemi ND tanı kategorisindeki olgular: 52
4.8.2. Milan Sistemi NN tanı kategorisindeki olgular: 53
4.8.3. Milan Sistemi ÖBA Tanı Kategorisindeki Olgular: 54
4.8.4. Milan Sistemi Neoplazm, Benign Neoplazi Tanı Kategorisindeki Olgular: 54
4.8.5. Milan Sistemi Neoplazm, Malignite Potansiyeli Belirsiz Tanı Kategorisindeki Olgular: 57
4.8.6. Milan Sistemi Malignite Şüphesi Tanı Kategorisindeki Olgular: 60
4.8.7. Milan Sistemi Malign Tanı Kategorisindeki Olgular: 60

4.9. Aspirasyondaki Milan Sistemi Tanı Kategorilerinin ve Histopatolojik Tanıların Klinik Parametreler İle İlişkisi 61

4.10. Milan Sistemi Tanı Kategorilerinin Histopatolojik Sonuçlar İle Uyumunun Değerlendirilmesi ile Gerçek Negatif, Gerçek Pozitif, Yanlış Negatif ve Yanlış Pozitif Vakaların İncelenmesi 63

4.10.1. Gerçek Negatif, Gerçek Pozitif, Yanlış Negatif ve Yanlış Pozitif Vakalar 64

4.10.2. Aspirasyondaki Sitolojik Tanıların Histopatolojik Tanılar İle Karşılaştırılması 72

4.11. Milan Sistemi Her Bir Tanı Kategorisi İçin ROM Ve RON 74

4.12. Malignite Saptamada Milan Sistemi Tanı Performansı 76

4.12.1. ÖBA+ SUMP tanılarını dahil ederek ve etmeyerek yapılan hesaplamalar 76

4.12.2. ÖBA kategorisini dahil ederek ve dahil etmeden yapılan hesaplamalar 79

4.13. Neoplaziyi Saptamada Milan Sistemi Tanı Performansı 81

4.14. Morfometrik Analiz Bulgularının İncelenmesi 83

5. TARTIŞMA..... 98

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER..... 130

7. KAYNAKLAR..... 131

8. ÖZGEÇMİŞ..... 141

8.1. Bireysel Bilgiler 141

8.2. Eğitimi 141

8.3. Unvanları 141

8.4. Mesleki Deneyimi 141

KISALTMALAR

AHK: Asinik hücreli karsinom

AKK: Adenoid kistik karsinom

BHA: Bazal hücreli adenom

BHAK: Bazal hücreli adenokarsinom

BN: Benign neoplazi

BT: Bilgisayarlı tomografi

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

LESA: Lenfoepitelyal sialadenit

M: Malign

MEK: Mukoepidermoid karsinom

MGG: May Grünwald Giemsa

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

MSRSGC: Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology

ND: Nondiagnostik

NN: Nonneoplastik

NPD: Negatif prediktif değer

PA: Pleomorfik adenom

PAP: Papanicolaou

PAS: Periyodik asit-Schiff

PET: Pozitron emisyon tomografisi

PPD: Pozitif prediktif değer

ROM: Risk of malignancy

RON: Risk of neoplasm

SUMP: Salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential

USG: Ultrasonografi

WT: Warthin tümörü

TABLOLAR

Tablo 1: Olgulara ait demografik özelliklerin dağılımı 34
Tablo 2: Lezyonların yerleşim yerine göre dağılımı 34
Tablo 3: Cerrahi materyali olan aspirasyonların lokalizasyon dağılımı 35
Tablo 4: Cerrahi materyali olmayan aspirasyonların lokalizasyon dağılımı 36
Tablo 5: Cerrahi materyalin bulunma bulunmama durumuna göre kadın ve erkek oranları ve karşılaştırması 37
Tablo 6: Hasta kategorilerine göre ortalama yaş, medyan yaş ve yaş aralığı 38
Tablo 7. Hasta gruplarının yaşa göre dağılımı 38
Tablo 8: Hasta gruplarında cinsiyete göre yaş değerleri 39
Tablo 9: Cerrahi materyali bulunan bilateral lezyonlu 2 olgunun aspirasyon ve histopatolojik tanıları 40
Tablo 10: Cerrahi materyali bulunan olgularda tekrarlanan aspirasyonların sonuçları ve histopatolojik tanısı 41
Tablo 11: Cerrahi materyali bulunan grupta Milan Sistemi tanı kategorilerine göre yaş ve lezyon boyut ortalaması 47
Tablo 12: Cerrahi materyalin bulunmayan grupta Milan Sistemi tanı kategorilerine göre yaş ve lezyon boyut ortalaması 47
Tablo 13: Histopatolojik tanılarının kategorilere göre dağılımı 49
Tablo 14: Nondiagnostik kategorisindeki aspirasyonların histopatolojik tanı dağılımı 53
Tablo 15: Nonneoplastik kategorisindeki aspirasyonların histopatolojik tanı dağılımı 53
Tablo 16: ÖBA kategorisindeki aspirasyonların histopatolojik tanı dağılımı 54
Tablo 17: BN kategorisindeki aspirasyonların histopatolojik tanı dağılımı 55
Tablo 18: Cerrahi materyali bulunan BN tanılı aspirasyonların spesifik tümör alt tiplerine göre dağılımı 55
Tablo 19: Benign neoplazi tanısı alan aspirasyon örneklerinin histopatolojik tanılar ile uyumu 56
Tablo 20: SUMP tanı kategorisine ait vakaların özellikleri 57
Tablo 21: Cerrahi materyali bulunan SUMP tanılı aspirasyonların subtiplendirmesi ve dağılımı 58
Tablo 22: Cerrahi materyali bulunan SUMP tanılı aspirasyonların subtiplendirmesi ve histopatolojik tanıları ile karşılaştırılması 59
Tablo 23: Malignite Şüphesi kategorisinin histolojik tanı dağılımı 60
Tablo 24: Malign neoplazi kategorisindeki aspirasyonların histopatolojik tanı dağılımı 61
Tablo 25: Aspirasyonlardaki Milan tanı kategorileri arasında ve cerrahi materyaldeki tanı kategorileri arasında yaşlarının karşılaştırılması 62
Tablo 26: Cerrahi materyalde tanı kategorilerinin klinik parametrelerle ilişkisi 63
Tablo 27: Aspirasyon bazında Milan sistemi kategorilerinin histopatolojik tanıları ile karşılaştırılması 64
Tablo 29: Yanlış negatif olarak değerlendirilen olguların aspirasyon tanısı ile histopatolojik tanısının karşılaştırılması 66
Tablo 30: Yanlış pozitif olarak değerlendirilen olguların aspirasyon tanısı ile histopatolojik tanısının karşılaştırılması 69

Tablo 31: Aspirasyondaki Milan Sistemi tanı kategorilerinin histopatolojik tanılar ile korelasyonu 72
Tablo 32: Aspirasyondaki sitolojik tanıların sadeleştirilmesi ve gruplandırılması sonucu kategorize sitolojik tanıların dağılımı ve sayısı 73
Tablo 35: ÖBA+SUMP dahil edilip edilmeme yöntemine göre gerçek pozitif, gerçek negatif, yanlış pozitif, yanlış negatif vaka sayıları..... 78
Tablo 36: Malignite saptamada Milan Sistemi tanı performansı 79
Tablo 37: ÖBA dahil edilip edilmeme yöntemine göre gerçek pozitif, gerçek negatif, yanlış pozitif, yanlış negatif vaka sayıları..... 80
Tablo 38: Malignite Saptamada Milan Sistemi tanı performansı (ÖBA dahil/ hariç)81
Tablo 39: ÖBA dahil edilip edilmeme yöntemine göre gerçek pozitif, gerçek negatif, yanlış pozitif, yanlış negatif vaka sayıları..... 82
Tablo 40: Neoplaziyi Saptamada Milan Sistemi tanı performansı (ÖBA dahil/hariç) 83
Tablo 41: Benign ile malign hücrelerin sitomorfometrik değerlerinin karşılaştırılması 84
Tablo 42: Sitomorfometrik parametrelerin maligniteyi ayırmadaki tanı performansı86
Tablo 43: Sitomorfometrik parametrelerin maligniteyi ayırmadaki tanı performansı87
Tablo 44: Sitomorfometrik parametrelerin maligniteyi ayırmadaki tanı performansı88
Tablo 45: Literatürdeki ROM değerleri 115
Tablo 46: Literatürdeki RON değerleri..... 122

ŞEKİLLER

Şekil 1: A. MGG boyalı normal tükürük bezine ait aspirasyonda üzüm salkımı benzeri asiner hücreler (ok), tek tabaka halinde duktal hücreler (ok başı) ve adipositler B. PAP boyalı yaymada yuvarlak nükleusa ve geniş mikrogranüler sitoplazmaya sahip asiner hücreler (18). 8
Şekil 2: Çalışmamızda Vira-sight görüntü analiz programında yapılan sitomorfometrik analiz ile 100 hücrede nükleusun uzun eksendeki çapı, kısa eksendeki çapı nükleusun çevresi ve hücre çevresi çizimi 29
Şekil 3: Hasta gruplarına göre cinsiyet dağılımı 37
Şekil 4: Milan Sistemi'ne göre sınıflandırılmış 511 aspirasyon materyalinin yüzde ve sayısal dağılımı 42
Şekil 5: Hasta gruplarına ait aspirasyonların Milan Sistemi tanı kategorilerine göre karşılaştırmalı dağılımı 44
Şekil 6: Toplam aspirasyonda Milan Sistemi tanı kategorilerine göre erkek kadın dağılım 44
Şekil 7: Cerrahi materyali bulunan olgulara ait aspirasyonlarda Milan Sistemi tanı kategorilerine göre erkek kadın dağılımı 45
Şekil 8: Cerrahi materyali olmayan olgulara ait aspirasyonlarda Milan Sistemi tanı kategorilerine göre erkek kadın dağılımı 46
Şekil 9: Cerrahi materyali olan 179 hastanın cerrahi rezeksiyon sonrası nonneoplastik, benign neoplazi ve malign neoplazi kategorilerine göre dağılımı 48
Şekil 10: Histopatolojik tanısı benign neoplazi olan olguların tümör tipleri ve dağılımı 50
Şekil 11: Histopatolojik tanısı malign neoplazi olan olguların tümör tipleri ve dağılımı 51
Şekil 12: Histopatolojik tanısı nonneoplastik lezyon olan olguların dağılımı 52
Şekil 13: Nonneoplastik olarak değerlendirilen histopatolojik incelemesinde plazmasitom tanılı olgunun MGG boyalı yayması 67
Şekil 14: Nonneoplastik olarak değerlendirilen histopatolojik incelemede Klasik Folliküler Lenfoma tanılı olgunun MGG boyalı yayması 67
Şekil 15: Benign neoplazi, pleomorfik adenom olarak değerlendirilen histopatolojik incelemede adenoid kistik karsinom tanılı olgunun MGG boyalı yayması 68
Şekil 16: Benign neoplazi, pleomorfik adenom ile uyumlu olarak değerlendirilen histopatolojik incelemede lenfositlerin eşlik ettiği onkositik değişiklikler izlenen düşük dereceli kribriform kistadenokarsinom tanılı olgunun H.E ve MGG boyalı yayması 68
Şekil 17: Malignite şüphesi olarak değerlendirilen histopatolojik incelemede myoepitelyal komponenti baskın sellüler pleomorfik adenom tanılı olgunun MGG boyalı yayması 70
Şekil 18: Malignite şüphesi olarak değerlendirilen histopatolojik incelemede Warthin tümörü şeklinde tanılı olgunun MGG boyalı yayması 70
Şekil 19: Malignite potansiyeli belirsiz tükürük bezi neoplazisi kategorisinde değerlendirilen olgunun MGG boyalı yayması. Histopatolojik incelemede Warthin tümörü tanısı almıştır. 71

Şekil 20: Malignite potansiyeli belirsiz tükürük bezi neoplazisi kategorisinde değerlendirilen, histopatolojik incelemede sellüler pleomorfik adenom tanılı olgunun MGG boyalı yayması. 71
Şekil 21: Milan Sistemi her bir tanı kategorisinin ROM ve RON oranları..... 76
Şekil 22: Nükleusun uzun çap değeriyle maligniteyi ayırmada ROC eğrisi..... 89
Şekil 23 Nükleusun kısa çap değeriyle maligniteyi ayırmada ROC eğrisi 90
Şekil 24 Maligniteyi ayırmada Uzun/Kısa Çap oran değerlerinin ROC eğrisi..... 90
Şekil 25: Maligniteyi ayırt etmede nükleer alan değerinin ROC eğrisi 91
Şekil 26: Maligniteyi ayırt etmede nükleer çevre değerinin ROC eğrisi 92
Şekil 27: Maligniteyi ayırmada Hücre Alanı değerlinin ROC eğrisi 93
Şekil 28: Maligniteyi ayırt etmede hücre çevre değerinin ROC eğrisi 93
Şekil 29: Maligniteyi ayırt etmede N/C oranı değerinin ROC eğrisi..... 94
Şekil 30: Maligniteyi ayırt etmede hücre şekil faktörü değerinin ROC eğrisi..... 95
Şekil 31: Maligniteyi ayırt etmede nükleer yuvarlaklık değerinin ROC eğrisi 96
Şekil 32: Maligniteyi ayırt etmede nükleer dairesellik değerinin ROC eğrisi 96

ÖZET

Giriş ve Amaç: Tükürük bezi ince iğne aspirasyon biyopsisi, tükürük bezi lezyonlarının yönetiminde etkinliği yüksek ilk basamak tanı yöntemi olarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Nonneoplazi/ neoplazi ve benign/malign neoplazi ayrımını sağlayarak; uygun tedavi seçeneği için kliniği yönlendirir. Patolog ve klinisyen arasındaki iletişimi geliştirmek ve tükürük bezi İİAB raporlarını standardize etmek amacıyla risk sınıflandırmasının vurgulandığı Milan Sistemi kullanılmaktadır. Hastanemiz arşivinde bulunan Milan Sistemi tanı kategorilerine göre tanı almış aspirasyonların ve cerrahi materyali bulunan olguların histopatolojik tanıları karşılaştırarak her bir tanı kategorisine ait malignite risk oranı (ROM) ve neoplazi risk oranı (RON) değerini saptamak hedeflenmiştir. Milan Sistemi'nin neoplaziyi saptamadaki ve maligniteyi ayırt etmedeki duyarlılık, özgüllük, tanısal doğruluk, pozitif ve negatif prediktif sonuçları değerlendirmek, bu değerleri literatür ile karşılaştırmak amaçlanmıştır. Çalışmamızda ayrıca sitomorfometrik parametrelerin analizine yer verilmiş; bu özelliklerin benign ve malign lezyonlarda karşılaştırılması ile maligniteyi ayırt etmede ek bir öngörü sağlama rolünün olup olmadığı incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Temmuz 2019-Temmuz 2024 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü arşivindeki, tükürük bezi lezyonu bulunan 436 hastanın Milan Sistemi'ne göre tanı almış toplam 511 adet ince iğne aspirasyon biyopsisine ait arşiv taraması yapılmıştır. Bu olguların içerisinde 179 hastada (199 adet aspirasyonda) cerrahi materyal mevcut olup histopatolojik tanı ile karşılaştırılmıştır. Her bir tanı kategorisine ait ROM ve RON değerleri hesaplanmıştır. Duyarlılık, özgüllük, tanısal doğruluk, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer gibi tanısal performans parametreleri hesaplanarak literatürdeki veriler ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca uygun kriterleri sağlayan 79 olguya ait MGG boyalı bir adet lam sitomorfometrik analize alınmıştır. ROC analizi yapılarak maligniteyi ayırt edebilmeyi sağlayan optimal eşik değerler belirlenmiştir. Malign ve benign neoplazilerde bu sitomorfometrik veriler istatistiksel analizler ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: 436 hastaya ait Milan Sistemi'ne göre tanı almış 511 aspirasyon mevcuttur. 179'unda (199 aspirasyon) cerrahi materyal bulunmaktadır. Aspirasyon tanılarının Milan Sistemi tanı kategorilerine göre dağılımı ND %15,6; NN %7,8; ÖBA %13,5; BN %45,4; SUMP %11,54; MŞ %2,3 ve MN %3,7 şeklindedir. ROM ve RON değerleri ise sırayla ND için %10 ve %80; NN için %37,5 ve %50; ÖBA için %5 ve %65; BN için %2 ve %100; SUMP için %21,2 ve %100; MŞ için %77,7 ve %100; MN için %100 ve %100 olarak hesaplanmıştır. Maligniteyi saptamada duyarlılık ÖBA dahil edildiğinde %87,2; ÖBA dahil edilmediğinde %84,6; ÖBA+SUMP dahil edilmediğinde %66,7; özgüllük ise ÖBA dahil edildiğinde %68,7; ÖBA dahil edilmediğinde %81,3; ÖBA+SUMP dahil edilmediğinde %98,7 olarak hesaplanmıştır. Sitomorfometrik analiz ile malign neoplazmlarda istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir.

Sonuç: Bu çalışmada, Milan Sistemi'nin tükürük bezi ince iğne aspirasyon biyopsilerinde uygulanabilirliği kurumsal düzeyde değerlendirilmiş ve sistemin tanısal standardizasyon sağlama açısından etkili bir yaklaşım sunduğu görülmüştür. Milan Sistemi'ne göre raporlamanın kliniği yönlendirmede ve hasta yönetiminde önemli bir katkı sağladığı bulunmuştur.

Ek olarak çalışmamızda yapılan sitomorfometrik analizler, morfometrik ölçütlerin tanı sürecine katkı sağlayabileceğini göstermiştir..

Anahtar Kelimeler: tükürük bezi, Milan Sistemi tanı kategorileri, sitoloji-histopatoloji tanı uyumu

ABSTRACT

Introduction and Aim: Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) of the salivary glands is widely used as a first-line diagnostic method due to its high efficiency in the management of salivary gland lesions. It guides clinical decision-making by enabling the differentiation between non-neoplastic/neoplastic and benign/malignant neoplastic lesions. The Milan System, which emphasizes risk stratification, is used to standardize salivary gland FNAB reports and enhance communication between pathologists and clinicians. This study aimed to evaluate the risk of malignancy (ROM) and risk of neoplasm (RON) for each diagnostic category of the Milan System by correlating cytological diagnoses with corresponding histopathological outcomes in cases with surgical specimens from our hospital archive. Additionally, the study sought to assess the sensitivity, specificity, diagnostic accuracy, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of the Milan System in detecting neoplasia and distinguishing malignancy, and to compare these metrics with those reported in the literature. Furthermore, cytomorphometric parameters were analyzed to investigate their potential role in providing supplementary predictive value for distinguishing malignant from benign lesions.

Materials and Methods: This retrospective study included 511 FNAB specimens diagnosed according to the Milan System from 436 patients with salivary gland lesions archived at the Department of Pathology, Ankara City Hospital, between July 2019 and July 2024. Surgical specimens were available for 179 patients (199 FNABs), allowing correlation with histopathological diagnoses. ROM and RON values were calculated for each diagnostic category. Diagnostic performance metrics—sensitivity, specificity, accuracy, PPV, and NPV—were computed and compared with data from the literature. Cytomorphometric analysis was conducted on May-Grünwald-Giemsa (MGG)–stained slides from 79 cases that met inclusion criteria. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to determine optimal threshold values for distinguishing malignancy. The cytomorphometric features were statistically compared between benign and malignant neoplasms.

Results: A total of 511 FNAB specimens from 436 patients were included. 199 specimens from 179 patients had corresponding surgical pathology. The distribution

of cases by Milan System diagnostic categories was: ND 15.6%, NN 7.8%, AUS 13.5%, BN 45.4%, SUMP 11.54%, SM 2.3%, and MM 3.7%. The calculated ROM and RON values were: ND (10% and 80%), NN (37.5% and 50%), AUS (5% and 65%), BN (2% and 100%), SUMP (21.2% and 100%), SM (77.7% and 100%), and MM (100% and 100%), respectively. Sensitivity for detecting malignancy was 87.2% when AUS was included, 84.6% when AUS was excluded, and 66.7% when both AUS and SUMP were excluded. Corresponding specificity values were 68.7%, 81.3%, and 98.7%, respectively. Cytomorphometric analysis revealed statistically significant differences between malignant neoplasms and benign lesions.

Conclusion: This study evaluated the institutional applicability of the Milan System for salivary gland FNAB and demonstrated that it provides an effective framework for diagnostic standardization. Reporting according to the Milan System was found to significantly contribute to clinical guidance and patient management.

Additionally, cytomorphometric analyses performed in this study indicated that morphometric parameters may enhance diagnostic accuracy.

Keywords: salivary gland, Milan System diagnostic categories, cytology-histopathology concordance

1. GİRİŞ

Tükürük bezlerinde hem neoplastik hem de nonneoplastik lezyonlara sıklıkla rastlanmaktadır. Baş boyun bölgesindeki tümörlerin yaklaşık %3-6'sını tükürük bezi tümörleri oluşturmaktadır. Neoplastik lezyonlar en sık parotis bezinde görülmektedir. Bunu sırasıyla submandibular, sublingual ve minör tükürük bezleri takip etmektedir.

Neoplazilerin %80'i benign olup sıklıkla majör tükürük bezlerinde, %20'si malign olup çoğunlukla minör tükürük bezlerinde görülmektedir. Tümörlerin %80'i parotiste, %10'u submandibuler bezde, geri kalan kısmı sublingual ve diğer minör tükürük bezlerinden kaynaklanmaktadır (1).

Malign tümörler sıklıkla minör tükürük bezlerinde lokalizedir. Major tükürük bezlerinde görüldüklerinde en sık submandibular ve sublingual bezlerde izlenmektedir (2).

Tükürük bezi tümörlerinin doğru tanısı, tümör tipleri arasında morfolojik benzerliğin sık görülmesi nedeniyle zorlayıcı olabilmektedir (3). Tükürük bezi patolojilerinin doğru sınıflandırılması; uygun bir tedavi yöntemi seçmek ve hastanın prognozunun belirlemesi açısından büyük önem taşımaktadır (4).

Neoplastik lezyonlar genellikle cerrahi eksizyon gerektirken; nonneoplastik lezyonlar klinik takip ile yönetilebilir. Düşük ve yüksek dereceli karsinomlara operasyon öncesi tanı konulması, cerrahi planının kapsamını doğrudan etkilemektedir. Bu durum özellikle parotis tümörlerinde fasiyal sinirin korunmasına yönelik kararın alınması ve boyun diseksiyonu endikasyonu dahil olmak üzere cerrahinin türüne karar vermede büyük önem taşımaktadır. Ayrıca en sık görülen benign tümörler arasında yer alan pleomorfik adenom (PA) ve Warthin tümörü (WT) tanılarında hastanın istekleri ve genel durumu göz önüne alınarak cerrahiye gidilmeden görüntüleme yöntemleri ile takip gibi alternatif yaklaşımlar da mümkündür (5).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tükürük bezi lezyonlarının tanısında ve klinik yönetiminde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip etkili bir prosedürdür (6). Tükürük bezlerinde ince iğne aspirasyonlarının; minimal invaziv olması, ciddi komplikasyonlara yol açmaması ve hastalar tarafından kolay tolere edilmesi gibi

avantajları vardır. Ayrıca maliyet açısından da uygun olması gibi faydalarıyla klinisyenler tarafından tükürük bezi lezyonlarının tanısı esnasında yaygın kullanım ve kabul görmüştür (6–9).

İİAB, klinik yönetimde önemli bir rol oynayarak neoplastik ve nonneoplastik lezyonların ayrımına yardımcıdır. Özellikle bir lezyonun malign potansiyel taşıyıp taşımadığını belirleyerek gereksiz cerrahi eksizyonun önüne geçer ve lezyonun prognozu konusunda bir öngörüde bulunabilmeyi sağlar. Ayrıca yardımcı testler ve moleküler çalışmalar için ek örnek sağlama kapasitesi sayesinde tanıya katkıda bulunur (10,11). Bununla birlikte invaziv alanların yalnızca sitolojik yöntem ile değerlendirilememesi, tükürük bezi tümörlerinde heterojenitenin sık olması ve farklı tümör tipleri arasında belirgin morfolojik benzerliklerin olması nedeniyle bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yeni eklenen tükürük bezi tümörlerinin çeşitliliği de tanı sürecini daha da karmaşık hale getirmiştir (10,12).

Tüm bu avantaj ve dezavantajları ele almak amacıyla, 2015 yılında, Milano'da, Amerikan Sitopatoloji Derneği ve Uluslararası Sitoloji Akademisi, sitopatolog, cerrahi patolog ve baş-boyun cerrahlarından oluşan uluslararası bir grup tarafından Tükürük Bezi Sitopatolojisini Raporlamak İçin Milan Sistemi'ni önermiştir. Bu sistemin hedefleri, kurumlar arasında tükürük bezi sitolojisi raporlamasını standartlaştırmak, kurumlar arasında tanılarda netliği arttırmak ve klinik yönetime rehberlik etmektir (6,10,12).

- Milan Sistemi'nde:
- Kategori I "Non-Diagnostik" (ND)
- Kategori II "Nonneoplastik" (NN),
- Kategori III "Önemi Belirsiz Atipi" (ÖBA),
- Kategori IVA "Neoplazm, Benign" (BN)
- Kategori IVB "Neoplazm, Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı" (SUMP)
- Kategori V "Malignite Şüphesi" (MŞ)
- Kategori VI "Malign Neoplazi" (MN) şeklinde 6 tanı kategorisi bulunmaktadır (7).

Bu çalışmada hastanemiz arşivinde yer alan Milan Sistemi'ne göre tanı almış tükürük bezi aspirasyon yaymalarının sitolojik tanıları ile sonrasında yapılan cerrahi rezeksiyonlarına ait histolojik tanılar kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır. Milan Sistemi tanı kategorilerine göre tanı almış ince iğne aspirasyon biyopsileri ile bu olguların histopatolojik tanıları karşılaştırılarak her bir tanı kategorisine ait malignite risk değerini saptamak ve malign-benign lezyon ayrımındaki duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif prediktif sonuçları değerlendirip elde edilen sonuçların literatüre katkı sağlanması ve tükürük bezi lezyonlarının klinik yönetimine yardımcı olması amaçlanmaktadır. Milan Sistemi'nin faydalarını ve kısıtlıklarını ortaya koymak hedeflenmektedir. Ayrıca yaymalara yapılan sitomorfometrik özelliklerin analizi ile benign ve malign lezyonların verileri karşılaştırılarak dijital analizin histopatolojik tanıyı öngörmedeki rolü tartışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TÜKÜRÜK BEZLERİ

Tükürük, bilateral kapsülü olan 3 major bez (parotis, submandibular ve sublingual) ve yüzlerce kapsülsüz minör bez tarafından üretilen komplike bir sıvıdır. Major ve minör tükürük bezleri ekzokrin organlardandır ve tükürük üretimi ile salgılanmasından sorumlu olan tübülo-asiner yapılardan oluşurlar. Parotis, submandibuler ve sublingual bez majör tükürük bezlerindendir. Bunlar dışında minör tükürük bezleri bukkal mukozada, dil, tonsil, retromolar mukoza, nazal kavite, maksiller sinüs, larinks ve hatta trakeada yerleşim gösterir. Majör tükürük bezleri salgılarını kanal sistemi yoluyla ağız boşluğuna boşaltırken; minör tükürük bezleri ise ağız boşluğunun çeşitli yerlerinde submukozal tabakada dağınık halde bulunan yüzlerce serömüköz bezden oluşmaktadır. Tükürük bezi lezyonlarının bu lokalizasyonlarda da görülebileceği akılda tutulmalıdır (13).

2.1.1 Tükürük Bezleri Embriyolojisi

Tükürük bezlerinin embriyolojik gelişimi, embriyonun 6.haftasında ağız boşluğunu döşeyen epitelin prolifere olarak altındaki mezenkimal dokuya doğru büyümesi sonucu taslak şeklinde başlar. Ektoderm, endoderm ve mezoderm kökenli dokuların etkileşimi ile şekillenir. Tükürük bezleri postnatal dönemde 2 yaşına kadar büyümeye devam eder. Bu süreçte asiner kısım hacim olarak artarken duktuslar, vasküler elemanlar ve bağ dokusu hacim olarak azalır (14).

2.1.1.1. Parotis bezi:

Parotis bezi ilk gelişen majör tükürük bezidir ve gelişimi embriyonik yaşamın 6.haftasında başlar. Ektoderm kökenlidir. Embriyonik yaşamın 4-6. haftalarında maksiller çıkıntı ile mandibular ark arasındaki açının primitif oral epitelinin proliferasyonu sonucu oluşan hücre kümeleri, kordonlar şeklinde yanağın iç kısmından arka ve üst tarafa doğru ilerleyerek bezin taslağını oluşturur. 7. haftada primitif parotis bezi dorsal ve lateral yönde hareket ederek preauriküler bölgeye ulaşır.

Fasiyal sinirin gelişimiyle 10. haftada parotis bezi yüzeyel ve derin olmak üzere iki bölgeye ayrılır ve 3.ayda ise bez son haline ulaşmış olur (14).

2.1.1.2. Submandibular bez:

Submandibular bez primordial altıncı haftanın sonunda ortaya çıkar ve parotisin aksine endodermal türevlidir. Daha sonraki olgunlaşma ve hücre farklılaşması, parotistekinden daha az belirgin olan lenfoid doku dışında parotis bezine benzer şekildedir. Sonuç olarak, bezin içinde lenf nodu oluşumu gözlenmez (14).

2.1.1.3.Sublingual bez:

Sublingual bezler primordiaları, büyük sublingual bezler için submandibular bezlerin hemen lateralinde ve küçük sublingual bezler için linguogingival sulkusta yer alır. Epitel tomurcukları, alt çene ve dil arasındaki oluktan aşağı doğru uzanır. Parankimal organizasyon ve farklılaşma, submandibuler beze benzer olup endodermal türevlidir (14).

2.1.2. Tükürük Bezi Anatomisi

2.1.2.1.Parotis bezi:

Tükürük bezleri içerisinde en büyüğü parotis bezidir. Erişkinlerde ortalama 14-28 g ağırlığında olup retromandibular fossa yerleşimlidir. Üst sınırında zigomatik ark, alt sınırında sternokleidomastoid kasın ön kenarı, ön sınırında masseter kası ve arka sınırında tragus ile komşudur. Parotis bezi, derin boyun fasyası ile devamlı olan gevşek fibröz bir kapsül (parotis fasyası) ile sarılmış yüzeyel ve derin lob olacak şekilde iki bölümden oluşur. Ana ya da yüzeyel lob olarak adlandırılan bölüm geniş, düz ve dikdörtgen şekillidir. Daha küçük ve irregüler kama şeklinde olan bölüm ise derin lob olarak adlandırılır. Bu iki lob arasında dağılımı varyasyonlar gösteren fasiyal sinir uzanır. Bez fasiyal sinir tarafından iki kısma ayrılır. Parotis bezinin ana kanalı olan Stensen kanalı ağız boşluğuna ikinci maksiller molar diş hizasından açılır. Aksesuar parotis dokusu vakaların %20'sinde bildirilmiştir. Aksesuar doku bezin ön yüzeyinde ve parotis kanalı boyunca bulunabilir. Kanlanma eksternal karotis arter dallarından sağlanır. Venleri v.jugularis eksternanın kollarıdır ve lenfatikler yüzeyel ve derin

servikal lenf düğümlerini birleştirir. İnnervasyon sempatik ve aurikülotemporal sinirlerle sağlanır (15).

2.1.2.2. Submandibular bez:

Submandibular bez osteofibröz bir boşluk olan submandibular üçgenin içinde bulunur. Yaklaşık 7 ila 8 gram ağırlığındadır. Diğer major tükürük bezleri gibi, 5 cm uzunluğunda ve 2 ila 3 mm çaptaki ana boşaltım kanalına (Wharton kanalı) bağlı lobüller halinde düzenlenmiştir. Bu kanal yüzeye yakın bir yerden çıkar; mylohyoideus, hyoglossus ve genioglossus kasları arasında uzanır nihayetinde frenulum linguanın her iki yanında "caruncula sublingualis" adı verilen küçük dar delikten açılır. Kanlanma fasiyal ve sublingual arterlerin dallarından sağlanır (15).

2.1.2.3. Sublingual bez:

Sublingual bez yaklaşık olarak 3 gram ağırlığındadır. Mandibulanın sublingual fossasında yer alır. Gevşek bir bağ dokusu ile çevrilidir. Sublingual bez, submandibular kanala açılan "Bartholin kanalı" adı verilen ana kanal ile plika sublingualiste ayrı ayrı ağza açılan veya submandibular kanalla birleşen çeşitli küçük kanallar (Rivinus kanalları) yoluyla boşaltılır.

Vasküler kaynaklar sublingual ve submental arterlerden gelir. Venleri v.jugularis eksternanın dallarıdır (15).

2.1.3. Tükürük Bezi Histolojisi

Tükürük bezleri tübülo-asiner ekzokrin organlardır. Çok sayıda sekretuar birimin bir araya gelmesiyle oluşur. Sekretuar birimler, sekresyonların üretildiği asinüsler ile sekresyonları ağız boşluğuna taşıyan intralobüler ve interlobüler duktusları içeren duktus sisteminden oluşur. İntralobüler yerleşimli interkaler ve strialı duktuslar gösterdikleri metabolik aktivitelerinden dolayı sekretuar duktus olarak adlandırılır. Tükürük bezleri sekretuar birimlerinde yer alan seröz hücre ve müköz hücre miktarına göre seröz, müköz ve mikst bez olarak sınıflandırılır.

2.1.3.1. Parotis bezi:

Esas olarak seröz tipte olmasına rağmen bir miktar müköz hücreler de içerir. Piramidal şekilli seröz asiner hücreler bazal yerleşimli nükleusa sahiptir ve merkezi bir lümeni çevreler. Hücrelerin apikal sitoplazmalarında bol miktarda bazofilik salgı granülleri vardır. Bu granüller amilaz, lizozim ve laktoferrin gibi enzimler içerir ve histokimyasal olarak Periyodik Asit-Schiff (PAS) boyası ile pozitif reaksiyon gösterir. Duktuslar, yuvarlak ve santral yerleşimli nükleusları olan kolumnar epitelle döşelidir (16).

2.1.3.2. Submandibular bez:

Hem seröz hem de müköz hücrelerden oluşan mikst tipte bir bezdir. Seröz hücreler daha baskındır ve hücrelerin %80'inini oluşturur. Parotis bezindekine benzer seröz hücre özellikleri mevcuttur. Mikst tip tükürük bezlerinde asinüs lümenini çevreleyen müköz hücrelerin çevresinde seröz hücrelerin hilal şeklinde diziler oluşturduğu yarım ay şekline "Giannuzzi yarımayı" denir. Ekzokrin kanal olan Wharton kanalı tükürüğü ağız tabanına ileten ana kanal yapısı olup çok katlı yassı epitel ile döşelidir (16).

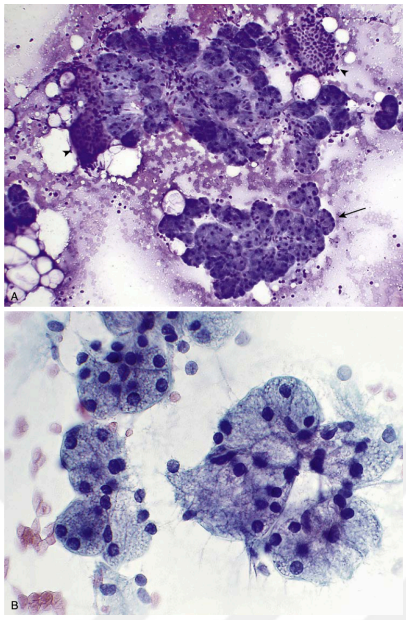
2.1.3.3. Sublingual bez:

Mikst tipte bir bezdir. Müköz hücreler baskındır (%90-95). Ekzokrin kanallarında Rivinus kanalı sublingual bezin ana çıkış kanalı olup tükürüğü ağız tabanına iletir (16).

2.1.4. Tükürük Bezi Normal Sitoloji

Normal tükürük bezi ince iğne aspirasyon yaymalarında; tükürük bezi histolojine benzer şekilde duktus ve asinüs epitel hücreleri ile myoepitelyal hücreler ve adipöz doku mevcuttur. Asiner hücreler, yaymalarda koheziv, top benzeri dizilim gösteren, iyi korunmuş hücrelerdir. Küçük nükleollü, yuvarlak, uniform nükleuslu, geniş ince granüler sitoplazmalı hücrelerdir. Zeminde sitoplazmalarını kaybetmiş çıplak asiner hücre nükleusları sıklıkla izlenir. Duktus epitel hücreleri ise yaymalarda genellikle tek tabakalı grup halinde dizilim gösteren küboidal veya kolumnar

hücrelerdir. Bunun yanı sıra normal yapıya destek olan bağ dokusu elemanları, özellikle adipositler ve endotel hücreleri, bazen de lenfoid hücreler yaymalarda izlenebilmektedir (17).



Şekil 1: A. MGG boyalı normal tükürük bezine ait aspirasyonda üzüm salkımı benzeri asiner hücreler (ok), tek tabaka halinde duktal hücreler (ok başı) ve adipositler B. PAP boyalı yaymada yuvarlak nükleusa ve geniş mikrogranüler sitoplazmaya sahip asiner hücreler (18).

2.2. TÜKÜRÜK BEZİ HASTALIKLARI

Tükürük bezi hastalıkları geniş bir yelpazeye sahiptir. Tükürük bezinin benign ve malign tümörleri gibi neoplastik lezyonlarının yanı sıra enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve taş oluşumları gibi nonneoplastik lezyonları da mevcuttur. Bu hastalıkların doğru tanısı tedavi yönetimi açısından oldukça önemlidir (19).

Tükürük bezi hastalıkları teşhis edilirken ilk adım kapsamlı bir anamnez ve fizik muayenedir. Tükürük bezlerini etkileyen neredeyse tüm hastalıklar, bezin ağrılı veya ağrısız şişmesi ile ortaya çıkar. Ek olarak, ağız kuruluğu (kserostomi) ve ayrıca bir enfeksiyonun lokal ve sistemik semptomları olabilir (20,21).

2.2.1. Tükürük Bezinin Nonneoplastik Hastalıkları:

Bu hastalıklar inflamatuar, enfeksiyöz, kistik ve otoimmün süreçlerden kaynaklanabilir.

2.2.1.1. Sialadenit:

Tükürük bezinde şişliğe yol açan en sık nonneoplastik lezyon sialedenittir. Tükürük bezinde görülen sialedenit akut ve kronik sialedenit olarak ayrılmaktadır.

Akut sialadenit, bakteriyel, viral ya da fungal enfeksiyonlara bağlı olarak gelişir. Genellikle klinik olarak tanı alır ve aspirasyona gerek duyulmaz. Klinik olarak akut inflamasyonun bulguları olan şişlik, kızarıklık, ağrı ve ısı artışı belirtileri olur. Genellikle staphylococcus aureus gibi bakteriler tarafından sıklıkla da parotis bezlerinde gelişir. Dehidratasyon ve tükürük akışının azalması gibi durumlarda meydana gelir (21,22).

Kronik sialadenit, tekrarlayan ya da sürekli maruz kalınan inflamasyon sonucu duktuslarda darlık ya da obstrüksiyon sonucunda, tükürük bezinde fibrozis ve atrofi gelişimiyle karakterize nonneoplastik lezyondur (21). Taş oluşumuna bağlı görülebileceği gibi özellikle bu bölgeye radyoterapi alanlarda risk yüksektir (17). Kronik sklerozan sialadenitis (Küttner tümörü) duktus obstrüksiyonu ile gelişen klinik açıdan neoplazi ile karışabilen submandibular bezi tutan IgG4 ilişkili bir lezyondur (23).

Lenfoepitelyal sialadenit, sjögren Sendromlu hastalarda izlenir (18).

Granlomatöz sialadenit, infeksiyon, yabancı cisim reaksiyonları, tüberküloz ve sarkoidozda görülür. Tükürük bezinde granülom oluşumu ile karakterizedir (21).

2.2.1.2. Sialolitiazis:

Tükürük kanallarında mineral birikimin sonucu taş oluşumu meydana gelir. Submandibular bez en sık görülen lokalizasyon olup genellikle de Wharton kanalında yerleşim gösterir. Klinik olarak yemek sırasında artan ağrı ve şişlik şikayetleri ile

karakterizedir. Klinik ve radyolojik bulgular ile tanısı konulur. Sialolitiazis akut ve kronik sialadenite neden olmaktadır (24).

2.2.1.3. Otoimmün Hastalıklar:

Sjögren Sendromu tükürük bezlerini de tutan kronik otoimmün bir hastalıktır. Ağız ve göz kuruluğu semptomlarıyla karakterizedir.

2.2.2. Tükürük Bezinin Neoplastik Hastalıkları

Majör ve minör tükürük bezleri belirgin bir neoplazm çeşitliliği ile ilişkilidir. Farklı tükürük bezi neoplazmları, histolojik ve immünohistokimyasal özellikler bakımından önemli ölçüde örtüşme gösterebilir. Bu durum mevcut olguların büyük bir kısımda belirgin benzerliklerin bulunmasına neden olmakta ve bu da sınıflandırılmasında zorluklara yol açmaktadır (19).

2.2.2.1. Tükürük Bezinin Benign Neoplazileri

2.2.2.1.1.Pleomorfik Adenoma

Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda en sık görülen benign tükürük bezi tümörü olarak da bilinen pleomorfik adenom (PA), genellikle kondromiksoid ya da fibröz stroma içinde yer alan duktal ve miyoepitelyal hücrelerin değişken miktarda karışımı ile karakterize benign bifazik bir neoplazmdır. En sık parotis bezinde görülmekle birlikte majör ve minör diğer tükürük bezlerinde de meydana gelebilir (19).

İnce iğne aspirasyon yaymalarında baskın hücre tipi olan çok çeşitli şekillerde görülebilen (poliglonal, plazmasitoid, yuvarlak, iğsi, yıldız şeklinde) nonluminal myoepitelyal hücreler ve küçük koheziv gruplar halinde luminal duktal epitelyal hücrelerden oluşan bifazik hücre popülasyonu mevcuttur. Fibromiksoid matriks değişen miktarda görülebilir ve PA için tanısaldır (25).

2.2.2.1.2. Warthin Tümör

Warthin tümörü (WT), lenfoid stroma içinde duktal, papiller ve kistik yapılardan oluşan onkositik epitel hücreleri içeren ve en sık parotis bezinde görülen benign neoplazmdır. Özellikle 6. ve 7. dekadlarda sigara içme öyküsü olan erkeklerde daha sık ortaya çıkar (19).

Warthin tümörü, multifokal (%12-20 senkron veya metakron) veya bilateral (%5-17) görülme oranı en yüksek tükürük bezi tümörüdür (26,27).

İnce iğne aspirasyon yaymalarında kirli, proteinöz bir zeminde bol miktarda, homojen, granüler, sınırları belirgin sitoplazmaya sahip onkositik hücreler ve küçük lenfositlerden oluşan bir yapı izlenir (25).

2.2.2.1.3. Onkositoma

Onkositom vakaların yaklaşık %90'ı major tükürük bezlerinde görülür. Parotis bezi neoplazmlarının yalnızca %1-2'sini oluşturur. Vakaların çoğu 6-8. dekatlar arasında ortaya çıkmaktadır.

İİA yaymalarında eritrositlerden oluşan temiz zeminde, bol miktarda, homojen, granüler sitoplazmaya sahip, nükleolu belirgin, düzensiz tabakalar oluşturan poliglonal onkositik hücre kümeleri izlenmektedir (25).

2.2.2.2. Tükürük Bezinin Malign Neoplazileri

2.2.2.2.1. Mukoepidermoid Karsinoma

Mukoepidermoid karsinom (MEC) hem yetişkinlerde hem de çocuklarda en sık görülen primer tükürük bezi malignitesidir. En yüksek insidans oranı ikinci dekatta gözlenmektedir (19,28).

MEC, kistik ve solid büyüme paternleri oluşturan histopatolojik derecelendirmeye bağlı olarak değişen müköz, epidermoid ve intermediate hücreleri içeren malign epitelyal bir tümör olarak tanımlanır. Ek olarak kolumnar, berrak ve onkositik özellikler de gösterebilir. En sık parotis bezinde görülse de ağız içi minör

tükürük bezlerinde de izlenebilir. MEC; düşük, orta ve yüksek olmak üzere 3 histolojik derecede görülebilir. Düşük dereceli tümörler, hafif nükleer atipi içerir ve daha fazla müsinöz hücre barındırır. Yüksek dereceli tümörlerde ise belirgin nükleer atipi gözlenir ve epidermoid hücreler baskındır.

Düşük ve orta dereceli MEC'ler genellikle tam cerrahi eksizyon ile etkin bir şekilde tedavi edilebilirken; yüksek dereceli MEC'ler cerrahiye ek olarak neoadjuvan tedavi gerektirebilir. Bu durum göz önüne alındığında tedavi yaklaşımını değiştireceği sebebiyle derece belirlenmesi oldukça önemlidir (19,25).

2.2.2.2.2. Adenoid Kistik Karsinom

Adenoid Kistik Karsinom (AdCC) epitelyal ve myoepitelyal neoplastik hücrelerden oluşan tübüler, kribriform ve solid yapılar şeklinde organize olan bazaloid morfolojiye sahip malign tükürük bezi tümörüdür. Bazofilik matriks ile çoğalmış bazal membran materyali ile karakterizedir. Moleküler düzeyde MYB, MYBL1 veya NFIB gen yeniden düzenlenmeleri ile ilişkilendirilmiştir (19).

Primer tükürük bezi malignitelerinin <%10'unu oluşturan nadir ancak agresif seyirli bir tümördür. Orta ve ileri yaş grubunda (40-60 yaş) daha sık görülmekte olup, hafif kadın baskınlığı bildirilmiştir. Klinik olarak yavaş büyüyen ancak perinöral invazyonu nedeniyle ağrıya ve paresteziye yol açabilen sert bir kitle şeklinde ortaya çıkabilir (19,29).

Aspirasyonda değişken hücresellik gösteren koheziv bazaloid hücre grupları izlenir. Bu hücreler sinsityal tabakalar halinde düzenlenmiş olup mikrokistik veya kribriform patern sergilemektedir. Nükleus/ sitoplazma (N/C) oranı yüksek, oval ya da köşeli hiperkromatik nükleuslar gözlenmektedir (25).

2.2.2.2.3. Asinik Hücreli Karsinoma

Asinik Hücreli Karsinom (ACC) tüm tükürük bezi epitelyal malignitelerinin %10-15'ini oluşturan, seröz asiner diferansiyasyon gösteren nadir bir tümördür. PAS (Periyodik Asit Schifft) pozitif diastaza dirençli sitoplazmik zimojen granüllerin varlığı bu tümörün ayırt edici özelliklerinden biridir.

MEC'den sonra ikinci en sık malign tükürük bezi neoplazmı olup pediatrik yaş grubunda ise tüm tükürük bezi karsinomlarının yaklaşık üçte birini oluşturur. Geniş bir yaş aralığında görülebilir (19,29).

Aspirasyonda mikroasiner formasyonlar sergileyen tümör hücreleri görülür. Bu hücreler sitoplazmasında değişken miktarda zimojen granüller içeren, yuvarlak- oval şekilli, eksantrik yerleşimli nükleusa sahiptir. Nükleus/ sitoplazma (N/C) oranı düşüktür. Bazofilik karakterde olup poliglonal morfolojidedir (25).

2.3. TÜKÜRÜK BEZİ HASTALIKLARINDA TANI YÖNTEMLERİ

Tükürük bezi hastalıklarının tanısında multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Hastanın öyküsü, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve histopatolojik incelemeler kullanılarak tanıya gidilir.

2.3.1. Klinik Değerlendirme

Hastanın şikayetleri, hastalığın etyolojisini belirlemede oldukça kritik bir öneme sahiptir. Akut sialadenit genellikle ağrı, şişlik ve ısı artışı ile kendini gösterirken; neoplazmlar genellikle ağrısız, yavaş büyüyen bir kitle olarak ortaya çıkar. Ağrı akut enfeksiyonlar, taşlar veya adenoid kistik karsinomda perinöral invazyon ile ilişkilidir. Şişlik inflamatuar, obstrüktif veya neoplastik nedenlerden dolayı meydana gelebilir. Ağız kuruluğu (kserostomi) Sjögren Sendromu gibi otoimmün hastalıkları akla getirmektedir. Bu ipuçları açısından klinik değerlendirme önemlidir (21).

2.3.2. Laboratuvar Testleri

Serolojik olarak Sjögren sendromu şüphesi olan hastalarda anti-Ro/SSA ve anti- La/SSB otoantikorlarına bakılır (30). Tam kan sayımında enfeksiyon varlığında lökositoz mevcuttur (22).

2.3.3. Görüntüleme Yöntemleri

2.3.3.1. Ultrasonografi (USG)

İlk basamak görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi önerilir. Kistik ve solid lezyonları ayırt etmede ve taşların varlığını göstermede faydalıdır. Benign lezyonlar homojen ekojenite gösterirken; malign lezyonlar düzensiz sınırlara ve heterojen internal yapıya sahiptir.

2.3.3.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT):

Tükürük bezi taşlarını ve maligniteye bağlı invazyonları değerlendirmek için kullanılır. Kontrastlı incelemelerde tümörlerin vaskülarizasyon durumu hakkında bilgi vermesi açısından da avantajlıdır.

2.3.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

Yumuşak dokuda üstünlüğü nedeniyle özellikle tümör yayılımını ve perinöral invazyonu değerlendirmek için kullanılır. Özellikle adenoid kistik karsinomda perinöral invazyonun belirlenmesinde altın standarttır (31).

2.3.4. Histopatolojik Değerlendirme:

2.3.4.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi:

Tükürük bezi tümörlerinde, diğer anatomik bölgelerdeki lezyonlara göre daha geç bir tarihte ancak 1960'larda ince iğne aspirasyon biyopsisi kullanılmaya başlanmıştır. Hastanın tükürük bezi ile uyumlu lokalizasyonunda şişlik şikayetinde anatomik olarak da bu bölgeye erişilebilirliğin kolay olması sayesinde ilk uygulanan klinik yöntem ince iğne aspirasyon biyopsisidir.

İnsizyonel ya da kor iğne biyopsisi ise oldukça invaziv bir tanı yöntemidir. Enfeksiyon, fistülizasyon, kesi hattında ekim riski ve dolayısıyla lezyonun nüksünü arttırabileceğine dair klinik kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle insizyonel ya da kor iğne biyopsisi tanıda hala tartışmalıdır.

Ayrıca cerrahi tedavi gerektirmeyen kronik sialadenitis, granülomatöz inflamasyon gibi tükürük bezinde şişliğe yol açan lezyonlar, noninvaziv bir yöntem olan İİAB ile tanı ve tedavi olabilmektedir (17).

İİAB ile düşük ya da yüksek dereceli karsinomların ayrımı yapılarak parotis tümörlerinin cerrahisinde fasiyal sinirin korunmasına dair kararlar ve boyun disseksiyonu endikasyonları gibi cerrahinin kapsamının belirlenmesinde yol gösterici olmuştur. Pleomorfik adenom ve Warthin tümörü gibi spesifik İİAB tanısı olan hastaların isteklerine ve sağlık durumuna bağlı olarak cerrahi olmadan görüntüleme yöntemleri ile takip şeklinde klinik olarak yönetimleri de bir seçenektir (25).

İİAB, lezyonların yüzeyel yerleşimi sayesinde kolay erişilebilirliği ile preoperatif değerlendirme açısından oldukça kullanışlı bir tanı yöntemidir. Ayrıca minimal invaziv oluşu, uygun maliyet-etkinlik oranı, düşük komplikasyon riski, yüksek duyarlılık ve özgüllük gibi diğer avantajları nedeniyle İİAB, yaygın olarak kullanılmaktadır (32).

Tükürük bezi İİAB'nin performansı, aspirasyonu gerçekleştiren hekimin teknik deneyimi, sitolojik preparatların kalitesi, değerlendiren sitopatoloğun deneyimi, lezyonun morfolojik heterojenliği ve kistik bir bileşen içermesi dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlı olarak değişken duyarlılık ve özgüllük göstermektedir. İİAB, tükürük bezi kitlelerinin önemli bir grubunu oluşturan benign neoplazilerin sınıflandırılmasında ve bu vakalarda gereksiz invaziv cerrahi prosedürlerin önlenmesinde oldukça önemli bir rol üstlenmektedir. Neoplastik ve nonneoplastik lezyonları ayırt etmek için tükürük bezi ince iğne aspirasyon biyopsisinin bildirilen duyarlılığı %86 ila %100 arasında ve özgüllüğü %90 ila %100 arasında değişmektedir. Yanlış pozitif ve yanlış negatif tanılar nadirdir (25,33–36).

Benign ve malign tükürük bezi lezyonlarını ayrıt etmedeki doğruluğu %81-100 oranında değişir. Buna karşılık neoplazilerin spesifik olarak subtiplendirmesi için tükürük bezi İİAB'nin doğruluk oranı %48 ila %94 arasında değişen daha geniş bir aralık göstermektedir. Sitolojik tanı doğruluk oranları pleomorfik adenom, Warthin tümörü gibi sık görülen benign tümörlerin bir kısmında çok yüksek olmasına rağmen, tükürük bezi tümörlerinde genel olarak subtiplendirme oranları düşüktür. Benign ve

düşük dereceli neoplazilerin yüksek dereceli karsinomlardan ayrımında doğruluk oranları yüksektir (17,25).

Genellikle İİAB düşük ve yüksek dereceli karsinomları ayırt etmede de son derece faydalıdır. Bu ayrım ile fasiyal sinirin korunmasına ilişkin kararlar ve boyun diseksiyonu endikasyonları da dahil olmak üzere cerrahinin kapsamının belirlenmesinde de yardımcı olabilir (37).

Tükürük bezi İİAB'nin değerlendirilmesinde, tükürük bezi tümör çeşitliliği, karmaşıklığı ve sitomorfolojik örtüşmenin getirdiği zorluklar nedeniyle ortak bir sınıflandırma sistemine ihtiyaç duyulmuş ve Tükürük Bezi Sitopatolojisinin Raporlanması için Milan Sistemi (MSRSGC) önerilmiştir (38–40).

MSRSGC, ilk olarak 2015 yılında İtalya'nın Milano kentinde, Amerikan Sitopatoloji Derneği ve Uluslararası Sitoloji Akademisi'nin onaylarıyla bir araya gelen 15 ülkeden, içerisinde sitopatologlar, cerrahi patologlar ve baş ve boyun cerrahlarından oluşan 40 katılımcıdan oluşan uluslararası bir çalışma grubu tarafından ortak bir çaba olarak geliştirilmiştir (38).

Tükürük bezi sitolojilerini raporlamada Milan Sistemi olarak adlandırılan daha önce serviks, pankreas, üriner sistemde uygulananlara ve özellikle tiroid aspirasyonunda kullanılan Bethesda Sistemi'ne benzer bir atlas kitaba dönüşmüştür (17).

Milan Sistemi'nin amacı, kanıta dayalı bir raporlama sistemi sağlamak, tanıları standartlaştırmak, klinisyenler için temel bilgileri vurgulamak, patologlar ile klinisyenler arasındaki iletişimi geliştirmek ve nihayetinde tek tip bir raporlama sistemi sağlayarak hasta yönetimini iyileştirmektir (38).

2.4. TÜKÜRÜK BEZİ SİTOPATOLOJİSİNİ RAPORLAMAK İÇİN MİLAN SİSTEMİ

Günümüzde tükürük bezi sitolojisini raporlamada Milan Sistemi yaygın kullanılmaktadır. Bölümümüzde de tükürük bezi ince iğne aspirasyonları Milan Sistemine göre raporlanmaktadır.

Milan Sistemi'nin kullanımı tükürük bezi İİAB'sinin genel etkinliğini artırır ve spesifik bir tanıdan ziyade risk tabakalandırmasını vurgulayan kanıta dayalı bir sistemdir.

Milan Sistemi 6 tanısal kategoriden oluşmaktadır:

- Kategori I: Nondiagnostik (ND),
- Kategori II: Nonneoplastik (NN),
- Kategori III: Önemi Belirsiz Atipi (AUS),
- Kategori IV: Neoplazm,
    - Kategori IVA: Benign Neoplazm (BN)
    - Kategori IVB: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı (SUMP)
- Kategori V: Malignite Şüphesi (MŞ)
- Kategori VI: Malign (M)

Milan sistemi; tanı kategorilerini, malignite riskini (ROM, Risk of Malignancy) ve klinik yönetim stratejileri ile ilişkilendiren, literatürdeki verilerden yola çıkarak türetilen kanıta dayalı bir sistemdir (25).

2.4.1. Nondiagnostik

Sitolojik tanı açısından niteliksel ve/ veya niceliksel nedenlerle yeterli bilgi sağlayamayan, tanı için yetersiz materyal içeren tükürük bezi aspiratları, nondiagnostik olarak sınıflandırılır. Bu tanı kategorisi, yalnızca tüm aspirasyon materyali eksiksiz olarak incelendiğinde kullanılmalıdır.

Tükürük bezi İİAB'nin yeterliliğini belirlemek için gereken kesin hücre sayısı literatürde net bir şekilde doğrulanmamış ve belirlenmemiştir.

Nondiagnostik tanı için belirlenen sitolojik kriterler:

• Hücresel bileşenin değerlendirilmesini engelleyen artefaktlar içeren, uygun şekilde hazırlanmadığı için tanı koymayı zorlaştıran yaymalar (havada kuruma, hücreleri örten kan elemanlarının varlığı, yetersiz veya zayıf boyanma, ezilme artefaktı).

• Klinik ve radyolojik olarak tanımlanmış bir kitlede yalnızca normal tükürük bezi elemanlarının bulunması

• Epitelyal hücre komponenti içermeyen, nonmüsinöz kist sıvısına ait hücresel bileşenler içeren yaymalar (Nondiagnostik, Kist sıvısı)

• Hücre içermeyen, yalnızca fibröz stromadan oluşan yaymalar

• Herhangi bir epitelyal ve inflamatuar hücre içermeyen nekrotik debrisin bulunması

Belirlenmiş sitolojik tanı kriterlerine ait istisnai durumlar:

• Sitolojik olarak belirgin atipi gösteren herhangi bir tükürük bezi aspirasyonu Nondiagnostik olarak değerlendirilemez.

• Epitelyal bileşeni bulunmayan müsinöz kist sıvısı, nondiagnostik olarak sınıflandırılmamalıdır. Klinik önemi göz önünde bulundurularak önemi belirsiz atipi olarak yorumlanmalıdır.

• Epitelyal hücre bileşeni olmaksızın, bol miktarda inflamatuar hücre içeren yaymalar, uygun klinik ve radyolojik değerlendirmelerle birlikte ele alındığında, tanısal açıdan yeterli kabul edilebilir.

• Neoplastik hücrelerin bulunmadığı; ancak neoplazi düşündüren bir matriks bileşeni içeren yaymalar nondiagnostik olarak sınıflandırılmamalıdır. Bu tür bulgular önemi belirsiz atipi kapsamında değerlendirilmelidir (25).

Nondiagnostik vakalar, yaklaşık %15 oranında ROM değerine sahiptir (25,38,41,42).

En sık nondiagnostik tanısı alan benign ve malign tümörler kistik neoplazilerdir (Örn. Warthin tümörü, mukoepidermoid karsinom). Bu lezyonlarda aspirasyon sırasında iğne yalnızca asellüler sıvı içerebilir, bu da tümör dokusunun yeterince örneklenememesine neden olabilir. Bu riski en aza indirmek amacıyla, nondiagnostik olarak sınıflandırılan tükürük bezi aspirasyonlarına yeniden İİAB yapılması önerilir. Nondiagnostik sonucunu azaltmak için ikinci kez yapılan İİAB sırasında ultrason kılavuzluğu ve/ veya hızlı yerinde değerlendirme (ROSE, Rapid On-Site Evaluation) kullanılması tavsiye edilir. Bu hastalar için BT veya MRG gibi ileri görüntüleme yöntemleri de tanı sürecinde yardımcı olabilir.

Eğer klinik ve radyolojik bulgular neoplastik veya malign bir lezyonun varlığı açısından yeterince şüpheli ise ve nondiagnostik tanısı tekrarlıyorsa, kor biyopsi veya cerrahi rezeksiyon gibi daha invaziv tanı ve tedavi yöntemleri göz önünde bulundurulmalıdır (25).

2.4.2. Nonneoplastik

İnflamasyon, yapısal değişiklikler ve enfeksiyona akut ve kronik reaktif yanıt dahil olmak üzere iyi huylu neoplastik olmayan değişiklikler gösteren örnekler için kullanılmaktadır (25).

Nonneoplastik olarak sınıflandırılan tükürük bezi lezyonlarının aspirasyonları için ROM %11'dir (9,11,43,44).

Nonneoplastik tükürük bezi lezyonlarının çoğunda, eş zamanlı olarak altta yatan neoplastik bir sürecin bulunabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle nonneoplastik tanısı konulurken yanlış negatif sonuçlardan kaçınmak için klinik ve radyolojik korelasyon önemlidir. Tanının doğruluğunu arttırmak için üçlü test yaklaşımı uygulanmalıdır. Bilinen klinik, radyolojik ve sitolojik veriler arasında net bir uyum sağlanmadığında tanı yeniden gözden geçirilmeli ve ek değerlendirmeler yapılmalıdır.

Akut, kronik ve granülomatöz sialadenitis, sialolitazis, reaktif lenf nodu hiperplazisi, IgG4 ilişkili kronik sialadenitis, benign lenfoepitelyal

lezyon/lenfoepitelyal sialadenitis (LESA), sialadenozis ve onkositozis gibi lezyonlar belirli sitolojik kriterler ile nonneoplastik kategori içerisinde yer almaktadır.

Nonneoplastik tükürük bezi lezyonlarının klinik yönetiminde, lezyonun yapısına bağlı olarak fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri bir arada kullanılmalıdır. Klinik veya radyolojik özeliklerde herhangi bir değişiklik fark edildiğinde, yeniden örnekleme yapılması gerektirmektedir (25).

2.4.3. Önemi Belirsiz Atipi

Tükürük bezi İİAB'nin birincil amacı klinik yönetimi etkileyebileceğinden neoplastik ve nonneoplastik lezyonlar arasında ayrımını yapmaktır. Bu ayrım nonneoplastik lezyonlarda gereksiz cerrahi müdahaleyi önler, neoplazmın benign ve malign oluşuna göre cerrahinin zamanlamasının ve kapsamının preoperatif olarak planlanmasını sağlar. Tükürük bezinde nonneoplastik lezyon/neoplazm ayrımı için bildirilen duyarlılık %79 ila %100 arasında değişirken, özgüllük %71 ila %100 arasında değişmektedir (36).

Bu tanı kategorisi nonneoplastik veya neoplastik olarak güvenle sınıflandırılacak kalitatif ve kantitatif sitomorfolojik özellikler içermeyen bir aspirasyon için tercih edilir. Ayrıca, nondiagnostik olarak değerlendirilme ihtimalini dışlayan atipik sitomorfolojik özellikler ile hücreselliği yetersiz ancak atipi derecesinin "malignite şüphesi" değerlendirmesi için yetersiz olduğu İİAB örnekleri için de kullanılmaktadır. ÖBA; MŞ kategorisine kıyasla daha düşük bir malignite riski taşımaktadır (25).

ÖBA kategorisinin kullanımı, yanlış negatif tanıya neden olabilecek "Nonneoplastik" kategorisini ve yanlış pozitifliğe yol açabilecek "Neoplazm" kategorisini azaltmaya yardımcı olacaktır. Önemi belirsiz atipi kategorisi, doğası gereği heterojen olup genellikle preparat hazırlık sürecine (İİAB tekniği, örnekleme yöntemi, hazırlama tekniği, hava ile kurutma artefaktı) ve lezyonun yapısına (kistik dejenerasyon, yoğun skleroz, nekroz) bağlı olarak az sayıda, iyi korunmuş hücre içeren örnekler için kullanılmaktadır (45–50).

ÖBA kategorisinin heterojen bir yapıya sahip olduğu için en yaygın olan sitolojik tanı kriterleri şunlardır:

- Neoplazm açısından belirsiz reaktif ve reparatif atipi
- Skuamöz, onkositik veya diğer metaplastik değişiklikler ile karakterize vakalar
- Stromal bileşenler veya ekstraselüler matriks içeren, ancak neoplaziyi düşündürmeyen düşük hücreselliğe sahip örnekler
- Nonneoplastik ve neoplastik süreçler arasındaki ayrımı zorlaştıran, hava ile kurutma artefaktı, kanı maskeleme ve aşırı pıhtılaşma artefaktı dahil olmak üzere hazırlama artefaktları olan örnekler
- Mukoepidermoid karsinom veya Warthin tümörü gibi kistik bir neoplazmın dışlanamadığı, epitelyal bileşeni olmayan veya çok az miktarda epitelyal bileşen barındıran müsinöz kistik lezyonlar
- Sitomorfolojik bulgularla lenfoproliferatif bir hastalığın dışlanamadığı, atipi derecesinin veya şüphenin MŞ tanı kategorisi için yetersiz olduğu, atipik lenfoid infiltrasyonların mevcut olduğu durumlar (25)

ÖBA tanısı klinik ve radyolojik verilerin dikkatli bir şekilde korelasyonu ile verilmelidir. Tedavide multidisipliner bir ekip tarafından her hasta bireyselleştirilerek yönetim esastır.

Genel risk değerlendirmesine, lezyonun doğasına ve kurumsal uygulamalara bağlı olarak, klinik takip, tekrar İİAB, kor-iğne biyopsisi, açık biyopsi ya da intraoperatif frozen yapılabilir.

Kistik lezyonlar için, sıvının boşaltılmasından sonra lezyon tamamen kaybolursa, büyük olasılıkla neoplastik değildir ve klinik takip önerilir. Herhangi bir rezidüel kitle varsa, ultrason kılavuzluğunda daha spesifik bir sitolojik tanıya ulaşılmasına yardımcı olabilir.

Kistik tükürük bezi lezyonlarının üçte birinden fazlası neoplastik olduğundan, kist aspirasyonla düzelmezse veya tekrarlarsa genellikle cerrahi eksizyon endikasyonu vardır.

Atipik lenfoid popülasyona sahip aspirasyonlarda, lenfoproliferatif bir lezyonu dışlamak ve spesifik sınıflandırma amacıyla akım sitometrisi ve veya doku biyopsisi düşünülmelidir (51).

Tükürük bezi lezyonlarının %10'undan fazlasının ÖBA olarak yorumlanmaması önerilmektedir. ÖBA oranının kurum içi izlenmesi bu oranların azaltılmasında önemlidir (25).

2.4.4. Neoplazm

GLOBOCAN 2022 verilerine göre, tükürük bezi tümörleri dünya genelinde nadir görülen neoplazmlar arasında yer almaktadır ve dünya genelinde toplam 55.053 yeni vaka rapor edilmiştir. Tükürük bezi kanserleri, tüm kanser vakalarının %0,3'ünü oluşturarak düşük bir prevalansa sahiptir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Küresel sıralamada insidans açısından 28. sırada, mortalite açısından ise 27. sırada yer almaktadır. Mortalite oranı insidansa kıyasla daha düşüktür ve %0,2 olarak belirlenmiştir (52). Tükürük bezi tümörleri daha sık parotis bezinde görülür ve tüm baş boyun tümörlerinin yaklaşık %6'sını oluşturur. Parotis bezinde ortaya çıkan tükürük bezi neoplazmlarının %80 kadarı benigndir. Diğer majör ve minör tükürük bezlerinde malign tümör görülme sıklığı önemli ölçüde artmıştır. Yetişkinlerde pleomorfik adenomlar tüm tükürük bezi neoplazilerinin %50'sini oluşturarak en sık görülen benign neoplazisidir. Warthin tümörü de en yaygın 2. benign tümörüdür. Mukoepidermoid karsinom hem çocuklarda hem de erişkinlerde en sık görülen malign tümör olarak belirtilmektedir (19).

İİAB, tükürük bezinin en yaygın benign neoplazileri olan pleomorfik adenoma ve Warthin tümörüne %98'in üzerinde yüksek özgüllükle tanı koyar; ancak tükürük bezinin diğer epitelyal neoplazileri için spesifik tanı koymada aynı derecede etkili değildir.

Bu sınırlamaların temel nedeni, farklı tümör türleri arasında ve hatta aynı tümör içerisinde bile belirgin morfolojik benzerlikler ve çeşitlilik bulunmasıdır (11,53,54).

2.4.4.1. Benign Neoplazm

BN kategorisi tükürük bezinin spesifik bir benign epitelyal veya mezenkimal neoplazmının karakteristik sitolojik kriterlerine dayanarak teşhis edilen açık ve net benign neoplazmları için kullanılır. Epitelyal kökenli en yaygın tükürük bezi neoplazmı pleomorfik adenom ve Warthin tümörüdür. Her iki tümör de yüksek özgüllükle İİAB ile tanınır. Mezenkimal kökenli benign tükürük bezi tümörlerine ise lipom, schwannoma, lenfanjiom ve hemanjiom örnek verilebilir. Bu kategori için ROM %3 den azdır. Benign neoplazm olarak sınıflandırılan vakalarda fasiyal sinir korunarak cerrahi eksizyona geçilmeden önce tümör boyutunu değerlendirmek için görüntüleme yöntemlerine başvurulur (25). Bazı durumlarda, WT veya yaşlı bir hastada derin lob PA gibi asemptomatik benign tükürük bezi tümörleri klinik gözlemle yönetilebilir. PA'lar, zamanla ve tümör boyutuyla artan küçük bir malign transformasyon riski (%3) taşır ve karsinoma ex-PA önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (55). Bu nedenle, neredeyse tüm PA vakalarında eksizyon önerilse de yönetim hasta ve hekimin ortak kararına dayalı olarak bireyselleştirilmelidir (56).

2.4.4.2. Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı

SUMP, neoplazm tanısı koyduran sitolojik özelliklere sahip olan ancak benign ve malign neoplazm ayrımının kesin olarak yapılamadığı örnekler için verilir. Bu kategorideki vakaların çoğu hücresel benign neoplazmları, atipik özelliklere sahip neoplazmları ve düşük dereceli karsinomları içermektedir

SUMP heterojen bir kategoridir tanıda daha ileri alt kategorizasyon için 3 ana sitomorfolojik model geliştirilmiştir:

“Sellüler bazaloid neoplazm”: immatür “bazaloid” sitomorfolojide dar sitoplazmalı hücrelerin baskın popülasyonu ile karakterize edilen örnekler

“Sellüler onkositik/onkositoid neoplazm”: onkositik granüler orta- geniş miktarda sitoplazmaya sahip baskın hücre popülasyonu ile karakterize örnekler

“Berrak hücre özelliklerine sahip sellüler neoplazm": berrak veya vakuollü sitoplazmaya sahip baskın hücre popülasyonu ile karakterize örnekler

Bu subkatergorizasyon ayırıcı tanının yeniden belirlenmesine yardımcı olabilir. En yaygın SUMP paternleri sellüler bazaloid neoplazmlar ve sellüler onkositik/ onkositoid neoplazmlar olup berrak hücre özelliklerine sahip sellüler neoplazmlar daha nadir görülür (25).

Bazı vakalar onkositik/ onkositoid ve berrak hücrelerin varlığı gibi sellüler paternlerin bir karışımını da içerebilir.

SUMP’un bazaloid ve onkositik/onkositoid alt grupları arasında da değişken malignite oranları göstermiştir; ancak hangi grubun en yüksek malignite riskine sahip olduğu açısından tutarlı bilgi mevcut değildir (25,57).

Bu kategoride ROM %26’dır. SUMP olarak sınıflandırılan tükürük bezi aspiratlarının çoğunun histolojik takibi benign neoplazi ya da düşük dereceli karsinomlar olacaktır. SUMP tanısı alan vakalarda cerrahi eksizyon endikedir. Tümör boyutunu değerlendirmek amacıyla operasyon öncesi MR ve BT gibi görüntüleme yöntemlerine başvurulur. SUMP olarak raporlanan hastalarda intraoperatif “frozen section” işlemi; histolojik sınıflandırmayı ve cerrahi sınır durumunu daha iyi tanımlayabilir ayrıca boyun disseksiyonunun endike olup olmadığını belirlemeye yardımcı olabilir (25).

2.4.5. Malignite Şüphesi

Milan Sistemi’nde yer alan “Önemi Belirsiz Atipi” (AUS), “Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı” (SUMP), “Malignite Şüphesi” (MŞ) kategorileri, belirsiz tanı grubunu oluşturur. Bu kategoriler ROM açısından değerlendirilerek, tedavi ve takip sürecinin yönetilmesine yardımcı olur. Düşük hücresellik veya çeşitli numune artefaktları gibi tanısal kısıtlamalar nedeniyle, bazı örneklerde kesin malign veya benign tanıya erişmek zor olabilir. Bu gibi durumlarda belirsiz tanı kategorileri, klinisyenlere ve patologlara doğru yönetim stratejisi geliştirmede kılavuzluk eder. Bir tükürük bezi İİAB’si, spesifik malignite tanısı koymak için gerekli tüm kriterleri taşımıyorsa ancak bazı morfolojik özellikleri

nedeniyle malignite açısından şüpheli bulunuyorsa malignite şüphesi kategorisine dahil edilir.

Malignite şüphesi tanısı koyarken, mümkünse İİA yayması primer tükürük bezi malignitesi için şüpheli, metastaz için şüpheli ya da lenfoma için şüpheli gibi alt kategorilere ayrılmalıdır. MŞ vakalarının büyük çoğunluğu yüksek dereceli malignitenin suboptimal örnekleridir (25).

Malignite şüphesinin malign kategorisinden ayrılmasının amacı, malign olarak sınıflandırılan bir İİAB'nin pozitif prediktif değerini (PPV, Positive Predictive Value) korurken, aynı zamanda yanlış pozitif tanılardan kaçınmaktır (58–62).

Milan sisteminin 2018 baskısından itibaren yapılan araştırmalara göre malignite şüphesi kategorisi %83'lük bir ROM oranına sahiptir. Tükürük bezi tümörleri için immünhistokimyasal ve moleküler belirteçlerin kullanımının artmasıyla, tanı koyma süreçleri daha güvenilir hale gelmiştir. Malignite Şüphesi kategorisi, kesin malign tanısı için yetersiz örneklerde yardımcı bir tanısal çerçeve sunarak, uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesine katkıda bulunur.

Malignite şüphesi tanısı, bir lezyonun malign olabileceğine dair şüphe uyandırsa da kesin bir malignite tanısı koymak için yeterli değildir. Bu nedenle, malignite şüphesi tanısı konulan hastalarda doğrudan radikal cerrahi, kemoterapi veya radyoterapi gibi agresif tedavi yaklaşımlarının uygulanması önerilmez. Malignite şüphesi tanısı konan hastalarda, kesin tanıyı desteklemek amacıyla ek doku materyali elde edilmesi gereklidir. Daha fazla hücresel materyal elde etmek için ince iğne aspirasyonun tekrarlanması ve elde edilen örneklerin moleküler, immünhistokimyasal veya genetik testler gibi ileri incelemeler için yeterli kalitede ve miktarda olması sağlanmalıdır. Tanının kesinleşmesi ve aynı zamanda küratif bir yaklaşım sunabilmesi açısından cerrahi eksizyon yapılabilir. İntraoperatif "frozen section" işlemi tanısal sürece katkıda bulunabilir ve ek cerrahi müdahale gerekip gerekmediğine karar verilmesini sağlayabilir (25).

2.4.6. Malign Neoplazm

Malign tükürük bezi tümörleri hem major hem de minör tükürük bezlerinde ortaya çıkabilen ve geniş bir histolojik çeşitlilik gösteren primer neoplazileri içermektedir. Bununla birlikte, tükürük bezlerinde veya bez içi ve bez ile komşu ilişkili lenf nodlarında metastatik kutanöz skuamöz hücreli karsinom ve baş boyun maligniteleri gibi sekonder neoplaziler görülebilir.

Malign tümörlerin büyük bir kısmı parotis ve submandibuler bezlerde görülmektedir. Malign olarak sınıflandırılan tükürük bezi aspirasyonları, tek başına veya yardımcı çalışmalarla birlikte malignite tanısı koydurabilecek sitomorfolojik özelliklerin kombinasyonunu içerir (25).

Tanısal süreçte klinik yönetim üzerindeki etkisi göz önüne alınarak mümkün olduğunca spesifik tümör tipi belirlenmeli ve bununla birlikte neoplazmın düşük veya yüksek derecesi de rapor edilmelidir.

Eğer belirli bir derece tespit edilemiyor ise, tümörün belirsiz derecede olduğu da belirtilmelidir. Tümörün derecesi klinisyen için tümörün yaygınlığını, boyun diseksiyonu gerekliliğini ve büyük sinirlerin feda edilme olasılığını değerlendirme açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle, cerrahi müdahalenin kapsamını belirlemede kritik bir rol oynar. Parotis bezinin derin lobunu tutan yüksek dereceli tükürük bezi tümörleri için total parotidektomi gereklidir. Buna ek olarak, bir kanserin primer mi yoksa metastatik mi olduğu tedavi sürecinin yönlendiren klinik bir faktördür. Parotis bezi lenf nodlarına metastatik yayılım gösteren hastalarda, genellikle eş zamanlı boyun diseksiyonu yapılması gereklidir. Eğer lezyon kutanöz kaynaklı değil ve farklı bir tümörden metastatik yayılım şüphesi varsa, PET-BT görüntüleme primer odak bölgesini belirlemek için endike olabilir (25,63).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL ONAYI

"Tükürük Bezi İnce İğne Aspirasyon Biyopsilerinin Milan Sistemine Göre Değerlendirilmesi ve Histopatolojik Tanıları ile Karşılaştırılması' adlı tezimiz için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan 27.12.23 tarihli ve E.Kurul- E1-23-4499 sayılı kurul onayı alınmıştır.

3.2. OLGU SEÇİMİ

Bu çalışmada Temmuz 2019-Temmuz 2024 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü arşivindeki, tükürük bezi lezyonu bulunan 436 hastanın Milan Sistemi'ne göre tanı almış toplam 511 adet ince iğne aspirasyon biyopsisine ait arşiv taraması yapılmıştır. Bu olgular içerisinde 179 hastada (199 adet aspirasyonda) cerrahi materyal mevcut olup histopatolojik tanısı ile karşılaştırılmıştır. Olgulara ait yaş ve cinsiyet gibi demografik bilgiler, lezyon lokalizasyonu ve boyutu hastane bilgi işletim sistemi (HICAMP) üzerinden elde edilmiştir.

Tükürük bezinin iç yapısında yer alan tüm lezyonlar çalışmaya dahil edilmiştir. Tükürük bezi yakınında bulunan ama bezin dışındaki lezyonlar çalışma kapsamına alınmamıştır.

Çalışmamızda sitomorfometrik analiz; histopatolojik tanısı neoplazi (benign/ malign) olarak raporlanan; aspirasyon tanısı ise Milan Sistemi'ne göre "nonneoplastik", "önemi belirsiz atipi", "benign neoplazm", "malignite potansiyeli belirsiz tükürük bezi neoplazmı", "malignite şüphesi" ve malign neoplazm" kategorilerinde yer alan olgulara yapılmıştır. Bu olguların sitomorfometrik analize dahil edilme kriterleri:

- MGG boyalı yayma olması
- En az 100 hücre içerecek yeterlilik kriterini karşılaması
- Teknik olarak optimal düzeyde morfolojik görünümünün sağlanması

- Hücrelere ait sitoplazmik sınırların net seçilebilmesi
- Artefakt içermemesi

Sitomorfometrik analizde dışlama kriterleri ise MGG boyalı yaymada hedef hücre sayısı olan 100 hücreye ulaşamama, artefakt içeren yaymaların olması ve hücrelere ait sitoplazmik sınırların net seçilememesi olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan en az artefakta sahip 79 adet aspirasyonun MGG boyalı yaymalarından biri sitomorfometrik ölçümler için seçilmiştir.

3.3. SİTOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK TANI DOKÜMANTASYONU

Tükürük bezi ince iğne aspirasyon biyopsilerine (İİAB) ait sitolojik tanılar, Milan Sistemi'ne göre sınıflandırılmıştır. Histopatolojik tanı verifikasyonu sağlanabilen olguların patoloji raporları kaydedilmiştir. Bu olgular içerisinde tanı uyumsuzluğu bulunan örneklerin aspirasyon yaymalarına ait preparatlar yeniden değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede, aspirasyon tanılarının Milan Sistemi'nin 2.baskısı (2018) ve rezeksiyon tanılarının DSÖ sınıflamasına (2022) uyumluluğu gözetilmiştir. Preparatlar incelenirken ışık mikroskobunda (Olympus CX23 ve Nikon Eclipse C*i*), x40, x100, x200, x400, x1000 (objektif lens x 10x oküler lens) büyütmeleri kullanılmıştır.

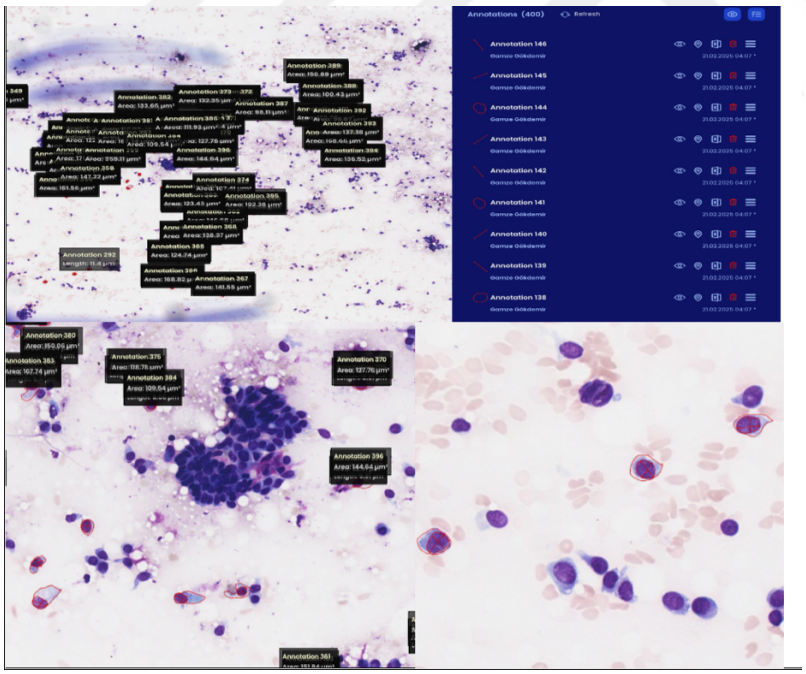
3.4. DİJİTAL SİTOMORFOMETRİK DEĞERLENDİRME:

Değerlendirmeye uygun 82 adet MGG boyalı yayma örneği, Leiaca Aperio AT Turbo (Dr. Vista, CA, USA) slayt tarama cihazında 40x objektif ile taratılmıştır. Taratılan görüntüler Vira-sight görüntü analiz programında (Virasoft Yazılım A.Ş., İstanbul Türkiye) morfometrik analizler için gruplandırılmıştır. Her olguda sitoplazmik sınırları belirgin, üst üstte binmenin olmadığı, en az artefakt içeren 100 hücre analiz edilmiştir. Heterojen tümörlerde (pleomorfik adenom gibi) farklı hücre tiplerini temsil eden alanlar seçilmiştir. Çizimler manuel olarak yapılmıştır (Şekil 2).

Analizde, her hücrede nükleusun uzun ve kısa eksen çapları, nükleusun ve hücrenin çevresi µm; nükleusun ve hücrenin alanı ise µm² cinsinde olacak şekilde kaydedilmiştir. Elde edilen veriler benign ve malign gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Bu veriler aracılığıyla aşağıdaki morfometrik parametreler hesaplanmıştır:

- Nükleusun uzunluğu ve genişliği
- Nükleusun çevresi ve alanı
- Nükleer yuvarlaklık (roundness) ve dairesellik (circularity)
- Elongasyon faktörü
- Nükleus/ sitoplazma oranı (N/C)
- Hücrenin çevresi ve alanı
- Hücre form faktörü



Şekil 2: Çalışmamızda Vira-sight görüntü analiz programında yapılan sitomorfometrik analiz ile 100 hücrede nükleusun uzun eksendeki çapı, kısa eksendeki çapı nükleusun çevresi ve hücre çevresi çizimi

3.5. İNCELENEN PARAMETRELER VE METOD

Çalışmaya dahil edilen olguların yaşı, cinsiyeti, lezyonun lokalizasyonu ve çapı değerlendirilmiştir. Hastaların hastane arşivinde Milan Sistemi'ne göre kategorilendirilmiş ince iğne aspirasyon biyopsi tanıları dokümante edilmiştir. Histopatolojik tanılar, olguların patoloji raporları ve hasta/ hasta yakınları ile yapılan telefon görüşmeleri sonucu kaydedilmiştir.

Dijital sitomorfometrik analiz için seçilen grupta incelenen morfometrik parametreler:

Nükleer Parametreler:

- Nüklusun uzunluğu: nükleusun en uzun ekseni boyunca ölçülen çapı
- Nükleusun genişliği: nükleusun en kısa ekseni boyunca ölçülen çapı
- Nükleer elongasyon faktörü: nükleusun uzun çap/ kısa çap oranı
- Nükleusun çevresi: nükleusun dış sınırının uzunluğu
- Nükleusun alanı: Nükleusun toplam yüzey alanı
- Nükleer yuvarlaklık (roundness): nükleusun ne kadar yuvarlak olduğunu gösterir.
- Nükleer dairesellik (circularity): nükleusun ne kadar dairesel olduğunu gösterir. Dairesel bir nükleus için bu değer 1'e çok yakındır. Nükleusun şekli bozuldukça değer 1'den uzaklaşır (küçülür).

Hücre Morfometrik Parametreleri:

- Hücrenin çevresi: Hücrenin dış sınırının uzunluğudur.
- Hücrenin alanı: Hücrenin toplam yüzey alanıdır.
- Nükleus/ sitoplazma oranı (N/C): nükleer alanın hücre alanına oranıdır.
- Hücre form faktörü: Hücrenin şekil düzensizliğini ve yuvarlaklığa ne kadar yakın olduğunu ölçen bir parametredir. Hücre form faktörü ne kadar düşükse hücre kontürleri o kadar düzensizdir.

Formülsel Hesaplamalar:

- Hücre Form Faktörü: (4 π x hücrenin alanı) / (hücrenin çevresi x hücrenin çevresi)
- Elongasyon Faktörü: (nükleer uzun eksen çap uzunluğu) / (kısa eksen çap uzunluğu)
- Nükleer yuvarlaklık (roundness): (nükleer çevre x nükleer çevre) / (4 π x nükleer alan)
- Nükleer dairesellik (circularity): (4 π x nükleer alan) / (nükleusun çevresi x nükleusun çevresi)
- N/C oranı: (nükleusun alanı) / (sitoplazmik alan)

3.6. İSTATİKSEL ANALİZ

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum-Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov-Smirnov testinden yararlanılmıştır.

Sürekli verilerin malign ve benign neoplaziler arasındaki karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, hasta yaşlarının tanı kategorilerindeki karşılaştırmalarında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. Farklılığın hangi gruplarından kaynaklandığı Kruskal Wallis Çoklu karşılaştırma testi ile incelenmiştir.

Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare test/ Fisher’s Exact testi kullanılmıştır.

Aspirasyon tanılarının tanısal doğruluk ölçütleri (duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Sitomorfometrik ölçümlerin maligniteyi ayırt etmedeki tanısal performansı ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi kullanılarak belirlenmiştir.

ROC analizi, bir tanı testinin duyarlılık ve özgüllük verilerini en doğru değerde hesaplamayı sağlayacak optimal eşik noktasını belirlemeye yardımcı olan istatistiksel

bir yöntemdir. Bu ROC analizi ile belli bir değişkenin (ör: nükleusun çevresi) malign ve benign neoplaziler arasında ne kadar ayırt edici olduğu gösterilmektedir.

Çalışmamızda ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) belirlenmiştir. AUC, 0,5'e ne yakınsa değişkenin malign benign ayrımında etkili olmadığı; 0,7-0,8 arasındaysa değişkenin iyi bir ayırt edici olduğu; AUC >0,8 ise değişkenin çok güçlü bir ayrım gücü olduğu yorumu yapabilir.

Optimal eşik değer Youden's İndeks kullanılarak hesaplanmıştır.

Değerlendirmelerde IBM SPSS for Windows 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) programı kullanılmıştır ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Patoloji Bölümü Veri Tabanı'nda kayıtlı tükürük bezi İİAB olguları, Temmuz 2019- Temmuz 2024 tarihleri arasındaki dönemi kapsayacak şekilde geriye dönük olarak taranmıştır. 436 hastaya ait toplam 511 aspirasyon materyali belirlenmiştir.

436 hastanın 95'inde aspirasyon tekrarlanmıştır. Bu hastaların 14'üne üçer kez, 81'ine ikişer kez İİA uygulanmıştır. Hastaların %2'sinde (9/436) tükürük bezi lezyonu bilateral parotis bezinde yerleşim göstermektedir.

Çalışmada yer alan olguların %59,4'ü (n=259) erkek, %40,5'i (n=177) kadındır.

Erkek/ kadın oranı (E/K): 1,46 olarak hesaplanmıştır. Hastane veri tabanı ışığında, erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık tükürük bezi lezyonuna rastlanmıştır.

Olguların yaşları 7 ila 92 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 54.13±15.61'dir.

Yaş gruplarına göre dağılım incelendiğinde; en sık lezyon görülen yaş aralığı 41-60 yaş olup bu gruptaki hasta sayısı 175'tir. Olgulara ait demografik özelliklerinin dağılımı Tablo 1'de sunulmaktadır.

Lezyonların yerleşim yeri incelendiğinde; tüm aspirasyonların %89,8'inde (n=459) lezyonlar parotis bezinde, %9,1'inde (n=47) submandibular bezde, %0,7'sinde (n=4) bukkal bölgede ve %0,1'inde (n=1) sublingual bezde yerleşim göstermiştir. Çalışmada en sık yerleşim yeri parotis bezi olup, bunu submandibular bez takip etmiştir (Tablo 2).

Lezyonların 267'si sağ, 235'i sol taraflı, 9'u ise bilateral yerleşim göstermiştir. Bilateral tükürük bezi lezyonu bulunan 9 olgunun tamamında lezyonlar her iki parotis bezinde yerleşmiştir. Bu bilateral lezyonlu olguların 2'si kadın, 7'sı erkektir.

Tüm tükürük bezi lezyonları için ortalama nodül boyutu 22.97±13.13 mm olup nodül boyut aralığı 5-135 mm arasında değişiklik göstermektedir.

Tablo 1: Olgulara ait demografik özelliklerin dağılımı

Özellik	Değerler
Yaş	
Min–Maks	7-92
Ortanca (Medyan)	57
Ortalama ± SS	54,13 ± 15,61
Yaş Grupları	
0–20	10 (%2,3)
21–40	79 (%18,1)
41–60	175 (%40,1)
61–80	165 (%37,8)
>80	7 (%1,6)
Cinsiyet	
Kadın	177 (%40,5)
Erkek	259 (%59,4)
Toplam	436

Tablo 2: Lezyonların yerleşim yerine göre dağılımı

Yön	Parotis bezi n (%)	Submandibular bez n (%)	Bukkal bölge n (%)	Sublingual bez n (%)
Sağ	238 (%46,57)	26 (%5, 08)	2 (%0,39)	1 (%0,19)
Sol	212 (%41,48)	21 (%4,10)	2 (%0,39)	-
Bilateral	9 (%1,76)	-	-	-
Toplam	459 (%89,82)	47 (%9,19)	4 (%0,78)	1 (%0,19)

4.2. CERRAHİ MATERYALİ OLAN HASTALARA AİT ÖZELLİKLER

436 hastanın 179'unda (%41,1) histopatolojik korelasyon mevcuttur.

Cerrahi materyali bulunan bu 179 hastaya ait toplam 199 aspirasyon saptanmıştır. Histopatolojik korelasyonu olan olgularda erkeklerin kadınlara oranı 1,49 olarak hesaplanmıştır.

Olguların yaşları 12 ila 92 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 52,5'dur.

Cerrahi materyali olan lezyonların ise 98'i sağ yerleşimli, 98'i sol yerleşimli, 3'ü bilateraldir (Tablo 3).

Cerrahi materyali bulunan 199 aspirasyona ait lezyonların nodül boyut ortalaması 26,5 mm olup nodül boyut aralığı 17-68 mm arasında değişiklik göstermektedir.

Tablo 3: Cerrahi materyali olan aspirasyonların lokalizasyon dağılımı

Yön	**Parotis bezi n (%)**	**Submandibular bez n (%)**	**Sublingual bez n (%)**
Sağ	86 (%43,2)	11 (%5,5)	1 (%0,5)
Sol	90 (%45,2)	8 (%4,0)	-
Bilateral	3 (%1,5)	-	-
Toplam	179 (%89,9)	19 (%9,5)	1 (%0,5)

4.3. CERRAHİ MATERYALİ OLMAYAN HASTALARA AİT ÖZELLİKLER

436 hastanın 257'sinde cerrahi materyal izlenmemiştir. Bu hastalara ait toplam 312 aspirasyon izlenmiştir.

Cerrahi materyali olmayan grup içinde ise erkeklerin kadınlara oranı 1,47 olarak hesaplanmıştır.

Cerrahi materyali olmayan aspirasyonların lokalizasyon dağılımına bakıldığında 139 lezyon sağ taraflı ,137 lezyon sol taraflı ve 6 lezyon bilateral şeklindedir (Tablo 4).

Tablo 4: Cerrahi materyali olmayan aspirasyonların lokalizasyon dağılımı

Yön	Parotis bezi n (%)	Submandibular bez n (%)	Bukkal bölge n (%)
Sağ	152 (%48,7)	15 (%4,80)	2 (%0,6)
Sol	122 (%39,1)	13 (%4,16)	2 (%0,6)
Bilateral	6 (%1,92)	-	-
Toplam	280 (%89,7)	28 (%8,97)	4 (%1,2)

4.4. CERRAHİ MATERYALİ OLAN VE OLMAYAN HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Histopatolojik korelasyonu olan olgularda erkeklerin kadınlara oranı 1,49 iken cerrahi materyali bulunmayan grup içerisinde bu oran 1,47 olarak hesaplanmıştır.

Her iki grupta da erkek olgu sayısı kadın sayısından fazladır (Şekil 3).

Kadın ve erkek hastalar arasında cerrahi uygulama oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 5).

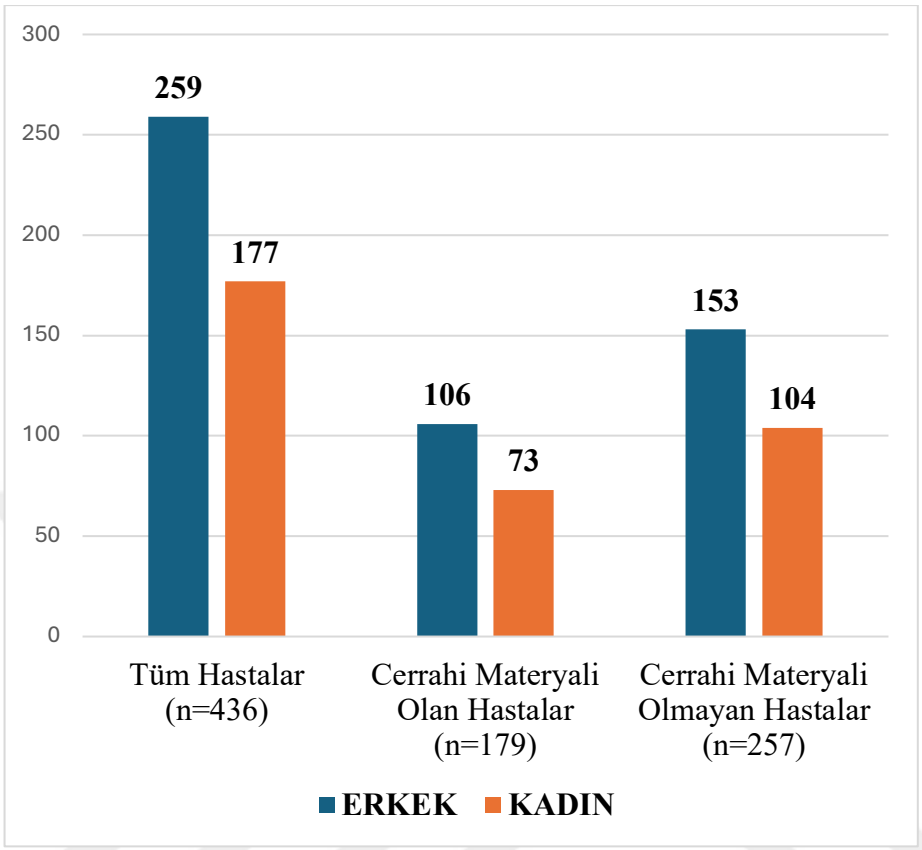
Cerrahi materyali bulunan hastaların yaş ortalaması, cerrahi materyali bulunmayan hastaların yaş ortalamasından daha düşük bulunmuştur (Tablo 6).

Her iki grupta da tükürük bezi lezyonlarının en sık saptandığı yaş aralığı 41-60 yıl olarak tespit edilmiştir (Tablo 7).

Toplam 436 hasta incelendiğinde, erkek hastaların yaş ortalamasının kadın hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.01$).

Aynı şekilde, cerrahi materyali bulunan olgular arasında erkek ve kadın hastaların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, erkek hastaların yaşlarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha büyük olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Cerrahi materyali bulunmayan grupta da benzer şekilde erkek hastaların yaşları kadın hastalardan anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.01$) (Tablo 8).



Şekil 3: Hasta gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Tablo 5: Cerrahi materyalin bulunma bulunmama durumuna göre kadın ve erkek oranları ve karşılaştırması

Cerrahi Materyali	**Erkek** **n (%)**	**Kadın** **n (%)**	
Olan	106 (%40,9)	73 (%41,2)	**0.947** [c]
Olmayan	153 (559,1)	104 (%58,8)	

c:Chi-Square test

Tablo 6: Hasta kategorilerine göre ortalama yaş, medyan yaş ve yaş aralığı

Hasta kategorileri	**Ortalama yaş**	**Medyan yaş**	**Yaş aralığı**
Tüm hastalar (n=436)	54,13	57	7-92
Cerrahi materyali olan (n=179)	52,5	55	12-92
Cerrahi materyali olmayan (n=257)	55,63	59	7-87

Tablo 7. Hasta gruplarının yaşa göre dağılımı

Yaş grubu	**Tüm hastalar n (%)**	**Cerrahi materyali olan hasta sayısı n (%)**	**Cerrahi materyali olmayan hasta sayısı n (%)**
≤20	10 (2,3)	5 (2,8)	5 (1,9)
21–40	79 (18,1)	41 (22,9)	38 (14,8)
41–60	175 (40,1)	77 (43,0)	98 (38,1)
61–80	165 (37,8)	52 (29,1)	113 (44,0)
>80	7 (1,6)	4 (2,2)	3 (1,2)

Tablo 8: Hasta gruplarında cinsiyete göre yaş değerleri

Grup	Cinsiyet	n (%)	Tanı yaşı Ort. ± SS	Tanı yaşı Ortanca (Min-Max)	p değeri
Tüm hastalar	Erkek	259 (59,4)	56,06±14,95	59 (7–92)	**0.001**[b]
	Kadın	177 (40,6)	51,30±16,16	53 (12–87)	
Cerrahi materyali olan	Erkek	106 (59,2)	53,92±15,62	57 (14–92)	**0.042**[b]
	Kadın	73 (40,8)	49,12±15,66	49 (12–82)	
Cerrahi materyali olmayan	Erkek	153 (59,5)	53,92±15,62	57 (14–92)	**0.008**[b]
	Kadın	104 (40,5)	49,12±15,66	49 (12–82)	

[b]: *Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir.*

4.5. BİLATERAL LEZYONLARIN İNCELENMESİ

Hem sağ hem sol parotis bezinde bilateral lezyonu bulunan 9 hasta tespit edilmiştir. Bu hastaların 7'sinde cerrahi materyal izlenmemiştir. Yapılan aspirasyonlarda, bu 7 olgunun tümünde tanı benign neoplazi, Warthin tümörü ile uyumlu olarak tanımlanmıştır.

Cerrahi materyali bulunan 2 hastadan birinde hem sağ hem sol parotis bezine ait aynı lezyonlardan iki kez aspirasyon yapılmışken; diğer hastada ise yalnızca bir kez aspirasyon uygulanmıştır. Her iki hastada da histopatolojik inceleme sonucunda hem sağ hem sol parotis bezi Warthin tümörü olarak raporlanmıştır.

İki aspirasyona sahip olan olguda; sağ ve sol parotis bezine ait ilk aspirasyonda ND, ikinci aspirasyonda ise mukoid kist içeriğin varlığı nedeniyle ÖBA tanısı tespit edilmiştir.

Bu olguların aspirasyon ve histopatolojik tanıları Tablo 9'da özetlenmektedir.

Tablo 9: Cerrahi materyali bulunan bilateral lezyonlu 2 olgunun aspirasyon ve histopatolojik tanıları

Bilateral lezyonu olan olgular	**Aspirasyon tanıları**	**Histopatolojik tanısı**
R+L parotis bezi lezyonu	1.aspirasyon: R: ND L: ND 2. aspirasyon: R: ÖBA L: ÖBA	R: WT, L: WT
R+L parotis bezi lezyonu	R: BN-WT L:BN-WT	R: WT, L: WT

ND: Nondiagnostik, ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi, WT: Warthin tümörü

4.6. ASPİRASYON TEKRARI OLAN OLGULARIN İNCELENMESİ

Cerrahi materyali bulunan 21 hastada ve bulunmayan 74 hastada olmak üzere toplam 95 olguda aspirasyon tekrarı mevcuttur.

Cerrahi takipli olguların 6'sına üç kez, 15'ine ise ikişer kez aspirasyon uygulanmıştır. Aspirasyon tekrarı olan olgularda rezeksiyon sonrası Warthin tümörü tanısı izlenmiştir. Aspirasyon tekrarlarının en sık yapıldığı tanı kategorisi nondiagnostik (Kategori I, ND) olmuştur. Özellikle ND tanısı alıp tekrar aspirasyon yapılan olgularda, sonraki örneklemelerde genellikle ÖBA veya BN kategorileri raporlanmıştır. Cerrahi materyali bulunan olgularda aspirasyon tekrarları ve ilgili histopatolojik tanılar Tablo 10'da özetlenmektedir.

Tablo 10: Cerrahi materyali bulunan olgularda tekrarlanan aspirasyonların sonuçları ve histopatolojik tanısı

Vaka	1.aspirasyon	2.aspirasyon	3.aspirasyon	Histolojik tanı
1.	ND	ÖBA	ÖBA	MEK
2.	ND	ÖBA	ÖBA	Tükürük bezi duktus kisti
3.	ND	ÖBA	ÖBA	Tükürük bezi duktus kisti
4.	NN	NN	ÖBA	Nekrotizan Granülom
5.	SUMP	SUMP	SUMP	Bazal hücreli adenom
6.	MŞ	ÖBA	MN	SCC
7.	ND	ND	-	Kronik inflamasyon
8.	ND	ND	-	Lipom
9.	ND	ND	-	WT
10.	ND	ÖBA	-	WT
11.	NN	MN	-	SCC
12.	ÖBA	BN-WT	-	WT
13.	ÖBA	ÖBA	-	WT
14.	ÖBA	BN-WT		WT
15.	ÖBA	SUMP	-	Epitelyal myoepitelyal karsinom
16.	SUMP	SUMP	-	WT
17.	MŞ	MN	-	MEK
18.	MŞ	MN	-	MEK
19.	MŞ	MN	-	Adenoid kistik karsinom
20.	NN	SUMP	-	WT
21.	MPB	MN	-	Myoepitelyal karsinom

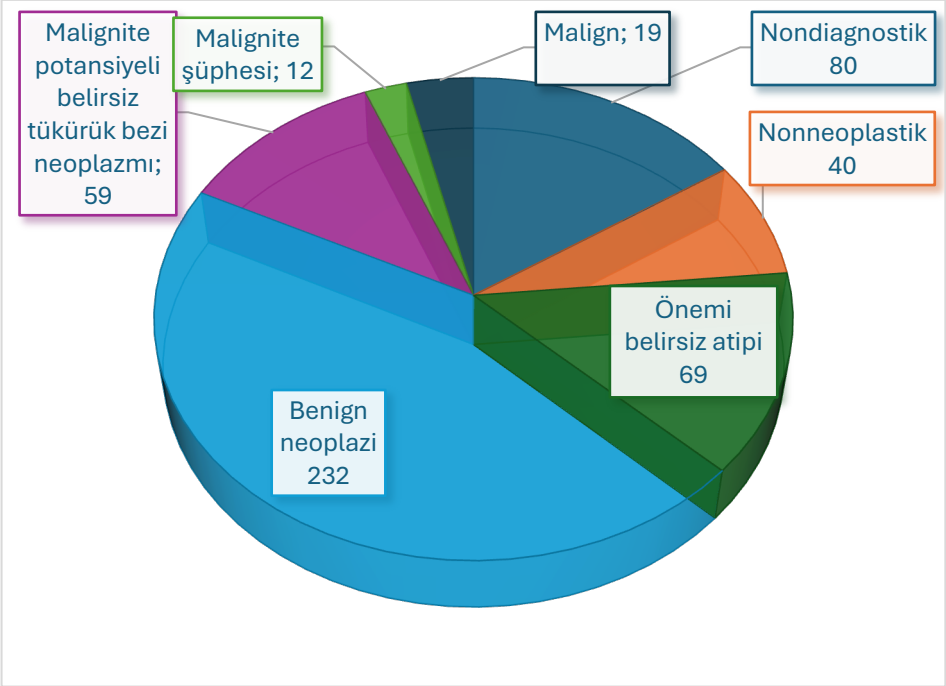
ND: Nondiagnostik, NN: Nonnenoplastik, ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi, BN: Benign Neoplazm, SUMP: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, MŞ: Malignite Şüphesi, M: Malign Neoplazm, WT: Warthin tümörü, SCC: Skuamöz hücreli karsinom, MEK: Mukoepidermoid karsinom

4.6. MİLAN SİSTEMİ'NE GÖRE OLGULARIN TANI DAĞILIMI

Aspirasyon tanılarının Milan Sistemi'ne göre dağılımı:

- Kategori I, nondiagnostik (ND), %15,6'sı (n=80),
- Kategori II, nonneoplastik, (NN), %7,8'si (n=40),
- Kategori III, önemi belirsiz atipi, (ÖBA), %13,5'i (n=69),
- Kategori IVA, neoplazm, benign, (BN), %45,4'ü (n=232),
- Kategori IVB, neoplazm, malignite potansiyeli belirsiz tükürük bezi neoplazmı, (SUMP), %11,54'ü (n=59),
- Kategori V, malignite şüphesi, (MŞ), %2,3'ü (n=12),
- Kategori VI, malign neoplazm, (MN) %3,7'si (n=19) şeklindedir.

Tüm aspirasyon materyalleri içerisinde en sık tanı, benign neoplazi kategorisinde yer almaktadır (Şekil 4).



Şekil 4: Milan Sistemi'ne göre sınıflandırılmış 511 aspirasyon materyalinin yüzde ve sayısal dağılımı

Histolojik takipli olguların aspirasyon sonuçlarına göre en sık rastlanan tanı, benign neoplazm (%50,2) olup, bunu malignite potansiyeli belirsiz tükürük bezi neoplazmı (%16,58) izlemiştir.

Çalışmada, Milan Sistemi tanı kategorilerinde cerrahi uygulanma oranları şu şekilde olmuştur:

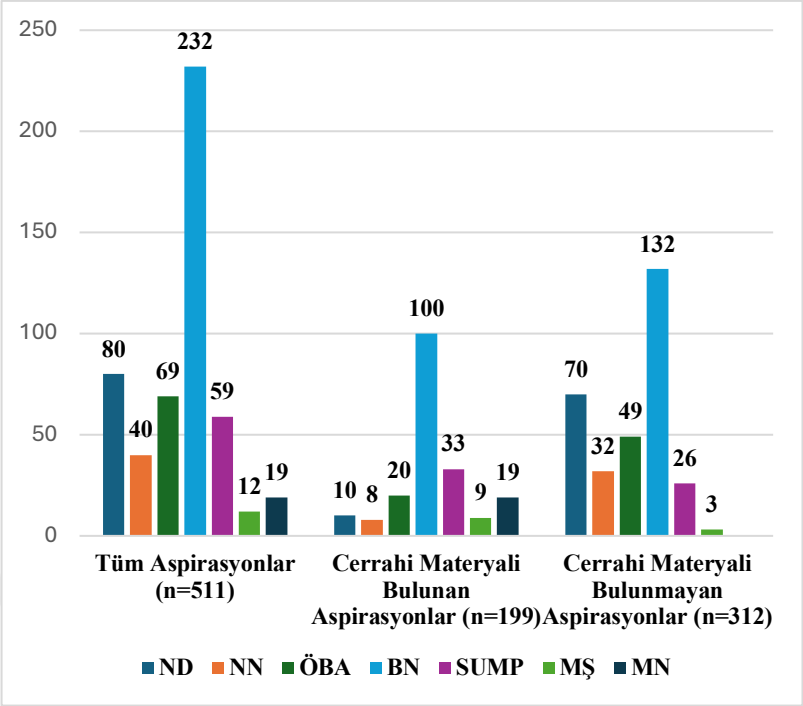
- Malign neoplazi: %100,
- Malignite şüphesi: %75,
- Malignite potansiyeli belirsiz tükürük bezi neoplazmı: %55,9,
- Benign neoplazi: %43,1.

Buna karşılık,

- Nondiagnostik: %12,5
- Nonneoplastik %20,
- Önemi belirsiz atipi: %28,9 oranları ile bu kategorilerde cerrahi uygulama oranları daha düşüktür.

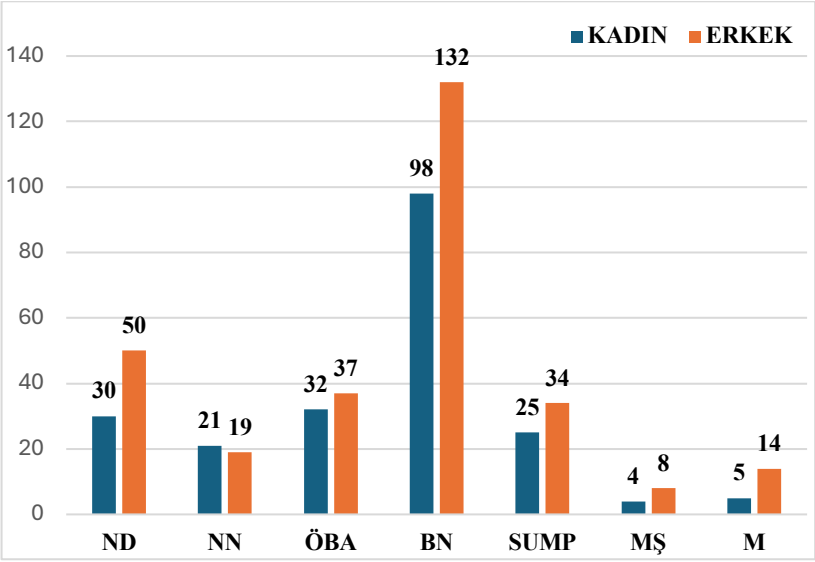
Bu dağılımlar, hasta gruplarına ait aspirasyonların Milan Sistemi tanı kategorilerine göre karşılaştırmalı biçimde Şekil 5'te sunulmaktadır.

Tüm aspirasyonlarda yalnızca nonneoplastik kategori kadınlarda daha sık izlenmiş; diğer Milan Sistemi tanı kategorilerinde ise erkek baskınlığı gözlenmiştir (Şekil 6).



Şekil 5: Hasta gruplarına ait aspirasyonların Milan Sistemi tanı kategorilerine göre karşılaştırmalı dağılımı

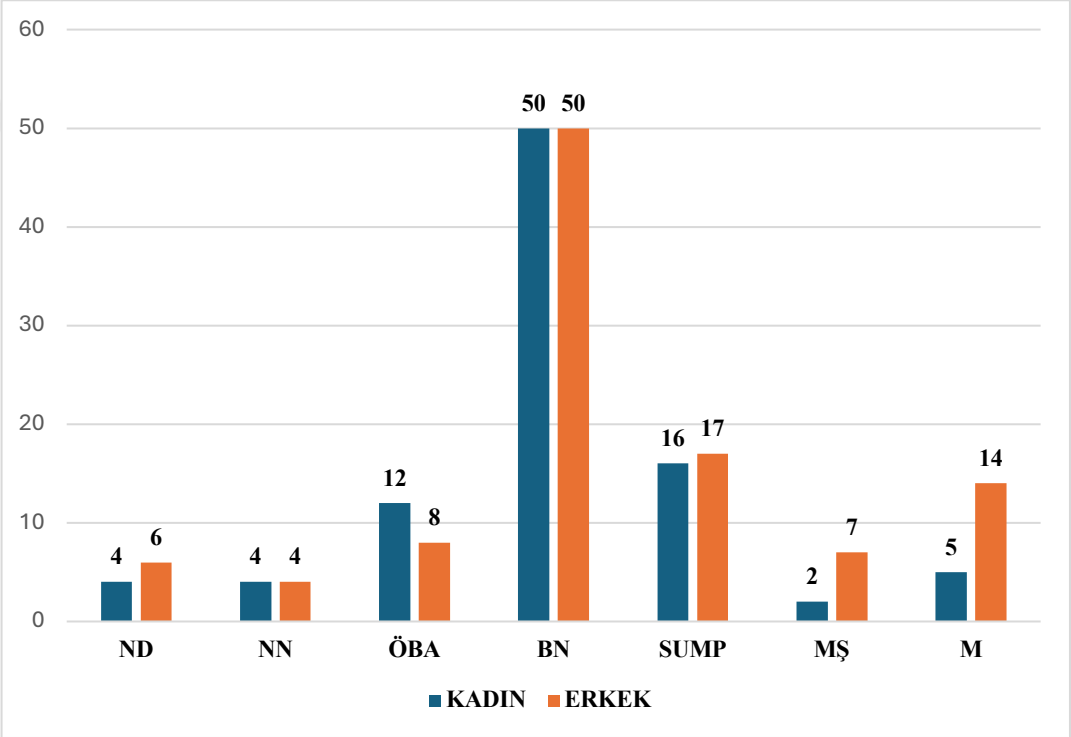
ND: Nondiagnostik, NN: Nonnenoplastik, ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi, BN: Benign Neoplazm, SUMP: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, MŞ: Malignite Şüphesi, M: Malign Neoplazm



Şekil 6: Toplam aspirasyonda Milan Sistemi tanı kategorilerine göre erkek kadın dağılım

ND: Nondiagnostik, NN: Nonnenoplastik, ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi, BN: Benign Neoplazm, SUMP: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, MŞ: Malignite Şüphesi, M: Malign Neoplazm

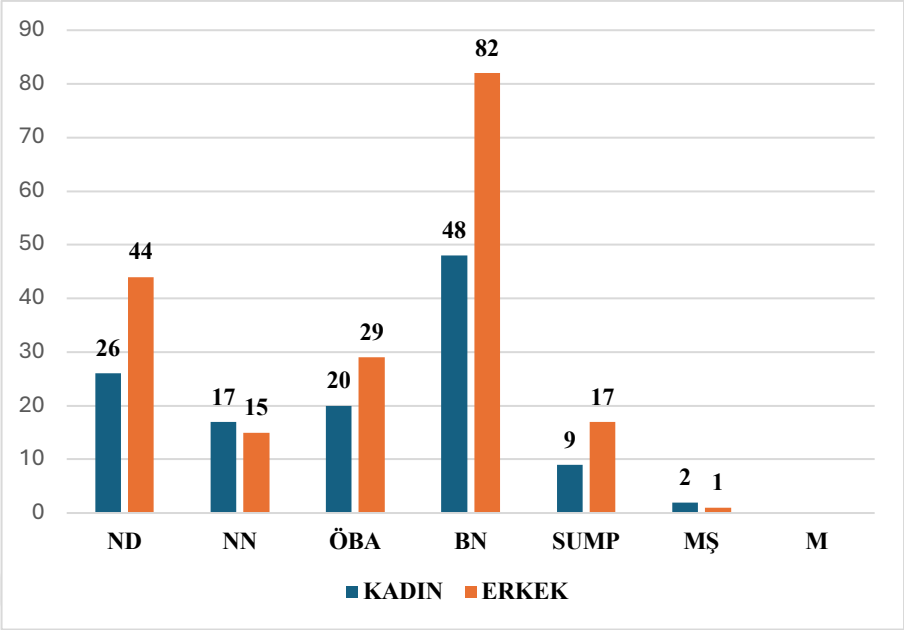
Cerrahi materyali bulunan olgularda malign neoplazm, malignite şüphesi, malignite potansiyeli belirsiz tükürük bezi neoplazmı ve nondiagnostik kategorileri erkeklerde daha sık gözlenmiştir. Buna karşılık önemi belirsiz atipi kategorisi ise kadınlarda daha yüksek oranda saptanmıştır. Benign neoplazi ve nonneoplastik kategorisi erkeklerde ve kadınlarda benzer sıklıkta izlenmiştir (Şekil 7).



Şekil 7: Cerrahi materyali bulunan olgulara ait aspirasyonlarda Milan Sistemi tanı kategorilerine göre erkek kadın dağılımı

ND: Nondiagnostik, NN: Nonnenoplastik, ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi, BN: Benign Neoplazm, SUMP: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, MŞ: Malignite Şüphesi, M: Malign Neoplazm

Cerrahi materyali bulunmayan olgulara ait aspirasyonlarda ise nonneoplastik ve malignite şüphesi kadınlarda daha sık izlenirken diğer Milan Sistemi tanı kategorilerinde erkek baskınlığı saptanmıştır (Şekil 8).



Şekil 8: Cerrahi materyali olmayan olgulara ait aspirasyonlarda Milan Sistemi tanı kategorilerine göre erkek kadın dağılımı

ND: Nondiagnostik, NN: Nonnenoplastik, ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi, BN: Benign Neoplazm, SUMP: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, MŞ: Malignite Şüphesi, M: Malign Neoplazm

Cerrahi materyali bulunan ve bulunmayan olgulara Milan Sistemi tanı kategorileri bazında ayrı ayrı bakıldığında yaş ortalaması cerrahi materyali bulunan ND tanı kategorisinde en yüksek (62,5 yıl), cerrahi materyali bulunmayan NN tanı kategorisinde ise en düşüktür (51,94 yıl).

Lezyon boyut ortalamasına bakıldığında cerrahi materyali olan olgularda benign neoplazi kategorisine ait tükürük bezi lezyonlarında nodül boyut ortalaması en büyük değere sahip iken; nondiagnostik kategorisinde nodül boyut ortalaması en küçük değere sahiptir. Malignite şüphesi ve malign neoplazi kategorisindeki tükürük bezi lezyonlarında nodül boyut ortalaması birbirine yakın izlenmiştir.

Cerrahi materyali bulunmayan grupta ise NN (17,05 mm) ve ND (22,59 mm) kategorilerinde en yüksek değere sahiptir. Bu klinik özellikler Tablo 11 ve Tablo12'de sunulmaktadır.

Tablo 11: Cerrahi materyali bulunan grupta Milan Sistemi tanı kategorilerine göre yaş ve lezyon boyut ortalaması

Özellikler	**ND**	**NN**	**ÖBA**	**BN**	**SUMP**	**MŞ**	**MN**
Yaş ortalaması (Aralık)	62,5 (54-68)	59 (41-76)	57,37 (14-74)	57,37 (14-79)	57,24 (12-92)	52,6 (19-70)	54,77 (30-82)
Lezyon boyutu ortalaması (Aralık)	22,4 (11-44)	29,33 (16-50)	23,89 (10-45)	29,27 (7-68)	22,64 (7-45)	25,33 (10-54)	25,45 (8,6-60)

ND: Nondiagnostik, NN: Nonnenoplastik, ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi, BN: Benign Neoplazm, SUMP: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, MŞ: Malignite Şüphesi, MN: Malign Neoplazm

Tablo 12: Cerrahi materyalin bulunmayan grupta Milan Sistemi tanı kategorilerine göre yaş ve lezyon boyut ortalaması

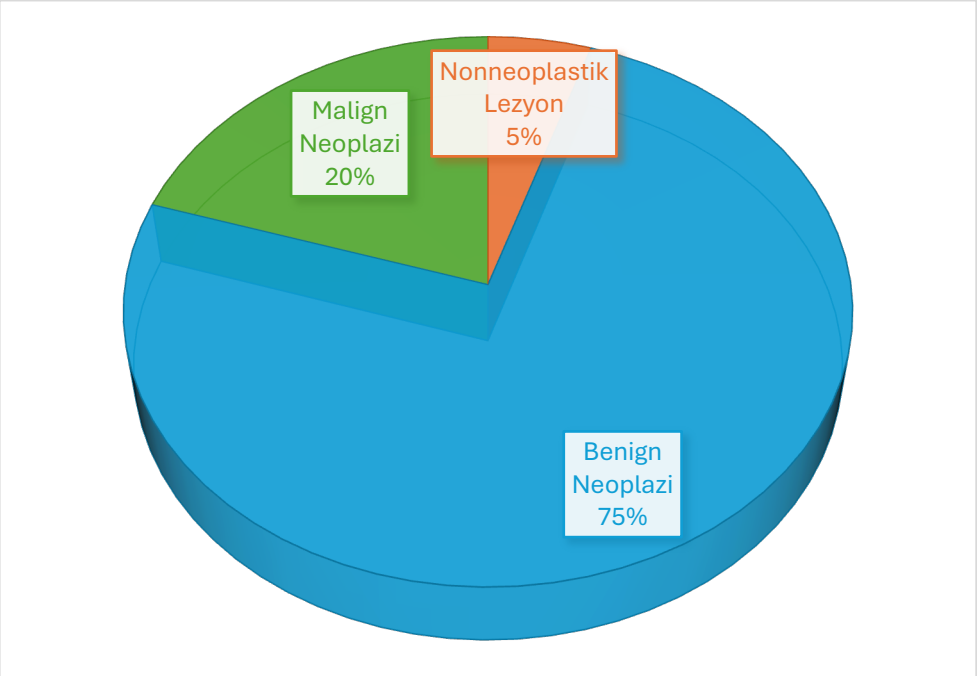
Özellikler	**ND**	**NN**	**ÖBA**	**BN**	**SUMP**	**MŞ**	**MN**
Yaş ortalaması (Aralık)	55,96 (24-87)	51,94 (7-76)	58,76 (35-87)	55,02 (61-81)	59,73 (24-85)	54,33 (47-62)	-
Lezyon boyutu ortalaması (Aralık)	22,59 (5-71)	17,05 (5,5-37)	18,72 (7-40)	20,86 (7-135)	19,77 (9-44)	13 (5-23)	-

ND: Nondiagnostik, NN: Nonnenoplastik, ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi, BN: Benign Neoplazm, SUMP: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, MŞ: Malignite Şüphesi, MN: Malign Neoplazm

4.7. HİSTOPATOLOJİK TAKİP SONUÇLARI VE TANISAL PERFORMANS

Histopatolojik inceleme 179 hastada yapılabilmiş olup, bunların 134'ü (%74,86) benign neoplazm, 36'sı (%20,11) malign neoplazm ve 9'u (%5,03) nonneoplastik lezyon olarak raporlanmıştır (Şekil 9).

Bu kategorilere göre tümör çeşitleri Tablo 13'de sunulmaktadır.



Şekil 9: Cerrahi materyali olan 179 hastanın cerrahi rezeksiyon sonrası nonneoplastik, benign neoplazi ve malign neoplazi kategorilerine göre dağılımı

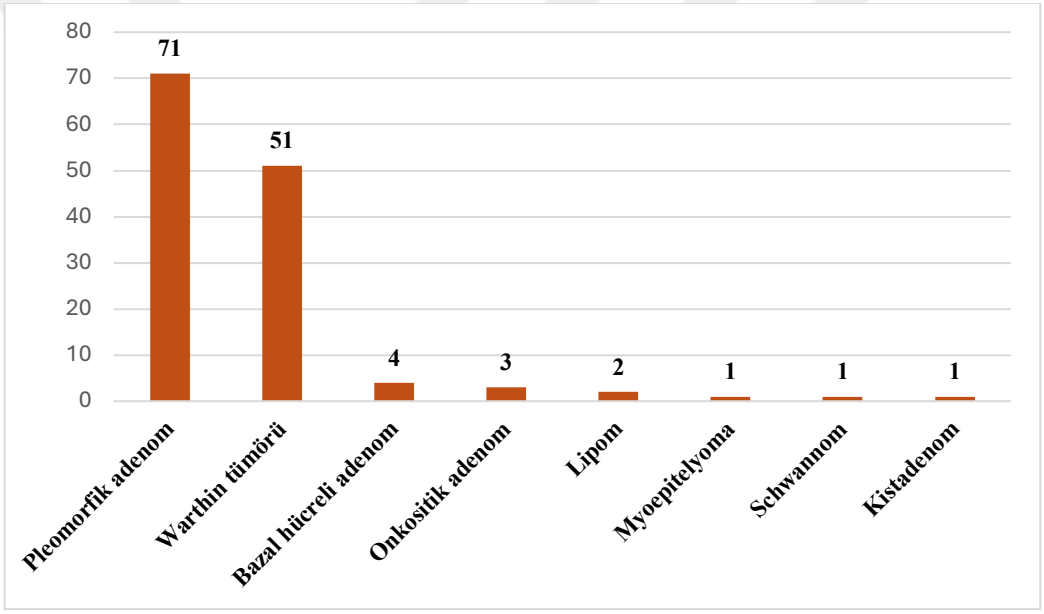
Tablo 13: Histopatolojik tanılarının kategorilere göre dağılımı

Histopatolojik Tanı Kategorisi	Tanı	n
Malign neoplaziler	Mukoepidermoid karsinom	9
	Skuamöz hücreli karsinom	7
	Tükürük bezi duktus karsinom	4
	Asinik hücreli karsinom	4
	Adenokarsinom	3
	Adenoid kistik karsinom	2
	Epitelyal myoepitelyal karsinom	2
	Myoepitelyal karsinom	1
	Düşük dereceli kribriform kistadenokarsinom	1
	Plazmasitom	1
	Klasik folliküler lenfoma	1
	Diffüz büyük B hücreli lenfoma	1
Toplam malign neoplaziler		36
Benign neoplaziler	Pleomorfik adenom	71
	Warthin tümörü	51
	Bazal hücreli adenom	4
	Onkositik adenom	3
	Lipom	2
	Myoepitelyoma	1
	Schwannoma	1
	Kistadenom	1
Toplam benign neoplaziler		134
Nonneoplastik lezyonlar	Kronik sialadenit	6
	Tükürük bezi duktus kisti	1
	Lenfoepitelyal kist	1
	Nekrotizan granülomatöz inflamasyon	1
Toplam nonneoplastik lezyonlar		9

4.7. 1. Histopatolojik Tanısı Benign Neoplazi Olarak Raporlanan Olguların İncelenmesi

Cerrahi materyali bulunan olgular arasında en sık saptanan histopatolojik tanı benign neoplazi (n=134) olmuştur.

En sık görülen benign tümör pleomorfik adenom (71/134, %52,9) olup ikinci sırada Warthin tümörü (51/134, %38) saptanmıştır. Cerrahi materyali bulunan olgularda saptanan benign neoplazilerin türlerine ve vaka sayılarına ilişkin dağılım şekil 10'da sunulmaktadır.



Şekil 10: Histopatolojik tanısı benign neoplazi olan olguların tümör tipleri ve dağılımı

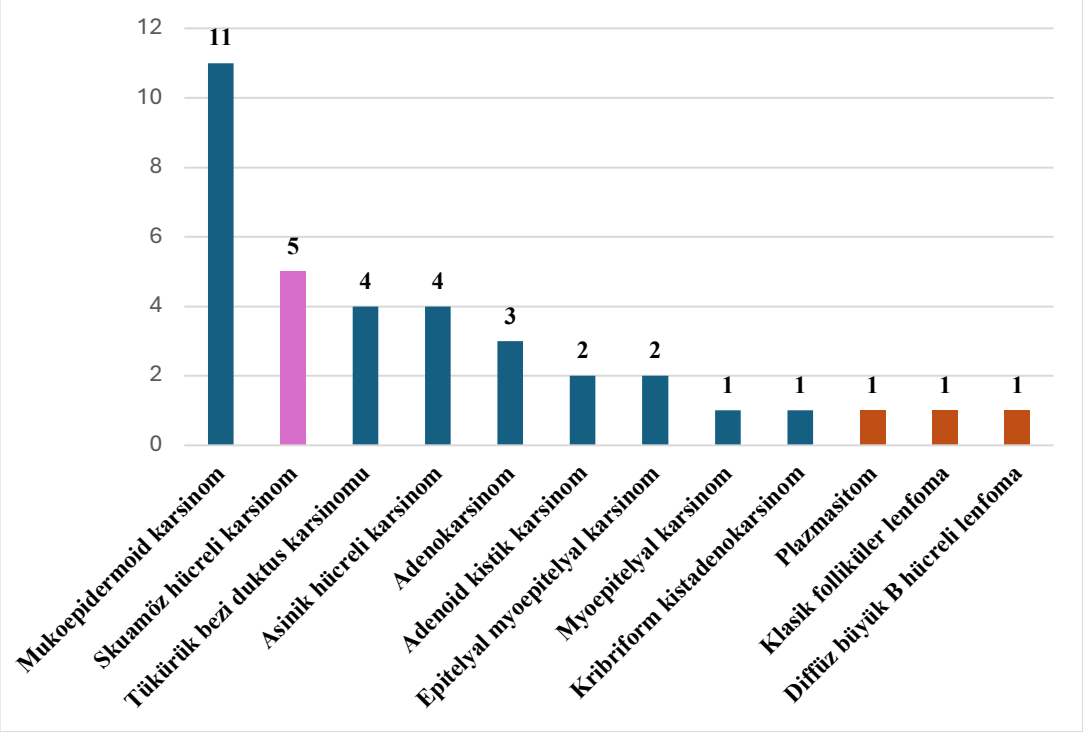
4.7. 2. Histopatolojik Tanısı Malign Neoplazi Olarak Raporlanan Olguların İncelenmesi

Malign tümörlerin %77,7'si (28/36 primer tükürük bezi tümörleri olarak, %13,8'i (5/36) metastatik skuamöz hücreli karsinom ve %8,3'ü (3/36) hematolenfoid tümör olarak tanımlanmıştır.

En sık rastlanan malign primer tükürük bezi tümörü mukoepidermoid karsinom olup, 11 olguda (%30,5) izlenmiştir.

İkinci sırada ise asinik hücreli karsinom (4/36, %11,1) ve tükürük bezi duktus karsinomu (“salivary duct carcinoma”) (4/36, %11,1) yer almıştır.

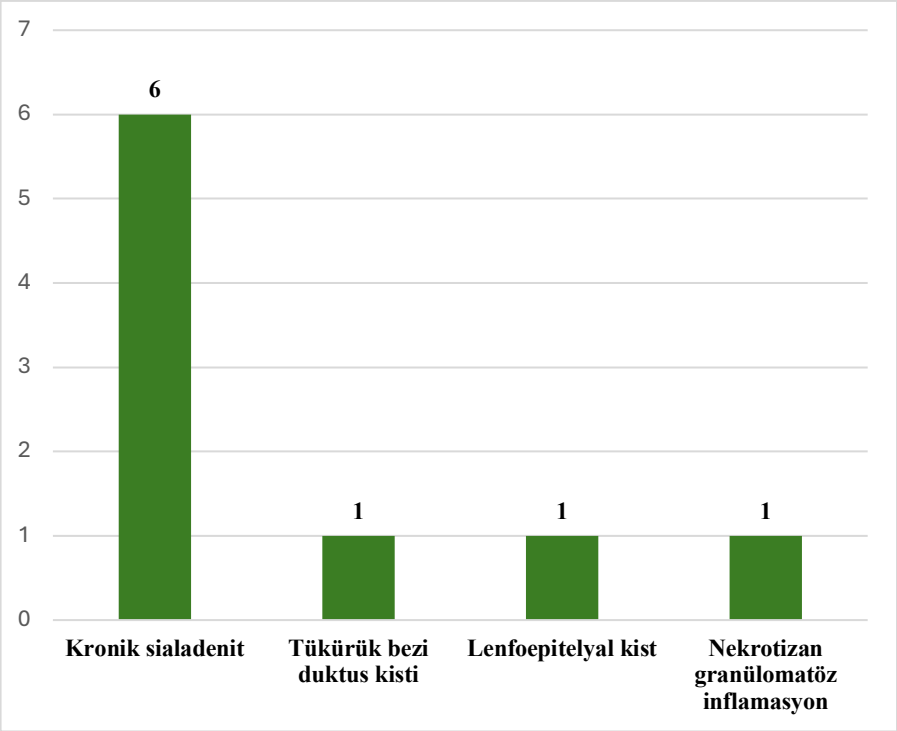
Cerrahi materyali bulanan olgularda malign neoplazilerin türleri ve sayısal dağılımı Şekil 11’de sunulmaktadır.



Şekil 11: Histopatolojik tanısı malign neoplazi olan olguların tümör tipleri ve dağılımı

4.7. 3. Histopatolojik Tanısı Nonneoplastik Lezyon Olarak Raporlanan Olguların İncelenmesi

Nonneoplastik lezyonlar içerisinde en sık görülen kronik sialadenit olarak tespit edilmişti (7/9, %77,77). Cerrahi materyali olan olgularda nonneoplastik lezyonlar ve sayıları şekil 12’de sunulmaktadır.



Şekil 12: Histopatolojik tanısı nonneoplastik lezyon olan olguların dağılımı

4.8. HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU BULUNAN 199 ASPİRASYONUN MİLAN SİSTEMİ TANI KATEGORİLERİ OLARAK AYRI AYRI İNCELENMESİ

4.8.1. Milan Sistemi ND tanı kategorisindeki olgular:

Çalışmada Milan Sistemi ND kategorisindeki aspirasyonlar histopatolojik korelasyonunda %54,5 oranında benign neoplazi, %36,3 oranında nonneoplastik lezyon ve %9,9 oranında malign neoplazi tanısı almıştır. ND kategorisindeki olguların histopatolojik tanılarının dağılımı Tablo 14'de sunulmaktadır.

Tablo 14: Nondiagnostik kategorisindeki aspirasyonların histopatolojik tanı dağılımı

Histolojik Kategori	Histolojik Tanı	(n) (%)
Nonneoplastik lezyon	Kronik sialadenit	2 (%18,1)
	Tükürük bezi duktus kisti	2 (%18,1)
Benign neoplazi	Warthin tümörü	4 (%36,3)
	Lipom	2 (%18,1)
Malign neoplazi	Mukoepidermoid karsinom	1 (%9,9)
Toplam		11 (%100)

4.8.2. Milan Sistemi NN tanı kategorisindeki olgular:

Milan Sisteminde NN kategorisine giren aspirasyonlara ait histopatolojik tanı değerlendirilmesi sonucunda, olguların %50'si nonneoplastik lezyon, %37,5'i malign neoplazi ve %12,5'i ise benign neoplazi olarak raporlanmıştır. NN kategorisindeki olguların histopatolojik tanılarının dağılımı Tablo 15'de sunulmaktadır.

Tablo 15: Nonneoplastik kategorisindeki aspirasyonların histopatolojik tanı dağılımı

Histolojik kategori	Histolojik tanı	(n) (%)
Nonneoplastik lezyon	Kronik sialadenit	2 (%25)
	Nekrotizan granülomatöz inflamasyon	2 (%25)
Benign neoplazi	Warthin tümörü	1 (%12,5)
Malign neoplazi	Skuamöz hücreli karsinom	1 (%12,5)
	Klasik folliküler lenfoma	1 (%12,5)
	Plazmasitom	1 (%12,5)
Toplam		8 (%100)

4.8.3. Milan Sistemi ÖBA Tanı Kategorisindeki Olgular:

Milan Sistemi'nde önemi belirsiz atipi kategorisine giren aspirasyonlara ait histopatolojik tanı değerlendirilmesi sonucunda, olguların %35'i nonneoplastik lezyon, %60 oranında benign neoplazi, %5 oranında malign neoplazi tanısı almıştır. ÖBA kategorisindeki olguların histopatolojik tanılarının dağılımı Tablo 16'da sunulmaktadır.

Tablo 16: ÖBA kategorisindeki aspirasyonların histopatolojik tanı dağılımı

Histolojik kategori	**Histolojik tanı**	**Sayı (%)**
Nonneoplastik lezyon	Kronik sialadenit	3 (%15)
	Tükürük bezi duktus kisti	2 (%10)
	Lenfoepitelyal kist	1 (%5)
	Nekrotizan granülomatöz inflamasyon	1 (%5)
Benign neoplazi	Warthin tümörü	8 (%40)
	Pleomorfik adenom	3 (%15)
	Schwannom	1 (%5)
Malign neoplazi	Epitelyal myoepitelyal karsinom	1 (%5)
Toplam		20

4.8.4. Milan Sistemi Neoplazm, Benign Neoplazi Tanı Kategorisindeki Olgular:

Milan Sistemi'nde benign neoplazi kategorisindeki vakalar histopatolojik korelasyonunda %98 oranında benign neoplazi, %2 oranında malign neoplazi tanısı almıştır. Bu histopatolojik korelasyonda spesifik tümör tiplerine göre dağılıma bakıldığında benign neoplazilerde en çok pleomorfik adenom (%60) tanısı mevcuttur. Pleomorfik adenomlardan 4'ü sellüler pleomorfik adenom şeklindedir. Bunu Warthin tümörü (%36), myoepitelyoma (%1) ve lipom (%1) tanıları takip etmiştir. Malign neoplaziler ise adenoid kistik karsinom (%1) ve düşük dereceli kistadenokarsinom

(%1) şeklindedir. Aspirasyonunda benign neoplazi tanısı alan olguların operasyon sonrası tanısında nonneoplastik lezyon görülmemiştir (Tablo 17).

Tablo 17: BN kategorisindeki aspirasyonların histopatolojik tanı dağılımı

Histolojik kategori	**Histolojik tanı**	**(n) (%)**
Benign neoplazi	Pleomorfik adenom	60 (%60)
	Warthin tümörü	36 (%36)
	Myoepitelyoma	1 (%1)
	Lipom	1 (%1)
Malign neoplazi	Düşük dereceli kistadenokarsinom	1 (%1)
	Adenoid kistik karsinom	1 (%1)
Toplam		100 (%100)

Benign neoplazi tanılı bu 100 aspirasyonun tümör subtiplendirmesine bakıldığında 64'ü pleomorfik adenom (%64), 36'sı Warthin tümörü (%36) ile uyumlu şeklinde raporlanmıştır (Tablo 18).

Tablo 18: Cerrahi materyali bulunan BN tanılı aspirasyonların spesifik tümör alt tiplerine göre dağılımı

Benign neoplazi subgrup tanı	**Sayı**
Pleomorfik adenom (BN-PA)	64
Warthin tümörü (BN-WT)	36

Bu subtiplendirmenin histopatolojik tanı ile uyumuna bakıldığında aspirasyonda Warthin tümörü ile uyumlu olduğu düşünülen 36 olgunun 35'i rezeksiyon sonrası Warthin tümörü şeklinde raporlanmıştır. Bir olgu ise düşük dereceli kistadenokarsinom tanısı almıştır.

Aspirasyonda pleomorfik adenom ile uyumlu düşünülen 64 olgunun 61'ı ise rezeksiyon sonrası pleomorfik adenom tanısı almıştır. Kalan 3 olgunun histopatolojik

tanıları 1'i lipom, 1'i myoepitelyoma, 1'i adenoid kistik karsinom şeklindedir (Tablo 19).

Tablo 19: Benign neoplazi tanısı alan aspirasyon örneklerinin histopatolojik tanılar ile uyumu

Sitoloji-histopatoloji tanısı	**Aspirasyon sayısı**	**Aspirasyon tanısı**	**Histopatolojik tanısı**
Uyumlu olanlar	61	Benign neoplazi, pleomorfik adenom ile uyumlu	Pleomorfik adenom
	35	Benign neoplazi, Warthin tümörü ile uyumlu	Warthin tümörü
Uyumsuz olanlar	1	Benign neoplazi, pleomorfik adenom ile uyumlu	Adenoid kistik karsinom
	1	Benign neoplazi, Warthin tümörü ile uyumlu	Düşük dereceli kist adenokarsinom
	1	Benign neoplazi, pleomorfik adenom ile uyumlu	Myoepitelyoma
	1	Benign neoplazi, pleomorfik adenom ile uyumlu	Lipom

4.8.5. Milan Sistemi Neoplazm, Malignite Potansiyeli Belirsiz Tanı Kategorisindeki Olgular:

Milan Sistemi'nde SUMP kategorisindeki vakalar histopatolojik korelasyonunda %78,7 oranında benign neoplazi, %21,2 oranında malign neoplazi tanısı almıştır. Aspirasyonunda SUMP tanısı alan olguların operasyon sonrası tanısında nonneoplastik lezyon görülmemiştir.

SUMP kategorisindeki olguların histopatolojik tanılarının dağılımı Tablo 20'de sunulmaktadır.

Tablo 20: SUMP tanı kategorisine ait vakaların özellikleri

Histolojik kategori	**Histolojik tanı**	**Sayı (%)**
Nonneoplastik lezyon	-	-
Benign neoplazi	Warthin tümörü Pleomorfik adenom Bazal hücreli adenom Onkositik adenom Kistadenom	8 (%24,24) 8 (%24,24) 6 (%18,18) 4 (%12,12) 1 (%3,03)
Malign neoplazi	Asinik hücreli karsinom Tükürük bezi duktus karsinomu Adenoid kistik karsinom Epitelyal myoepitelyal karsinom Adenokarsinom	2 (%6,06) 2 (%6,06) 1 (%3,03) 1 (%3,03) 1 (%3,03)
Toplam		33 (%100)

SUMP tanılı bu 33 aspirasyonun subtiplendirmesine bakıldığında 17'si onkositik/onkositoid neoplazi ile, 12'si bazaloid neoplazi ile uyumlu ve 4'ü NOS şeklinde raporlanmıştır (Tablo 21).

Bu subtiplendirmelere göre histopatolojik tanıların dağılımı Tablo 22'de sunulmaktadır.

Tablo 21: Cerrahi materyali bulunan SUMP tanılı aspirasyonların subtiplendirmesi ve dağılımı

SUMP subgrup tanı	**Sayı**
SUMP-O	17
SUMP-B	12
SUMP-NOS	4

SUMP-O:Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, Onkositik/ Onkositoid Neoplazm
SUMP- B: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, Bazaloid Neoplazm
SUMP-NOS: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, NOS,

Tablo 22: Cerrahi materyali bulunan SUMP tanılı aspirasyonların subtiplendirmesi ve histopatolojik tanıları ile karşılaştırılması

SUMP subgrup tanı	**Histopatolojik tanı**	**Sayı**
SUMP-O	Warthin tümörü	6
SUMP-O	Onkositik adenom	4
SUMP-O	Pleomorfik adenom	2
SUMP-O	Asinik hücreli karsinom	2
SUMP-O	Sellüler pleomorfik adenom	1
SUMP-O	Tükürük bezi duktus karsinomu	1
SUMP-O	Adenokarsinom	1
SUMP-B	Bazal hücreli adenom	6
SUMP-B	Pleomorfik adenom	4
SUMP-B	Epitelyal myoepitelyal karsinom	1
SUMP-B	Adenoid kistik karsinom	1
SUMP-NOS	Warthin tümörü	2
SUMP-NOS	Belirgin lenfoid stroma içeren kistadenom	1
SUMP-NOS	Tükürük bezi duktus karsinomu	1

SUMP-O: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, Onkositik/ Onkositoid Neoplazm SUMP- B: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, Bazaloid Neoplazm SUMP-NOS: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, NOS,

4.8.6. Milan Sistemi Malignite Şüphesi Tanı Kategorisindeki Olgular:

Milan Sisteminde Malignite Şüphesi kategorisindeki vakalar histopatolojik korelasyonunda %77,7 oranında malign neoplazi, %22,2 oranında benign neoplazi tanısı almıştır. MŞ kategorisindeki olguların histopatolojik tanılarının dağılımı Tablo 23'de sunulmaktadır.

Tablo 23: Malignite Şüphesi kategorisinin histolojik tanı dağılımı

Histolojik kategori	**Histolojik tanı**	**(n) (%)**
Benign neoplazi	Warthin tümörü Myoepitelyal komponenti baskın sellüler pleomorfik adenom	1 (%11,11) 1 (%11,11)
Malign neoplazi	Mukoepidermoid karsinom	5 (%55,55)
	Epitelyal myoepitelyal karsinom	1 (%11,11)
	Asinik hücreli karsinom	1 (%11,11)
Toplam		9 (%100)

4.8.7. Milan Sistemi Malign Tanı Kategorisindeki Olgular:

Milan Sistemi'nde Malign Neoplazi kategorisindeki vakalar histopatolojik korelasyonunda %100 oranında malign neoplazi tanısı almıştır.

MN tanı kategorisindeki aspirasyonlardan histopatolojik incelemede 5 tanesi skuamöz hücreli karsinom tanısı almıştır. Bu olguların klinik özellikleri incelendiğinde 1 olgu dış merkezde burun dorsumunda SCC ve submandibular bezde SCC metastazı şeklinde histopatolojik tanıları mevcut olup parotis bezinde lezyona sahip, 1 olgunun primeri larinks SCC, 3 olgunun primeri nazofarenks SCC şeklindedir.

MN kategorisindeki olguların histopatolojik tanılarının dağılımı Tablo 24'da sunulmaktadır.

Tablo 24: Malign neoplazi kategorisindeki aspirasyonların histopatolojik tanı dağılımı

Histolojik Kategori	Malign Neoplazm Kategorileri	(n) (%)
Malign neoplazi	Mukoepidermoid karsinom	6 (%31,5)
	Skuamöz hücreli karsinom	5 (%26,3)
	Tükürük bezi duktus karsinomu	2 (%10,5)
	Adenokarsinom	2 (%10,5)
	Adenoid kistik karsinom	1 (%5,2)
	Asinik hücreli karsinom	1 (%5,2)
	Myoepitelyal karsinom	1 (%5,2)
	Diffüz büyük B hücreli lenfoma	1 (%5,2)
Toplam		19 (%100)

4.9. ASPİRASYONDAKİ MİLAN SİSTEMİ TANI KATEGORİLERİNİN VE HİSTOPATOLOJİK TANILARIN KLİNİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Aspirasyondaki Milan Sistemi tanı kategorileri arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$). Farklılığın Milan Sistemi hangi tanı kategorileri arasında olduğu Kruskal Wallis Çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde:

Milan Sistemi BN kategorisindeki olgular ile ND kategorisindeki olgular arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.031$ $p<0.05$). Milan kategorisi BN kategorisindeki olguların yaşları ND kategorisindeki olgulara göre daha küçük bulunmuştur. Diğer Milan kategorileri arasında yaş bakımından fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Histopatolojik tanı kategorileri arasında yaş bakımından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). (Tablo 25)

Tablo 25: Aspirasyonlardaki Milan tanı kategorileri arasında ve cerrahi materyaldeki tanı kategorileri arasında yaşlarının karşılaştırılması

n=199	Ort. Yaş ± SS	Ortanca (Min-Max)	p
Aspirasyon tanıları			
ND	62.50±4.30	63 (54-58)	**0.031** [d,*]
NN	60.63±11.63	62 (41-76)	
ÖBA	57.10±13.52	58 (14-74)	
BN	47.98±15.00	46 (14-79)	
SUMP	57.24±17.50	57 (12-92)	
MŞ	52.56±17.32	60 (19-70)	
M	54.47±13.47	55 (30-82)	
Histopatolojik tanılar			
Nonneoplastik lezyon	57.69±9.94	62 (41-74)	0.138 [d, **]
Benign neoplazm	51.35±15.59	53 (14-92)	
Malign neoplazm	55.00±15.92	58 (12-82)	

*d:Kruskal Wallis Varyans Analizi *: p değerinde BN kategorisi ile ND kategorisi arasında anlamlı fark saptanmıştır. **: p değerinde histopatolojik tanılar arasında kategoriler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ND: Nondiagnostik, NN: Nonnenoplastik, ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi, BN: Benign Neoplazm, SUMP: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, MŞ: Malignite Şüphesi, MN: Malign Neoplazm*

Yaş grupları olarak bakıldığında histopatolojik tanılar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Erkek ve kadın hastalar arasında histopatolojik tanılar karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$). Erkek hastalarda histopatolojik tanının malign olma oranının kadın hastalara kıyasla daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo 26).

Tablo 26: Cerrahi materyalde tanı kategorilerinin klinik parametrelerle ilişkisi

Klinik Parametreler	NN	BN	M	p
Yaş grupları				
25 yaş ve altı	0	10 (83.3)	2 (16.7)	0.176 [c]
26-60 yaş	6 (4.9)	96 (78.0)	21 (17.1)	
61 yaş ve üzeri	7 (10.9)	40 (62.5)	17 (26.6)	
Cinsiyet				
Erkek	2 (1.7)	87 (75.0)	27 (23.3)	0.003 [c]
Kadın	11 (13.3)	59 (71.1)	13 (15.7)	
Lokalizasyon				
Parotis bezi	9 (5.1)	136 (76.3)	33 (18.6)	
Submandibular bez	4 (21.1)	8 (42.1)	7 (36.8)	
Bilateral parotis bezi	0	1 (100)	0	
Sublingual bez	0	1 (100)	0	

c:Chi-Square test/Fisher's Exact test

4.10. MİLAN SİSTEMİ TANI KATEGORİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK SONUÇLAR İLE UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ İLE GERÇEK NEGATİF, GERÇEK POZİTİF, YANLIŞ NEGATİF VE YANLIŞ POZİTİF VAKALARIN İNCELENMESİ

4.10.1. Gerçek Negatif, Gerçek Pozitif, Yanlış Negatif ve Yanlış Pozitif Vakalar

511 aspirasyonun Milan Sistemi tanı kategorilerine göre histopatolojik tanıların dağılımı Tablo 27'da sunulmaktadır.

Tablo 27: Aspirasyon bazında Milan sistemi kategorilerinin histopatolojik tanıları ile karşılaştırılması

Milan Sınıflaması Tanı Kategorileri	**Histopatolojik Tanı**		
	NN	BN	MN
ND	3	6	1
NN	4	1	3
ÖBA	7	12	1
BN	-	98	2
SUMP	-	26	7
MŞ	-	2	7
MN	-	-	19
Toplam	14	145	40

ND: Nondiagnostik, NN: Nonnenoplastik, ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi, BN: Benign Neoplazm, SUMP: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, MŞ: Malignite Şüphesi, MN: Malign Neoplazm

Ara kategorilerin (ÖBA, SUMP) belirsizliği sebebiyle farklı (+) ve (-) indeksler ile gerçek negatif, gerçek pozitif, yanlış negatif ve yanlış pozitif vakaların dağılımı da değişmektedir (Tablo 28).

Tablo 28: (+) / (-) indekslere göre gerçek pozitif, gerçek negatif, yanlış pozitif, yanlış negatif olguların dağılımı

Farklı hesaplama yöntemleri	**Gerçek pozitif**	**Gerçek negatif**	**Yanlış pozitif**	**Yanlış negatif**
NN+BN: (-) indeks ÖBA+SUMP+MŞ+MN: (+) indeks	34	103	40	5
NN+BN+ÖBA: (-) indeks SUMP+MŞ+MN: (+) indeks	33	131	28	7
NN+BN+ÖBA+SUMP: (-) indeks MŞ+MN: (+) indeks	26	148	13	13

ND: Nondiagnostik, NN: Nonnenoplastik, ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi, BN: Benign Neoplazm, SUMP: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, MŞ: Malignite Şüphesi, MN: Malign Neoplazm

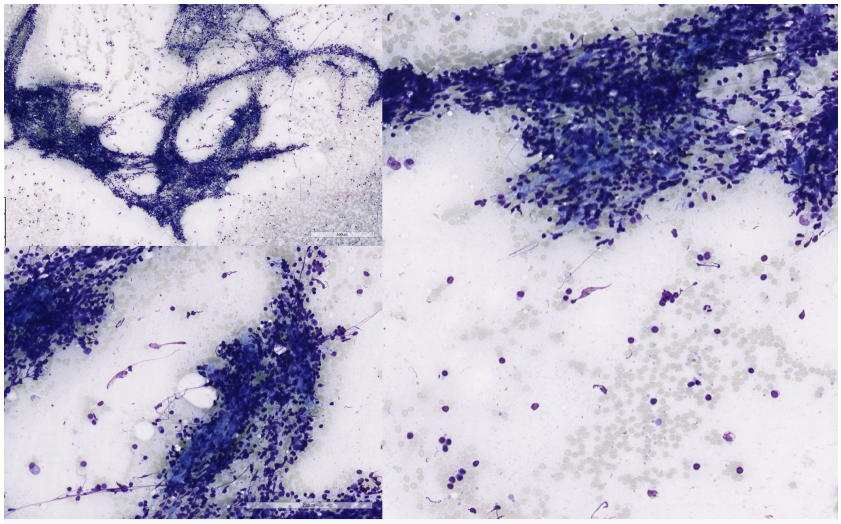
En yaygın benimsenen

- NN+BN+ÖBA: (-) indeks

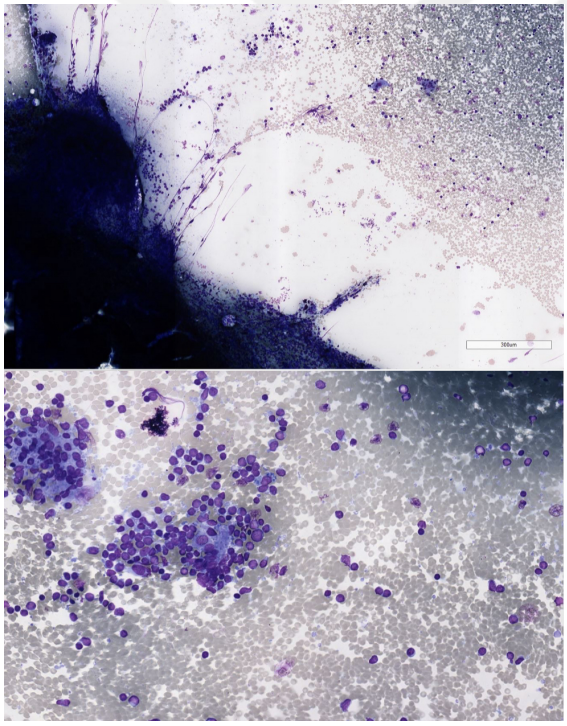
SUMP+MŞ+MN: (+) indeks olarak alındığında yanlış negatif değerlendirilen olgular Tablo 29 ve Şekil 12-15'te, yanlış pozitif değerlendirilen olgular ise Tablo 30 ve Şekil 16-20'de sunulmuştur.

Tablo 29: Yanlış negatif olarak değerlendirilen olguların aspirasyon tanısı ile histopatolojik tanısının karşılaştırılması

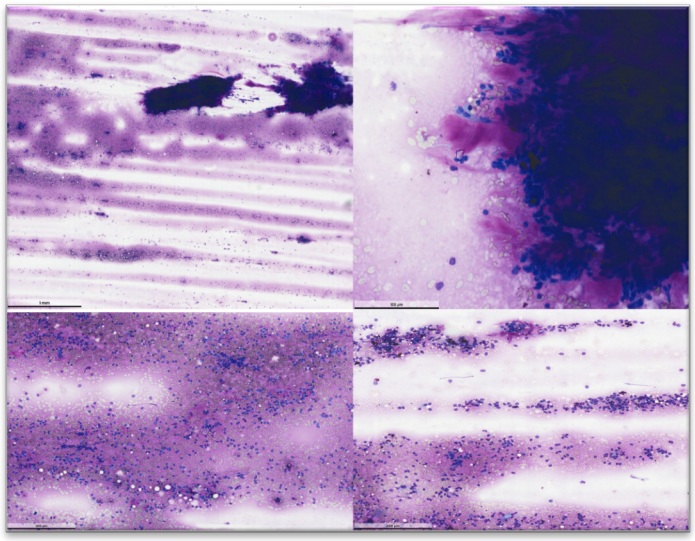
Aspirasyon tanısı	**Histopatolojik tanısı**	**Sayı**
Nonneoplastik	Sarkomatoid differansiasyon gösteren Skuamöz hücreli karsinom	1
Nonneoplastik	Plazmasitom	1
Nonneoplastik	Klasik folliküler lenfoma	1
Önemi belirsiz atipi	Epitelyal myoepitelyal karsinom	1
Benign neoplazi, pleomorfik adenom ile uyumlu bulgular	Adenoid kistik karsinom	1
Benign neoplazi, Warthin tümörü ile uyumlu bulgular	Düşük dereceli kribriform kistadenokarsinom	1



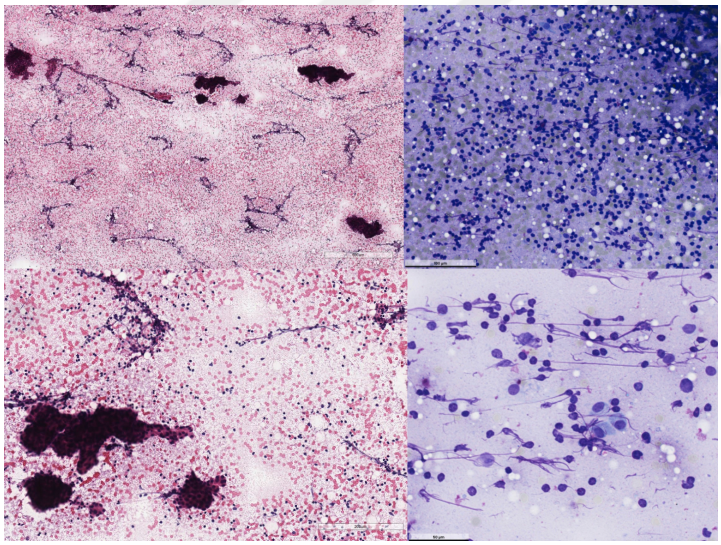
Şekil 13: Nonneoplastik olarak değerlendirilen histopatolojik incelemesinde plazmasitom tanılı olgunun MGG boyalı yayması



Şekil 14: Nonneoplastik olarak değerlendirilen histopatolojik incelemede Klasik Folliküler Lenfoma tanılı olgunun MGG boyalı yayması



Şekil 15: Benign neoplazi, pleomorfik adenom olarak değerlendirilen histopatolojik incelemede adenoid kistik karsinom tanılı olgunun MGG boyalı yayması

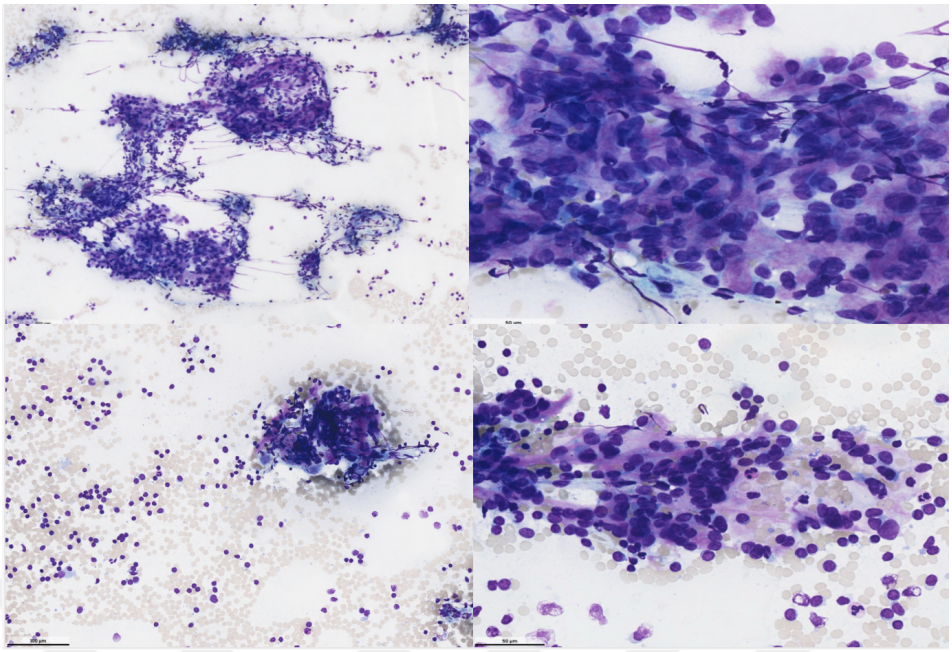


Şekil 16: Benign neoplazi, pleomorfik adenom ile uyumlu olarak değerlendirilen histopatolojik incelemede lenfositlerin eşlik ettiği onkositik değişiklikler izlenen düşük dereceli kribriform kistadenokarsinom tanılı olgunun H.E ve MGG boyalı yayması

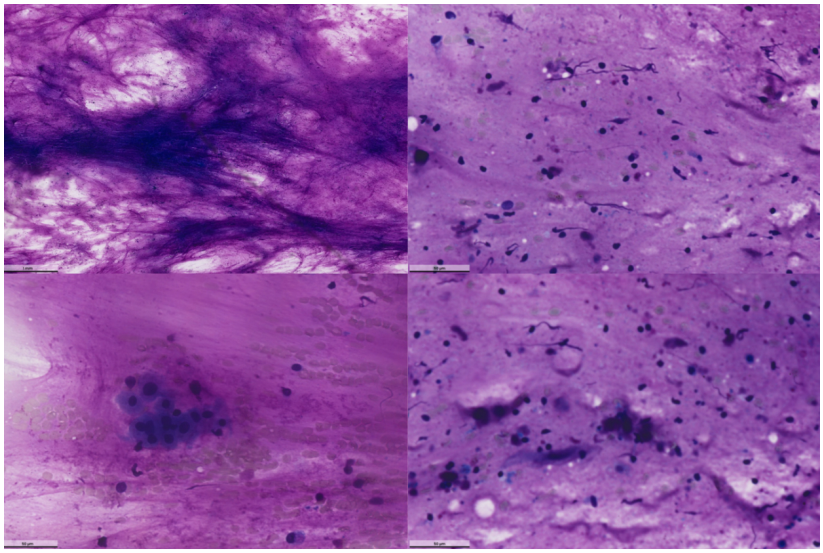
Tablo 30: Yanlış pozitif olarak değerlendirilen olguların aspirasyon tanısı ile histopatolojik tanısının karşılaştırılması

Aspirasyon tanısı	**Histopatolojik tanı**	**Sayı**
SUMP-O	Warthin tümörü	6
SUMP-O	Onkositik adenom	4
SUMP-O	Pleomorfik adenom	2
SUMP-O	Sellüler pleomorfik adenom	1
SUMP-B	Bazal hücreli adenom	6
SUMP-B	Pleomorfik adenom	4
SUMP-NOS	Warthin tümörü	2
SUMP-NOS	Belirgin lenfoid stroma içeren kistadenom	1
MŞ	Myoepitelyal komponenti baskın pleomorfik adenom	1
MŞ	Warthin Tümörü	1

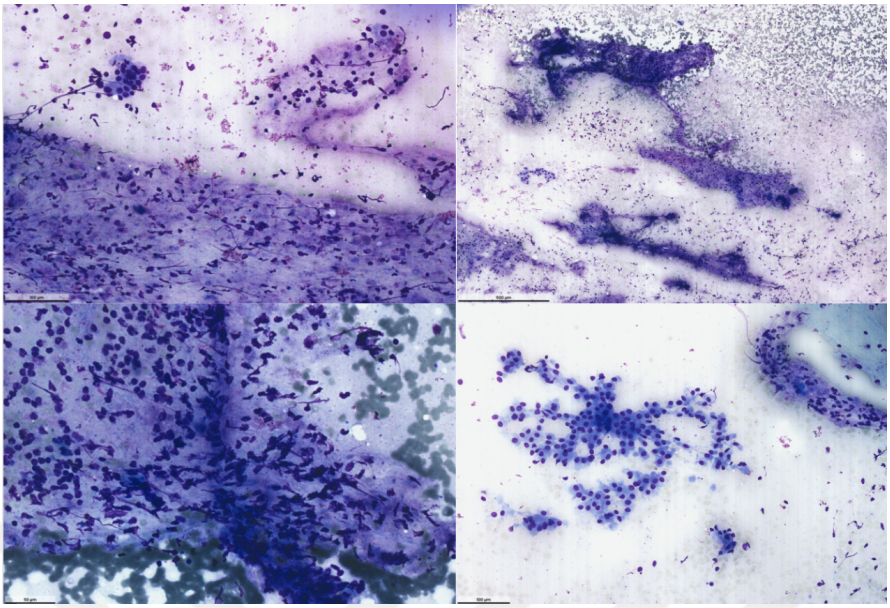
SUMP: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, SUMP-O: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, Onkositik/ Onkositoid Neoplazm SUMP- B: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, Bazaloid Neoplazm, MŞ: Malignite Şüphesi



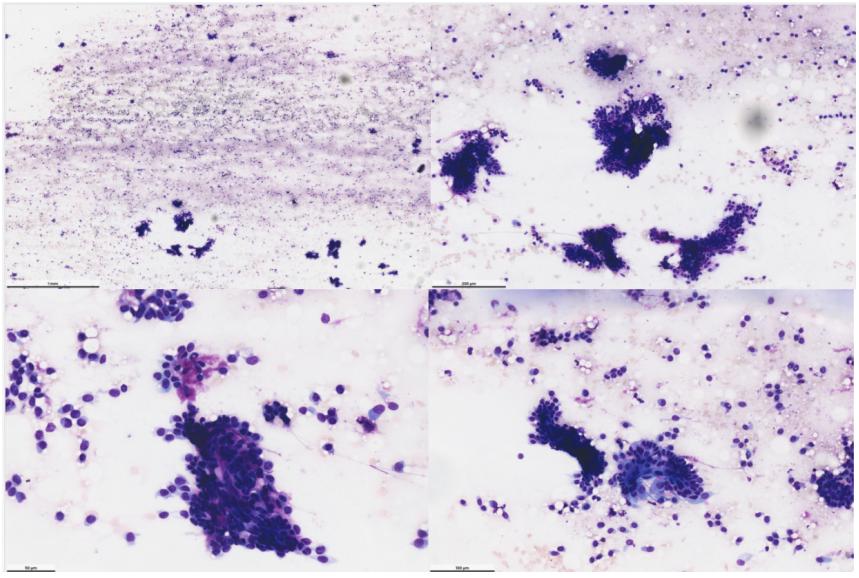
Şekil 17: Malignite şüphesi olarak değerlendirilen histopatolojik incelemede myoepitelyal komponenti baskın sellüler pleomorfik adenom tanılı olgunun MGG boyalı yayması



Şekil 18: Malignite şüphesi olarak değerlendirilen histopatolojik incelemede Warthin tümörü şeklinde tanılı olgunun MGG boyalı yayması



Şekil 19: Malignite potansiyeli belirsiz tükürük bezi neoplazisi kategorisinde değerlendirilen olgunun MGG boyalı yayması. Histopatolojik incelemede Warthin tümörü tanısı almıştır.



Şekil 20: Malignite potansiyeli belirsiz tükürük bezi neoplazisi kategorisinde değerlendirilen, histopatolojik incelemede sellüler pleomorfik adenom tanılı olgunun MGG boyalı yayması.

4.10.2. Aspirasyondaki Sitolojik Tanıların Histopatolojik Tanılar İle Karşılaştırılması

Histopatolojik tanı kategorileri ile Milan Sistemi'ne göre tanımlanmış sitolojik tanıların karşılaştırılmasında; Milan Sistemi Tanı kategorileri ile histopatolojik tanılar ile arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0.001$) (Tablo 31).

Tablo 31: Aspirasyondaki Milan Sistemi tanı kategorilerinin histopatolojik tanılar ile korelasyonu

		Histopatolojik Tanılar					
c	**Aspirasyon Tanı kategorileri**	NN n (%)	BN n (%)	M n (%)	Toplam	χ^2 p	Contingency Katsayısı
	ND	2 (1.0)	7 (3.5)	1 (0.5)	10	186.87 p<0.001	0.696
	NN	4 (2.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	8		
	ÖBA	7 (3.5)	12 (6.0)	1 (0.5)	20		
	BN	0	98 (49.2)	2 (1.0)	100		
	SUMP	0	26 (13.1)	7 (3.5)	33		
	MŞ	0	2 (1.0)	7 (3.5)	9		
	MN	0	0	19 (9.5)	19		
	Toplam	13	146	40			

ND: Nondiagnostik, NN: Nonnenoplastik, ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi, BN: Benign Neoplazm, SUMP: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, MŞ: Malignite Şüphesi, MN: Malign Neoplazm

Ayrıca ara kategorilerin (ÖBA+SUMP) ve ND kategorisinin histopatolojik karşılığının olmaması nedeniyle analize dahil edilmeyip ve MŞ ve MN kategorilerinin de birleştirilerek kategorize edilmiş sitolojik tanıların histopatolojik tanılar ile karşılaştırılması yapılmıştır (Tablo 32)

Tablo 32: Aspirasyondaki sitolojik tanıların sadeleştirilmesi ve gruplandırılması sonucu kategorize sitolojik tanıların dağılımı ve sayısı

Kategorize sitolojik tanıları	**Sayı n (%)**
Nonneoplastik	8
Benign neoplazi	100
Malignite şüphesi+ Malign neoplazi	28

Aspirasyonda kategorize Milan Sistemi tanı kategorilerinin histopatolojik tanılar ile korelasyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 33).

Tablo 33: Aspirasyonda kategorize Milan Sistemi tanı kategorilerinin cerrahi materyaldeki histopatolojik tanılar ile korelasyonu

Histopatolojik Tanılar						**χ^2 p**	**Contingency Katsayısı**
	Aspirasyon tanısı	NN	BN	M	Toplam		
		n (%)	n (%)	n (%)			
Kategorize tanılar	NN	4 (50)	1 (12.5)	3 (37.5)	8	172.710 <0.001	0.748
	BN	0	98 (98)	2 (2.0)	100		
	MŞ+M	0	2 (7.1)	26 (92.9)	28		
	Toplam	4	101	31	136		

NN: Nonnenoplastik, BN: Benign Neoplazm, M: Malign Neoplazm

4.11. MİLAN SİSTEMİ HER BİR TANI KATEGORİSİ İÇİN ROM VE RON

Her bir kategori için ROM ve neoplazi için RON hesaplanırken, yalnızca cerrahi takip verisi bulunan histopatolojik tanıları olan vakalar değerlendirmeye dahil edilmiştir.

ROM, belirli bir Milan Sistemi tanı kategorisine giren vakaların kaçının gerçekten malign olduğunu gösteren bir yüzdelik değeridir.

ROM (%): (malign olduğu doğrulanan vaka sayısı) / (o kategorideki toplam vaka sayısı) x 100)

Çalışmamızda ROM; ND kategoride %10; NN kategoride %37,5; ÖBA kategorisinde %5; BN kategorisinde %2; SUMP kategorisinde %21,2; MŞ kategorisinde %77,7; MN kategorisinde %100 olarak hesaplanmıştır.

Ayrıca SUMP kategorisinde subtiplere göre ayrı ayrı ROM değerlendirmesi yapıldığında:

- SUMP-O için ROM %17,6;
- SUMP-B için ROM %16,7;
- SUMP-NOS için %25 olarak hesaplanmıştır.

RON, belirli bir Milan Sistemi tanı kategorisine giren vakaların kaçının herhangi bir neoplazi (benign ya da malign) olduğunu gösterir. O kategoride yer alan vakaların neoplazi ile sonuçlanma oranını gösterir.

RON (%): (neoplazi olduğu doğrulanan vaka sayısı) / (o kategorideki toplam vaka sayısı) x100)

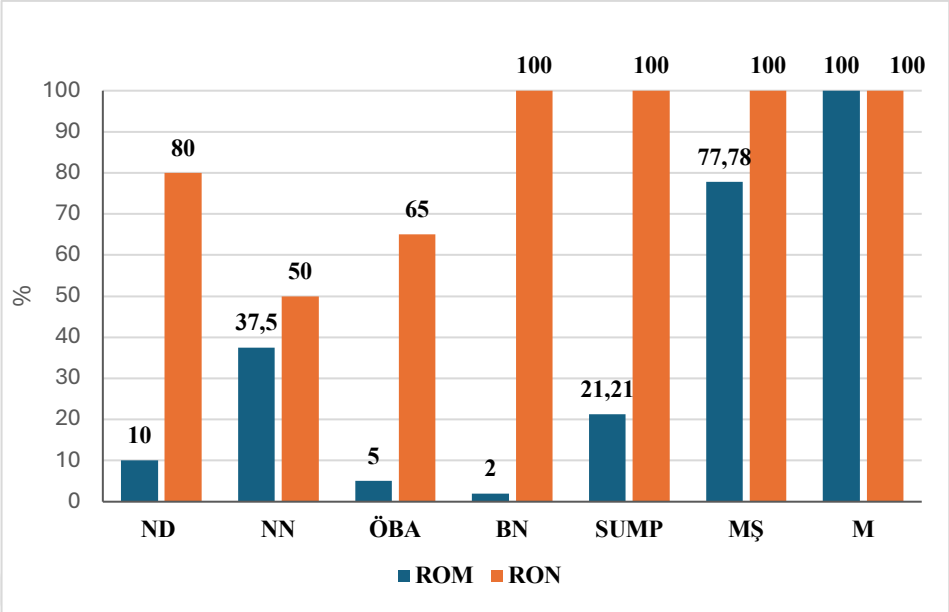
Çalışmamızda RON; ND kategoride %80; NN kategoride %50; ÖBA kategorisinde %65; BN kategorisinde %100; SUMP kategorisinde %100; MŞ kategorisinde %100; MN kategorisinde %100 olarak değerlendirilmiştir.

Her bir tanı kategorisi için ROM ve RON değerleri karşılaştırmalı olarak Tablo 34 ve Şekil 21'de sunulmaktadır.

Tablo 34: Tükürük bezi lezyonlarına yapılan İİA risk klasifikasyonu

Milan Tanı Kategorileri	**Toplam İİA**	**Cerrahi Materyali Olan İİA**	**NN lezyonlar**	**BN**	**MN**	**ROM (%)**	**RON (%)**
ND	80	10	3	6	1	**10**	**80**
NN	40	8	4	1	3	**37,5**	**50**
ÖBA	69	20	7	12	1	**5**	**65**
BN	232	100	-	98	2	**2**	**100**
SUMP	59	33	-	26	7	**21,2**	**100**
MŞ	12	9	-	2	7	**77,7**	**100**
MN	19	19	-	-	19	**100**	**100**
Toplam	511	199	14	145	40		

ND: Nondiagnostik, NN: Nonnenoplastik, ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi, BN: Benign Neoplazm, SUMP: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, MŞ: Malignite Şüphesi, MN: Malign Neoplazm, ROM: Malignite riski, RON:Neoplazi riski



Şekil 21: Milan Sistemi her bir tanı kategorisinin ROM ve RON oranları

ND: Nondiagnostik, NN: Nonnenoplastik, ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi, BN: Benign Neoplazm, SUMP: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, MŞ: Malignite Şüphesi, MN: Malign Neoplazm

4.12. MALİGNİTE SAPTAMADA MİLAN SİSTEMİ TANI PERFORMANSI

Bu çalışmada Milan Sistemi'nin malign tümörleri benign lezyonlardan ayırmada duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve tanısal doğruluk oranları ÖBA+SUMP kategorileri dahil edilerek/ edilmeyerek ve sadece ÖBA kategorisi dahil edilerek/ edilmeyerek farklı yöntemler ile hesaplanmıştır.

4.12.1. ÖBA+ SUMP tanılarını dahil ederek ve etmeyerek yapılan hesaplamalar

ÖBA+SUMP kategorileri analize dahil edilerek hesaplamalar yapılmıştır.

Malignite için:

- **Hesaplama yöntemi A**: negatif indeks: NN+ BN

  pozitif indeks: ÖBA+SUMP+ MŞ+MN

ÖBA+SUMP kategorisi dahil edilmediğinde hesaplamalar yapılmıştır.

Malignite için:

- **Hesaplama yöntemi B**: negatif indeks: NN+BN+ ÖBA+ SUMP

  pozitif indeks: MŞ+MN

ÖBA+SUMP kategorisi dahil edilerek ve edilmeyerek yapılan yöntemde gerçek pozitif, gerçek negatif, yanlış pozitif, yanlış negatif vaka sayıları Tablo 35'de sunulmaktadır.

ÖBA ve SUMP kategorilerindeki lezyonlar dahil edildiğinde olası hesaplama yöntemi A'ya göre maligniteyi saptamada duyarlılık %87,2; özgüllük %68,7; pozitif prediktif değer %42; negatif prediktif değer %95,4 tanısal doğruluk %72,5 olarak hesaplanmıştır.

ÖBA ve SUMP kategorileri dahil edilmediğinde maligniteyi saptamada olası hesaplama yöntemi B'ye göre duyarlılık %66,7; özgüllük %98,7; pozitif prediktif değer %92,9; negatif prediktif değer %91,9; tanısal doğruluk %92,1 olarak hesaplanmıştır. Farklı yöntemler ile maligniteyi saptamada elde edilen tanısal performans değerleri Tablo 36'de sunulmaktadır.

Tablo 35: ÖBA+SUMP dahil edilip edilmeme yöntemine göre gerçek pozitif, gerçek negatif, yanlış pozitif, yanlış negatif vaka sayıları

Yöntemler	**(-) /(+) indeksler**	**Gerçek Pozitif**	**Gerçek Negatif**	**Yanlış Pozitif**	**Yanlış Negatif**
Hesaplama yöntemi A (ÖBA+SUMP dahil)	NN+BN: (-) indeks ÖBA+SUMP+MŞ+MN: (+) indeks	34	103	47	5
Hesaplama yöntemi B (ÖBA+SUMP hariç)	NN+BN+ÖBA+SUMP: (-) indeks MŞ+MN: (+) indeks	26	148	2	13

NN: Nonnenoplastik, ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi, BN: Benign Neoplazm, SUMP: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, MŞ: Malignite Şüphesi, MN: Malign Neoplazm

Tablo 36: Malignite saptamada Milan Sistemi tanı performansı

Tanısal performans parametreleri	**ÖBA+SUMP dahil yöntem A**	**ÖBA+SUMP hariç yöntem B**
Duyarlılık 95% CI	87,2 % (73,3-94,4)	66,7 % (51-79,4)
Özgüllük 95% CI	68,7 % (60,9-75,5)	98,7 % (95,3-99,6)
PPV 95% CI	42 % (31,8-52,8)	92.9 % (77,4-98)
NPV 95% CI	95,4 % (89,6-98)	91,9 % (86,7-95,2)
TD 95% CI	72,5 % (65,7-78,4)	92,1 % (87,3-95,1)

PPD: Pozitif Prediktif Değer, NPD: Negatif Prediktif Değer, TD: Tanısal Doğruluk, ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi, SUMP: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı

4.12.2. ÖBA kategorisini dahil ederek ve dahil etmeden yapılan hesaplamalar

ÖBA kategorisi dahil edilerek hesaplamalar yapılmıştır.

Malignite için:

- **Hesaplama yöntemi A**: negatif indeks: NN+ BN

  pozitif indeks: ÖBA+ SUMP+ MŞ+MN

ÖBA kategorisi analize dahil edilmeden hesaplamalar yapılmıştır.

Malignite için:

- **Hesaplama yöntemi C**: negatif indeks: NN+BN+ÖBA

  pozitif indeks: SUMP+ MŞ+ MN

ÖBA kategorisi dahil edilerek ve edilmeden yapılan yöntemde gerçek pozitif, gerçek negatif, yanlış pozitif, yanlış negatif vaka sayıları Tablo 37'da sunulmaktadır.

Tablo 37: ÖBA dahil edilip edilmeme yöntemine göre gerçek pozitif, gerçek negatif, yanlış pozitif, yanlış negatif vaka sayıları

Yöntemler	**(-)/ (+) İndeks**	**Gerçek pozitif**	**Gerçek negatif**	**Yanlış pozitif**	**Yanlış negatif**
Hesaplama yöntemi A (ÖBA dahil)	NN+BN: (-) indeks ÖBA+SUMP+MŞ+M: (+) indeks	34	103	47	5
Hesaplama yöntemi C (ÖBA hariç)	NN+BN+ÖBA: (-) indeks SUMP+MŞ+M: (+) indeks	33	122	28	6

NN: Nonnenoplastik, ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi, BN: Benign Neoplazm, SUMP: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, MŞ: Malignite Şüphesi, MN: Malign Neoplazm

ÖBA kategorilerindeki lezyonlar dahil edildiğinde maligniteyi tespit etmede duyarlılık %87,2; özgüllük %72; pozitif prediktif değer %45,9; negatif prediktif değer %95,4 tanısal doğruluk %75,3 olarak hesaplanmıştır.

ÖBA kategorisi hesaba katılmadığında maligniteyi tespit etmede duyarlılık %84,6; özgüllük %81,3; pozitif prediktif değer %54,1, negatif prediktif değer %95,3; tanısal doğruluk %82,0 olarak değerlendirilmiştir.

Bu 2 farklı yöntemle hesaplanan değerler Tablo 38'de sunulmaktadır.

Tablo 38: Malignite Saptamada Milan Sistemi tanı performansı (ÖBA dahil/ hariç)

Tanısal performans parametreleri	**ÖBA dahil yöntem A**	**ÖBA hariç yöntem C**
Duyarlılık 95% CI	87,2 % (73,3-94,4)	84,6 % (70,3-92,8)
Özgüllük 95% CI	68,7 % (60,9-75,5)	81,3 % (74,3-86,8)
PPV 95% CI	42 % (31,8-52,8)	54,1 % (41,7-66)
NPV 95% CI	95,4 % (89,6-98)	95,3 % (90,2-97,8)
TD 95% CI	72,5 % (65,7-78,4)	82 % (75,9-86,8)

PPD: Pozitif Prediktif Değer, NPD: Negatif Prediktif Değer, TD: Tanısal Doğruluk, ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi

4.13. NEOPLAZİYİ SAPTAMADA MİLAN SİSTEMİ TANI PERFORMANSI

Çalışmada Milan Sistemi'nin neoplastik lezyonları neoplastik olmayanlardan ayırmada duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve tanısal doğruluk oranları ÖBA kategorisi hesaba katılarak ve katılmayarak iki farklı yöntem ile hesaplanmıştır.

Neoplazi için

- ÖBA dahilken: negatif indeks: NN

  pozitif indeks: ÖBA+ SUMP+ MŞ+ MN

- ÖBA dahil değilken: negatif indeks: NN+ ÖBA

  pozitif indeks: SUMP+ MŞ +MN

ÖBA kategorisi dahil edilerek ve edilmeden yapılan yöntemde neoplazi tespit etmede gerçek pozitif, gerçek negatif, yanlış pozitif, yanlış negatif vaka sayıları Tablo 39'de sunulmaktadır.

ÖBA ve SUMP kategorilerindeki lezyonlar dahil edildiğinde duyarlılık %97,8, özgüllük %36,4, pozitif prediktif değer %96,1, negatif prediktif değer %50, tanısal doğruluk %94,2 olarak hesaplanmıştır.

ÖBA kategorileri hesaba katılmadığında duyarlılık %90,4; özgüllük %100; pozitif prediktif değer %100; negatif prediktif değer %39,3; tanısal doğruluk %91,0 şeklinde değerlendirilmiştir (Tablo 40).

Tablo 39: ÖBA dahil edilip edilmeme yöntemine göre gerçek pozitif, gerçek negatif, yanlış pozitif, yanlış negatif vaka sayıları

Yöntemler	**(-) /(+) indeksler**	**Gerçek pozitif**	**Gerçek negatif**	**Yanlış pozitif**	**Yanlış negatif**
ÖBA dahil edildiğinde	NN: (-) indeks ÖBA+BN+SUMP+MŞ+M: (+) indeks	174	4	7	4
ÖBA dahil edilmeden	NN, ÖBA: (-) indeks BN+SUMP+MŞ+M: (+) indeks	161	11	0	17

NN: Nonnenoplastik, ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi, BN: Benign Neoplazm, SUMP: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazmı, MŞ: Malignite Şüphesi, MN: Malign Neoplazm

Tablo 40: Neoplaziyi Saptamada Milan Sistemi tanı performansı (ÖBA dahil/hariç)

Tanısal Performans Parametreleri	**ÖBA dahil**	**ÖBA hariç**
Duyarlılık **95% CI**	97,8 % (94,4-99,1)	90,4 % (85,2-94)
Özgüllük **95% CI**	36,4 % (15,2-64,6)	100 % (74,1-100)
PPV **95% CI**	96.1 % (92.2-98.1)	100 % (97,7-100)
NPV **95% CI**	50% (21,5-78,5)	39,3 % (23,6-57,6)
TD **95% CI**	94,2 % (89,9-96,7)	91 % (86,1-94,3)

PPD: Pozitif Prediktif Değer, NPD: Negatif Prediktif Değer, TD: Tanısal Doğruluk, ÖBA: Önemi Belirsiz Atipi

4.14. MORFOMETRİK ANALİZ BULGULARININ İNCELENMESİ

Çalışmada, benign ve malign tükürük bezi neoplazmlarına ait toplam 7.900 hücre baz alınarak (5000 hücre cerrahi materyal tanısı benign neoplazi olan, 2900 hücre ise cerrahi materyal tanısı malign neoplazi olan olgular) nükleus ve hücresel sitomorfometrik analiz sonuçları incelenmiştir.

Maligniteyi ayırt edebilme ve öngörmede çeşitli sitomorfometrik parametreler için ROC eğrileri oluşturulmuştur ve her biri için ayrı ayrı AUC değerleri hesaplanmıştır.

Analizde nükleusun uzun ve kısa çapı, uzun/kısa çap oranı, nükleusun alanı ve çevresi, hücrenin alanı ve çevresi, N/C oranı, hücre şekil faktörü ve nükleer yuvarlaklık ve dairesellik olacak şekilde incelenen bu 11 morfometrik parametre, benign ve malign neoplazmlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar göstermiştir ($p<0.001$). Sitomorfometrik analizde benign ve malign neoplaziler arasında nükleus ve hücresel parametrelerin farklılıkları Tablo 41'de gösterilmektedir.

Tablo 41: Benign ile malign hücrelerin sitomorfometrik değerlerinin karşılaştırılması

	Benign **(n=5000)**	Malign **(n=2900)**	
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	p
Uzun çap (µm)	10.17±2.06 9.98 (3.54-22.74)	12.12±4.22 11.21 (3.25-51.99)	**<0.001** [b]
Kısa çap (µm)	6.95±1.45 6.88 (2.69-14.29)	8.61±2.94 8.06 (2.60-34.97)	**<0.001** [b]
Uzun /kısa çap oranı	1.52±0.32 1.46 (0.48-4.36)	1.48±0.42 1.42 (0.32-4.58)	**<0.001** [b]
Nükleer alan (µm²)	70.65±32.93 64.54 (13.12-475.56)	108.56±87.48 82.84 (12.87-1262.17)	**<0.001** [b]
Nükleer çevre (µm)	32.87±6.46 32.0 (14.46-82.31)	39.24±13.57 35.96 (13.49-173.88)	**<0.001** [b]
Hücre alan (µm²)	204.61±99.81 183.22 (1.91-1230.38)	255.37±151.05 217.51 (0.13-1394.39)	**<0.001** [b]
Hücre çevre (µm)	56.60±13.63 54.27 (8.07-145.61)	61.71±17.99 58.52 (1.51-162.01)	**<0.001** [b]
N/C oranı	0.38±0.49 0.34 (-4.83 – 31.35)	0.83±18.75 0.38 (0.07-1010.46)	**<0.001** [b]
Hücre şekil faktörü	0.89±0.29 0.84 (0.23-6.13)	0.92±0.27 0.85 (0.22-2.75)	**<0.001** [b]
Nükleer yuvarlaklık	0.82±0.32 0.75 (0.25-5.11)	0.93±0.53 0.79 (-0.27-7.02)	**<0.001** [b]
Nükleer dairesellik	0.79±0.06 0.79 (0.27-1.35)	0.98±0.25 0.85 (0.38-2.11)	**<0.001** [b]

b:Mann Whitney U test

Benign ve malign hücrelerin

- Nükleuslarının uzun çapı,
- Kısa çapı,
- Uzun/ kısa çap oranı,
- Nükleusun alanı ve çevresi,
- Hücrenin alanı ve çevresi,
- N/C oranı, hücre şekil faktörü,
- Nükleer yuvarlaklık ve dairesellik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$).

Uzun/kısa çap oranı dışındaki diğer tüm parametrelerin; malign hücrelerdeki değerleri benign hücrelerdekine göre daha yüksek bulunmuştur.

Özellikle nükleusun alanı (Ort. 108.56±87.48 μm^2) ve nükleusun çevresi (Ort. 39.24±13.57 μm), malign hücrelerde belirgin artış göstermiştir ($p<0.001$).

Ayrıca hücrenin alanı ve çevresi de malign grupta anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Bu bulgular, malign hücrelerde genel olarak hem nükleus hem de hücre düzeyinde belirgin büyüme olduğunu ortaya koymaktadır.

Nükleus/sitoplazma (N/C) oranı, malign grupta (0.83±18.75) benign gruba (0.38±0.49) kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Bu farklılık, malign hücrelerin sitoplazmaya oranla daha büyük nükleusa sahip olduğunu göstermiştir. Hücre şekil faktörü, nükleer yuvarlaklık ve dairesellik gibi diğer parametreler incelendiğinde malign hücrelerin daha düzensiz ve oval yapılar gösterdiği düşünülmüştür. Özellikle nükleer dairesellik değeri malign grupta anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Ort. 0.98±0.25, $p<0.001$).

Bu sitomorfometrik parametrelerin maligniteyi ayırt etmedeki tanı performansı nükleer parametreler açısından Tablo 42'de gösterilmektedir. Diğer parametrelerin maligniteyi ayırmadaki tanı performansı Tablo 43 ve Tablo 44'da sunulmaktadır.

Tablo 42: Sitomorfometrik parametrelerin maligniteyi ayırmadaki tanı performansı

Parametre	**Uzun çap**	**Kısa çap**	**Uzun/kısa çap**	**Nükleer alan**	**Nükleer çevre**
AUC **95% CI**	0.633 0.62-0.64	0.674 0.66-0.68	0.533 0.51-0.54	0.647 0.63-0.66	0.643 0.62-0.65
p	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
Eşik değer	**>11.80**	**>8.22**	**<1.22**	**>88.2**	**>36.31**
Duyarlılık **95% CI**	43.7 % 41.9-45.5	48.1 % 0.46-0.83	21.4% 19.9-22.9	45.9 % 44.1-47.7	48.7 % 46.9-50.5
Özgüllük **95% CI**	80.8 % 79.7-81.8	82.5% 81.4-83.5	85.1 % 84.0-86.0	83.5 % 82.5-84.5	78.7 % 77.6-79.8
PPV **95% CI**	56.9% 55.8-58.0	61.4 % 60.4-62.5	45.4% 44.3-46.5	61.8 % 60.7-62.9	57.1 % 56.0-58.2
NPV **95% CI**	71.2% 70.2-72.2	73.2 % 72.3-74.2	65.2% 64.0-66.1	72.7 % 71.7-73.7	72.6 % 71.6-73.5
Doğruluk **95% CI**	67.2 % 66.1-68.2	69.8% 68.8-70.9	61.7% 60.6-62.7	69.7% 68.7-70.7	67.7 % 66.7-68.7

PPD: Pozitif Prediktif Değer, NPD: Negatif Prediktif Değer,

Tablo 43: Sitomorfometrik parametrelerin maligniteyi ayırmadaki tanı performansı

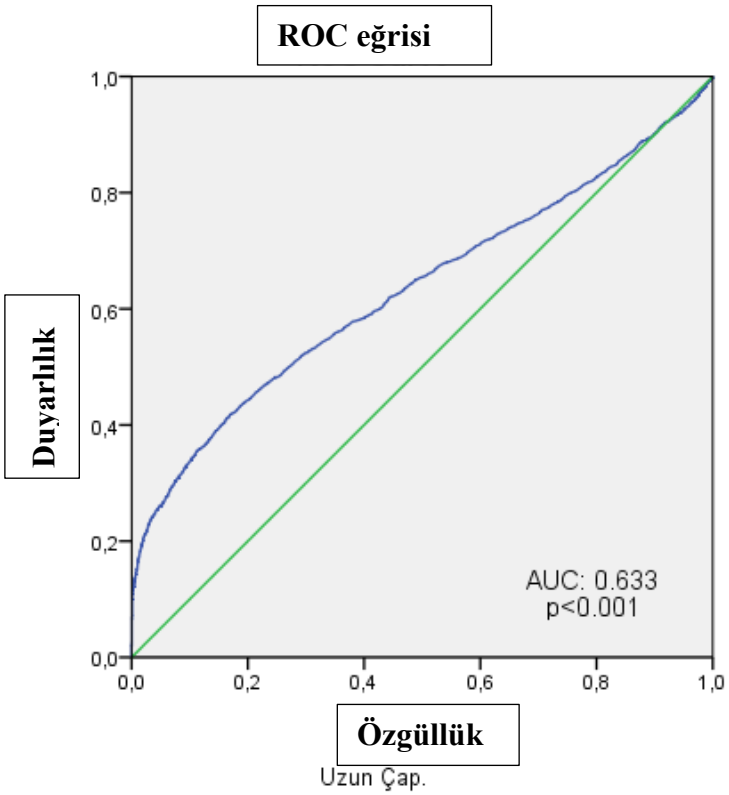
Parametre	**Hücre alan**	**Hücre çevre**	**N/C oranı**	**Hücre şekil faktörü**
AUC **95% CI**	0.597 0.583-0.610	0.584 0.570-0.597	0.568 0.555-0.582	0.544 0.531-0.558
p	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**
Eşik değer	**>250.52**	**>63.63**	**>0.44**	**>0.915**
Duyarlılık **95% CI**	38.9 % 37.1-40.6	39.0 % 37.2-40.7	40.8 % 39.0-42.6	32.0 % 30.0-33.7
Özgüllük **95% CI**	80.6% 79.5-81.7	77.5 % 76.3-78.6	74.6 % 73.4-75.8	77.5 % 76.4-78.7
PPV **95% CI**	53.8 % 52.7-54.9	50.1 % 49.0-51.2	48.2 % 47.1-49.4	45.2% 44.1-46.4
NPV **95% CI**	69.4 % 68.4-70.4	68.9 % 678.6-69.6	68.5 % 67.4-69.5	66.2 % 65.2-67.3
Doğruluk **95% CI**	65.3 % 64.2-66.3	63.3 % 62.3-64.4	62.2 % 61.1-63.2	60.8 % 59.7-61.9

PPD: Pozitif Prediktif Değer, NPD: Negatif Prediktif Değer,

Tablo 44: Sitomorfometrik parametrelerin maligniteyi ayırmadaki tanı performansı

Parametre	**Nükleer yuvarlaklık**	**Nükleer dairesellik**
AUC **95% CI**	0.562 0.549-0.575	0.720 0.707-0.733
p	**<0.001**	**<0.001**
Eşik değer	**>0.79**	**>0.90**
Duyarlılık **95% CI**	50.8 % 49.0-52.6	39.1 % 37.3-40.1
Özgüllük **95% CI**	58.6% 57.2-60.0	98.3 % 97.9-98.6
PPV **95% CI**	41.6 % 40.5-42.7	93.1 % 92.5-93.7
NPV	67.2% 66.2-68.3	73.5 % 72.5-74.5
Doğruluk	55.7 % 54.6-56.8	76.5 % 75.6-77.5

Maligniteyi öngörmede nükleusun uzun çapı için hesaplanan ROC analizi, anlamlı sonuçlar vermiştir. (AUC=0,633, p<0.001). Bu analiz ile maligniteyi ayırt etmede optimal eşik değer >11,80 μm olarak belirlenmiştir (Şekil 22).

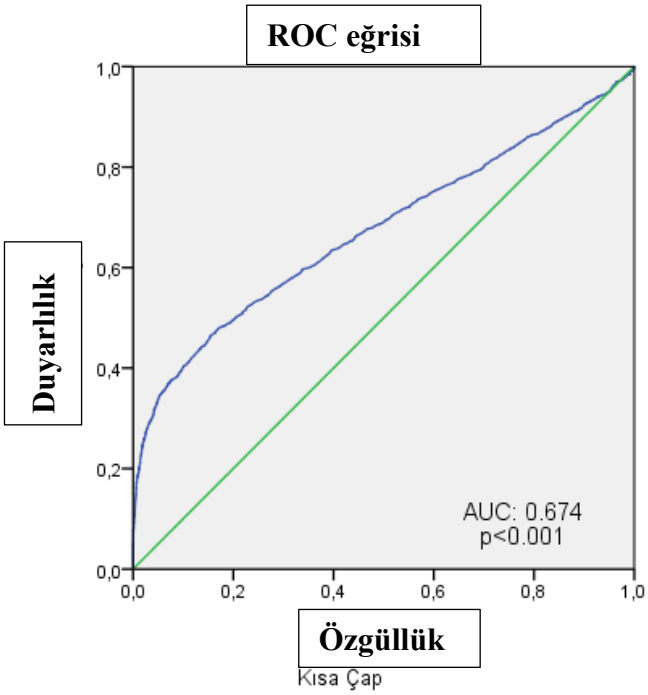


Şekil 22: Nükleusun uzun çap değeriyle maligniteyi ayırmada ROC eğrisi

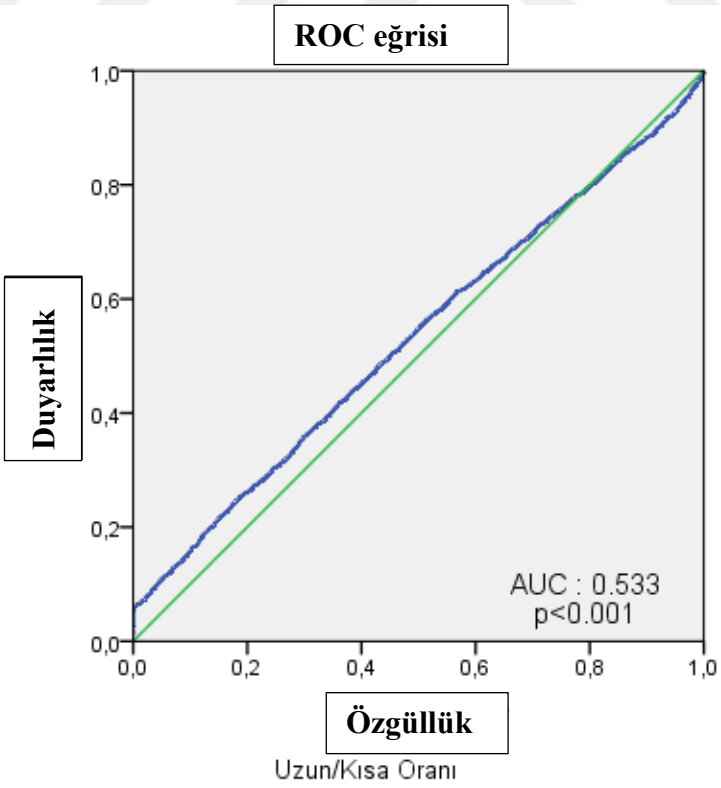
Maligniteyi öngörmede nükleusun kısa çapı için yapılan ROC analizinde hesaplanan AUC değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (AUC=0,674, p<0.001). Optimal eşik değer >8,22 μ olarak saptanmıştır (Şekil 23).

Benign ile Malign hücrelerin nükleusunun uzun çap/kısa çap oran değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0.001).

Benign hücrelerin nükleusun uzun çapı/kısa çapı oran değerleri malign hücrelere kıyasla göre daha yüksek bulunmuştur (Şekil 24).

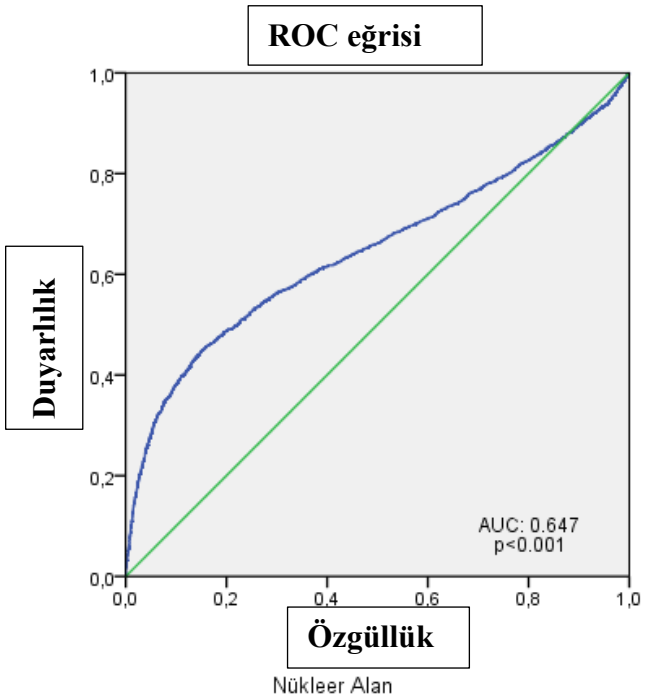


Şekil 23 Nükleusun kısa çap değeriyle maligniteyi ayırmada ROC eğrisi



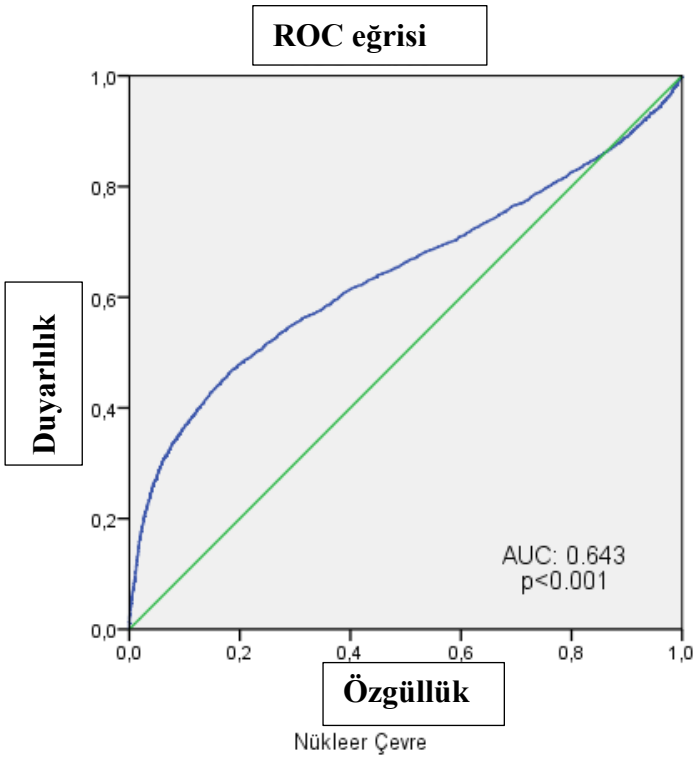
Şekil 24 Maligniteyi ayırmada Uzun/Kısa Çap oran değerlerinin ROC eğrisi

Aynı şekilde nükleusun alanı için yapılan ROC analizinde, hesaplanan AUC değeri anlamlı bulunmuştur (AUC= 0,647, p<0.001). Optimal eşik değer >8,28 μm^2 olarak saptanmıştır (Şekil 25).



Şekil 25: Maligniteyi ayırt etmede nükleer alan değerinin ROC eğrisi

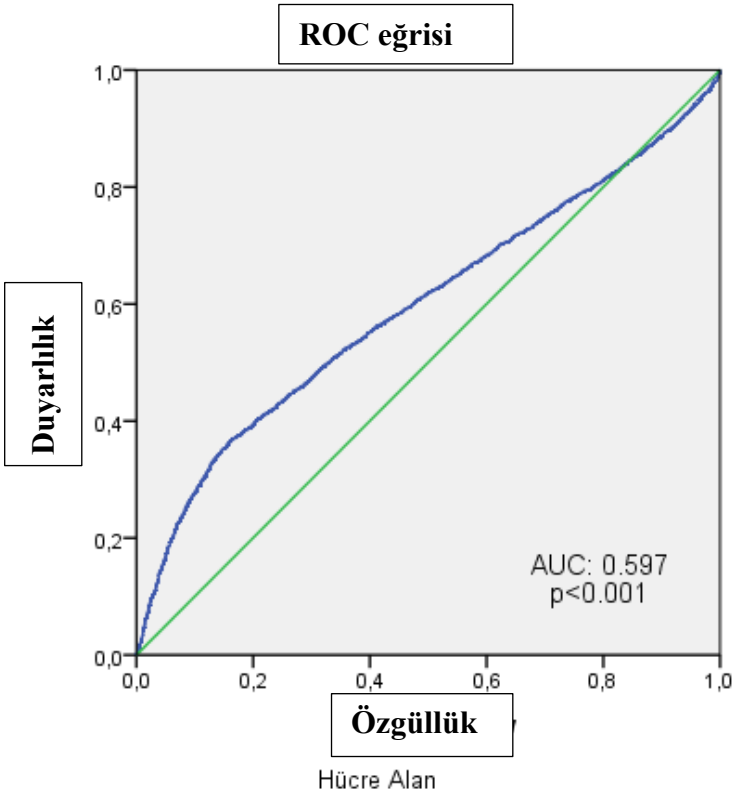
Nükleer çevre için yapılan ROC analizi hesaplamalarında AUC değeri anlamlı bulunmuştur (AUC=0,643, p<0.001). Optimal eşik değer >36,1µm olarak hesaplanmıştır (Şekil 26).



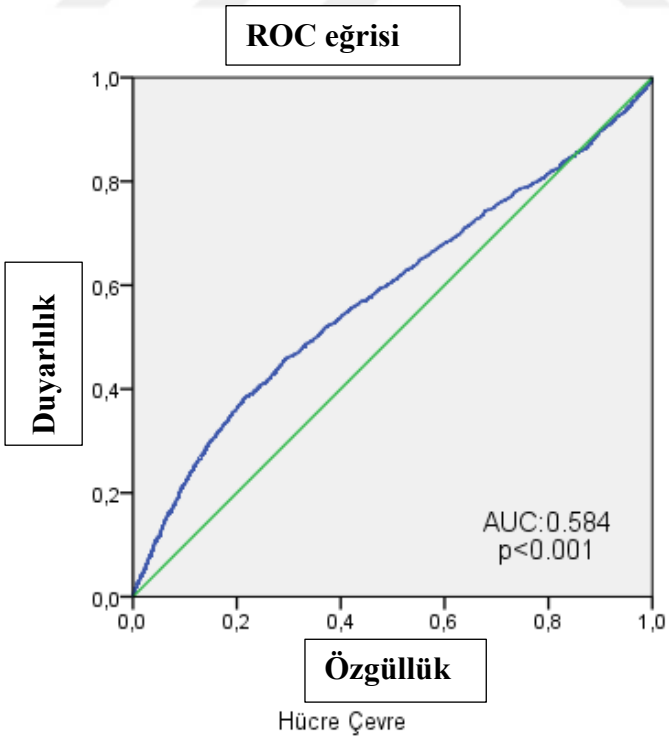
Şekil 26: Maligniteyi ayırt etmede nükleer çevre değerinin ROC eğrisi

Maligniteyi öngörmede hücre alanı için yapılan ROC analizinde hesaplanan AUC değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (AUC= 0.597, p<0.001). Optimal eşik değer >250,52 μm^2 olarak belirlenmiştir (Şekil 27).

Maligniteyi öngörmede hücrenin çevresi için yapılan ROC analizde hesaplanan AUC değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (AUC= 0,584, p<0.001). Bu parametre için en iyi eşik değer >63,63 μm olarak saptanmıştır (Şekil 28).

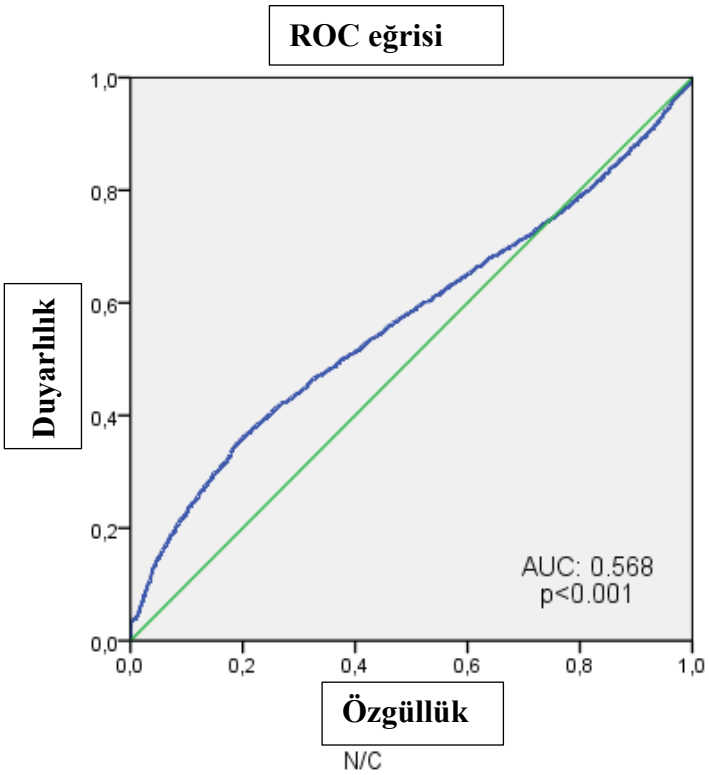


Şekil 27: Maligniteyi ayırmada Hücre Alanı değerlinin ROC eğrisi



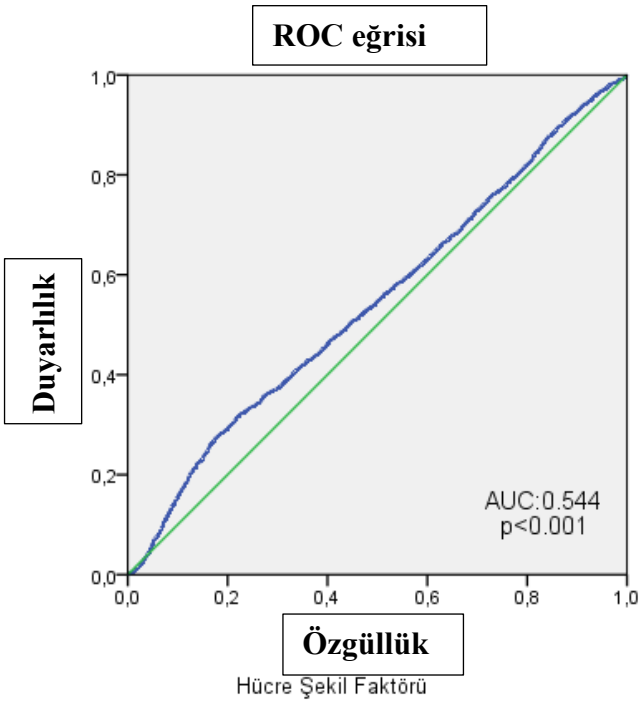
Şekil 28: Maligniteyi ayırt etmede hücre çevre değerinin ROC eğrisi

Nükleus/sitoplazma oranı (N/C oranı) için yapılan ROC analizinde hesaplanan AUC değeri anlamlı bulunmuştur (AUC=0,568, p<0.001). Optimal eşik değer >0,44 olarak saptanmıştır (Şekil 29)



Şekil 29: Maligniteyi ayırt etmede N/C oranı değerinin ROC eğrisi

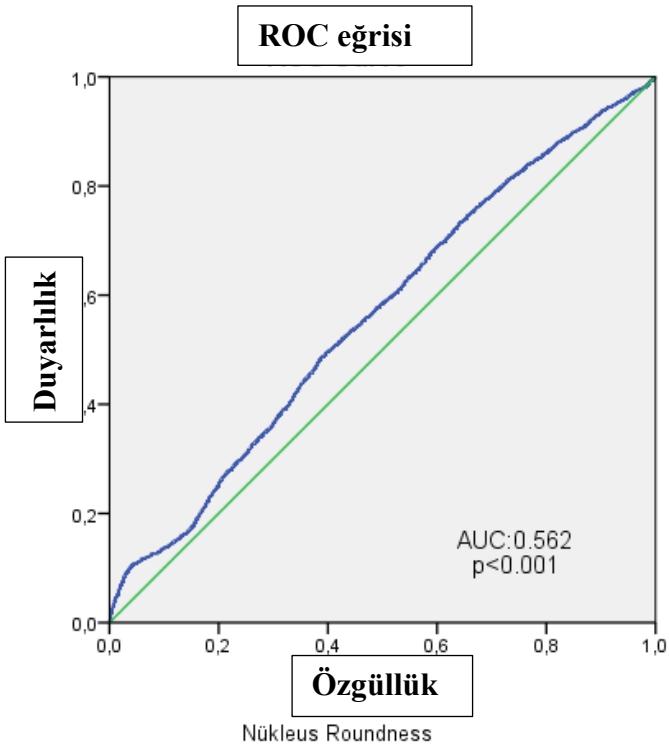
Hücre şekil faktörü için yapılan ROC analizinde hesaplanan AUC değeri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (AUC=0,544, p<0.001). Optimal eşik değer >0,91 olarak tespit edilmiştir (Şekil 30)



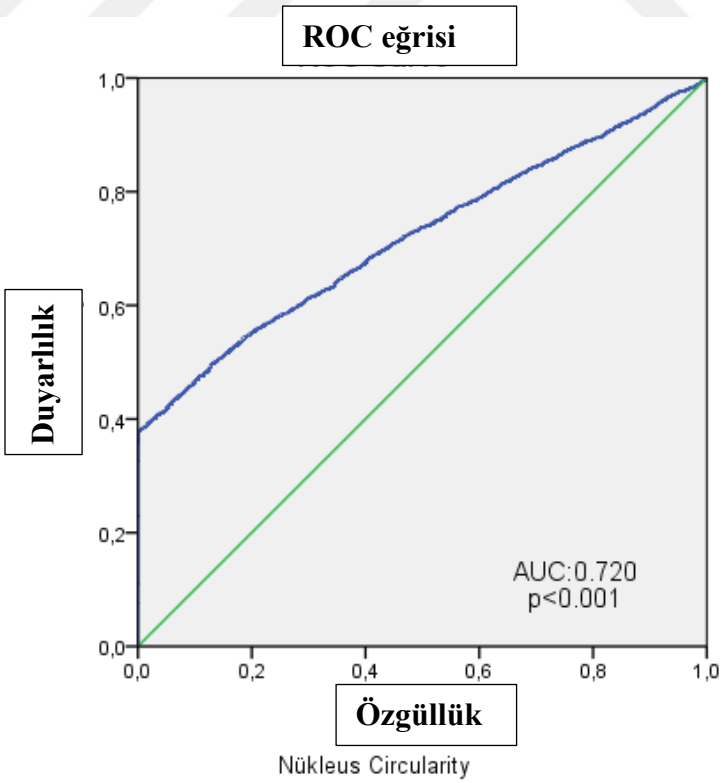
Şekil 30: Maligniteyi ayırt etmede hücre şekil faktörü değerinin ROC eğrisi

Maligniteyi öngörmede nükleer yuvarlaklık için yapılan ROC analizinde hesaplanan AUC değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (AUC=0.562, p<0.001). Optimal eşik değer >0,79 olarak saptanmıştır (Şekil 31).

Maligniteyi öngörmede nükleer dairesellik için yapılan ROC analizinde hesaplanan AUC değeri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (AUC=0.720, p<0.001). Optimal eşik değer >0,90 olarak saptanmıştır (Şekil 32).



Şekil 31: Maligniteyi ayırt etmede nükleer yuvarlaklık değerinin ROC eğrisi



Şekil 32: Maligniteyi ayırt etmede nükleer dairesellik değerinin ROC eğrisi

- ROC analizine göre, malignite ayırımında en yüksek tanısal doğruluğa sahip parametreler sırasıyla:
  - Nükleusun çevresi (AUC = 0.643)
  - Nükleusun alanı (AUC = 0.647)
  - Nükleusun kısa çapı (AUC = 0.674)
  - Nükleusun uzun çapı (AUC = 0.633) olarak belirlenmiştir.

En yüksek özgüllük (%98.3) ise nükleer dairesellik parametresinde elde edilmiştir (eşik değer>0.90). Bu değer, düşük duyarlılığa rağmen malign neoplazi tanılarında yanlış negatifliği sınırlamak açısından dikkat çekici bir parametre olarak dikkat çekmiştir.

5. TARTIŞMA

Tükürük bezi ince iğne aspirasyon biyopsisi, tükürük bezi lezyonlarının yönetiminde etkinliği yüksek ilk basamak tanı yöntemi olarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Aspirasyonda yeterlilik açısından değerlendirilen yaymalar öncelikle neoplastik/ nonneoplastik lezyonlar birbirinden ayrılır. Neoplastik lezyonun da malign mi benign mi olduğuna karar verilir. Bu ayrım hastaların tedavi planlamasında oldukça belirleyicidir. Neoplastik lezyonlar genellikle cerrahi ile tedavi edilirken; nonneoplastik lezyonlar konservatif tedavi şeklinde yönetilebilir. Neoplastik bir lezyonun malign mi yoksa benign mi olduğunun ayırt edilmesi ile uygulanacak cerrahi yöntemin kapsamı belirlenir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin birçok faktöre bağlı olarak yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar verme riski de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yanlış sonuçların en önemli nedenlerden biri, tükürük bezi lezyonları arasında sitolojik yapının benzerlikler göstermesidir. Örneğin; bazı benign neoplazmlar dejeneratif atipi, metaplastik değişiklikler göstererek malign neoplazmlar ile karışabilir. Benign neoplaziler ayrıca iyi diferansiye malign lezyonlarla örtüşen morfolojik özellikler de sergileyebilir. Bu durum deneyimli sitopatologlar için bile tanı koymayı zorlaştırıcı durumlar içerisindedir.

Ayrıca tükürük bezi lezyonlarından bazılarının nadir görülmesi, sitopatologların bu alanda yeterli deneyim kazanmasını zorlaştırır. Bu nedenle, kesin bir tanının konulamadığı durumlarda bile doğru kategorizasyon yapılarak klinisyene yön gösterebilecek etkili bir sınıflama sisteminin uygulanması önemlidir (64). Patolog ve klinisyen arasındaki iletişimi geliştirmek ve tükürük bezi İİAB raporlarını standardize etmek amacıyla, 2018 yılında spesifik tanılardan ziyade risk sınıflandırmasının vurgulandığı yeni bir raporlama sistemi oluşturulmuş ve yayınlanmıştır. Bu sistem, diagnostik bilgilere ek olarak risk değerlendirmesi ve yönetim için spesifik öneriler sunmaktadır (45).

Bu çalışma; tükürük bezi ince iğne aspirasyon biyopsilerinin Milan Sistemi'ne göre raporlanmasının uygulanabilirliğini test ederek, Temmuz 2019- Temmuz 2024 yılları arasında 6 yıllık dönemde kurumsal deneyimi raporlamak amacıyla verileri retrospektif olarak incelemiştir. Çalışma kapsamında aspirasyon yaymalarının sitolojik

tanıları ile cerrahi materyallerin histopatolojik tanıları kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır. Histopatolojik tanısı bulunan olgularda Milan Sistemi'nin her bir tanı kategorisine ait ROM ve RON değerini hesaplamak, neoplaziyi saptamadaki ve maligniteyi ayırt etmedeki duyarlılık, özgüllük, tanısal doğruluk, pozitif ve negatif prediktif sonuçları değerlendirmek amaçlanmaktadır. Elde edilen sonuçların literatür ile karşılaştırılarak tartışılması ve tükürük bezi lezyonlarının klinik yönetimine katkı sağlaması hedeflenmektedir.

Çalışmanın bir diğer hedefi de Milan Sistemi'nin faydalarını ve kısıtlılıklarını ortaya koymak, tanı uyumsuzluğu bulunan yanlış pozitif ve yanlış negatif olguların yanlış tanı alma sebeplerini değerlendirip bu konudaki deneyimimizi sorgulamaktır. Böylece sonraki benzer olgularda bulgularımızın yol gösterici olması planlanmaktadır.

Çalışmada ayrıca, sitomorfometrik parametrelerin analizine yer verilmiş; bu özelliklerin benign ve malign lezyonlarda karşılaştırılması ile maligniteyi ayırmada ek bir öngörü sağlama rolünün olup olmadığını değerlendirmek amaçlanmaktadır. Milan Sistemi'nin tanısal standardizasyonuna ek sitomorfometrik verilerin de bu sistemle birleştirilmesi durumunda tanı doğruluğuna katkısını göstermek hedeflenmektedir.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre tükürük bezi İİAB yapılmış olguların çoğunluğu erkektir (%59,4'ü, n=259). E/K oranı 1,46 olarak hesaplanmış olup hastane veri tabanında cerrahi materyali bulunan ve bulunmayan her iki grupta da erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık tükürük bezi lezyonuna rastlanmıştır. Hosseini ve arkadaşları (65) ile Wu ve arkadaşlarının (66) çalışmalarında bu çalışmadakinin aksine tükürük bezi lezyonları kadınlarda daha sık görülmektedir. Bu çalışmada kadın ve erkek hastalar arasında cerrahi uygulama oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Aspirasyonlardaki Milan Sistemi tanı kategorileri karşılaştırıldığında cinsiyete göre istatistiksel açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Cerrahi materyali bulunan olgular içerisinde ÖBA tanı kategorisi ve tüm aspirasyonlar içerisinde ise yalnızca NN tanı kategorisi kadınlarda daha sık izlenmiş; diğer Milan Sistemi tanı kategorilerinde ise erkek baskınlığı gözlenmiştir. Genellikle tükürük bezi hastalıkları, özellikle de inflamatuar hastalıklar kadınlarda daha sık ortaya çıkan hastalıklar olup literatürdeki veriler de çoğunlukla bu şekildedir (67–69). Cerrahi materyali bulunan olgularda MN ve MŞ kategorilerinin

erkeklerde daha sık görülmesi, literatürdeki malign tükürük bezi tümörlerindeki hafif erkek baskınlığını destekler niteliktedir (70).

Bu çalışmada erkek ve kadın hastalar arasında histopatolojik tanılar karşılaştırıldığında ise arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$). Erkek hastalarda cerrahi sonucun malign olma oranının kadın hastalara kıyasla daha çok olduğu görülmüştür.

Çalışmada olguların ortalama yaşı literatür ile uyumludur (12,71,72). Kala ve arkadaşlarının (34) yaptıkları çalışmada olguların büyük çoğunluğu 21-40 yaş aralığında, 2.sıklıkta ise 41-60 yaş aralığında tespit edilmişken bu çalışmada olgular daha sık olarak 41-60 yaş aralığındadır.

Çalışmada lezyonların büyük bir kısmı (%89,8'i) parotis bezi yerleşimli olup bu sonuç literatür verileri ile uyumludur (66,70,72,73). Mazzalo ve arkadaşlarının (74) çalışmasındakine benzer şekilde bu çalışmada da lezyonlar en sık sağ yerleşimlidir. Hafez ve arkadaşlarının çalışmalarında ise tükürük bezi lezyonları en çok sol taraflıdır (75).

Mevcut çalışmada bilateral tükürük bezi lezyonu olan hasta oranı %2 (9/436) olup Kaushik ve arkadaşlarının (64) çalışmasındaki %1 (6/323) oranından yüksek, Hafez ve arkadaşlarının (75) çalışmasındaki %5,1 (6/118) oranından ise düşüktür.

Mevcut çalışmada tüm aspirasyon materyallerinin Milan Sistemi tanı kategorilerine göre dağılımları ND %16, NN %5, ÖBA %13, BN %45, SUMP %12, MŞ %2,3 ve MN %3,7 oranında tespit edilmiştir. ND kategorisinin yüzdesi literatürdeki 2018'den bu yana yayınlanan çalışmalarda (11,41,65,71,72,74,76–90) %0 ila %34,4 arasında değişmekte ve çalışmaların çoğunda bu çalışmada olduğu gibi %20'nin altında bildirilmiştir. Milan Sistemi'nde ND aspirasyonlarının oranının %20 den fazla olmaması ve tercihen çok daha düşük olması gerektiği önerilmiştir (25).

Mevcut çalışmada ÖBA kategorisi Milan Sistemi'nin önermiş olduğu %10 oranından daha yüksektir.

Bu çalışmada 179 hastanın histopatolojik tanıları kaydedilmiştir. Histopatolojik tanılar içerisinde %75 oranıyla en sık benign neoplazmlar görülmüştür. En sık görülen benign neoplazm pleomorfik adenomdur. Bu bulgular literatür ile de uyumludur (32,65,66,72,75,77). Cerrahi materyali bulunan olguların %20'si malign neoplazmdır. Malign neoplaziler içerisinde primer tükürük bezi tümörleri, skuamöz hücreli karsinom ve hematolenfoid neoplaziler yer almıştır. Mevcut çalışmada Mazzola ve arkadaşlarının (74) ve Lubin ve arkadaşlarının (46) çalışmasında olduğu gibi malign neoplazi olarak en sık mukoepidermoid karsinom tespit edilmiştir. Wu ve arkadaşlarının çalışmalarında ise en sık saptanan malign neoplazm skuamöz hücreli karsinomdur (66).

Çalışmada tüm aspirasyonların %15,6'sı (80/511), cerrahi materyali bulunan aspirasyonların ise %5'i (10/199) nondiagnostik kategorisindedir. Cerrahi materyali olan olgulardaki ND kategorisinin oranı Milan Sistemi tarafından önerilen oranın altındadır (25).

Cerrahi materyali bulunan gruptaki bu ND tanı oranı, literatürde Wei ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde belirtilen %1,1 ila %7,8 aralığı ile uyumludur (61).

Rohilla ve arkadaşlarının çalışmasındaki ND aspirasyonların %2,2 oranı, mevcut çalışmadaki orandan daha düşüktür (12). Viswanathan ve arkadaşlarının çalışmalarındaki %12 ND aspirasyon oranı ise bu çalışmadaki orandan daha yüksektir (10).

ND kategorisinin oranının çalışmalarda geniş bir aralık göstermesinin nedeni İİAB materyallerinde yeterlilik için hücresel olarak kesin bir sayısal veri kriterinin yokluğu, aspirasyonlarda nonmüsinöz kist içeriğinin baskın olması ve yaymaların hazırlanışının optimal olmaması olarak düşünülmektedir. Rapor edilen verilere dayanarak ND kategorisinin %20'den fazla olmaması ve çok daha düşük olması gerektiği tahmin edilmektedir.

ND tanılı aspirasyonlara Milan Sistemi'nde İİAB'nin tekrarı veya klinik ve radyolojik korelasyon şeklinde bir yaklaşım önerilmiştir (25). Bu çalışmada cerrahi materyali bulunan ND tanılı 5 olguda aspirasyon tekrarı mevcuttur.

Mevcut çalışmada cerrahi materyali bulunan ND kategorisindeki yaymalar histopatolojik incelemelerinde nonneoplastik lezyonlar, benign ve malign neoplazmlar şeklinde çeşitli tanılarla raporlanmıştır.

Çalışmada ND tanısı alan aspirasyonlar büyük çoğunlukla sellülariteden fakir periferik kan elemanlarından oluşmaktadır. Bu aspirasyonlar histopatolojik olarak düşük dereceli mukoepidermoid karsinom, Warthin tümörü, tükürük bezi duktus kisti ve kronik sialadenit şeklinde raporlanmıştır. Lezyonların radyolojik boyutları 11-44 mm arasında değişmektedir. Bu lezyonların aspirasyonlarının ND tanısı alması örneklemenin sadece kist içeriğinden yapılmış olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca çoğu yayma artefaktlı olup dejenere hücreler izlenmiştir. Bu da hücre morfolojilerini net olarak değerlendirmeyi sınırlamıştır ve tanısal sonuç verilememiştir. Bu durum lezyonun örneklenmesindeki teknik açıdan yaşanan zorluklarla ilişkili olabilir.

Özellikle fibrotik veya kistik lezyonlar bu örnekleme zorluğuna sebebiyet verebilmektedir. Ayrıca, mevcut çalışmada ND kategorisindeki lezyonların nodül çaplarının boyutunun diğer tanı kategorilerine göre daha küçük olması, boyutun örneklemeden kaynaklanan tanısal kısıtlamalara yol açabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmada aynı lezyonun iki adet ND tanılı aspirasyonunda; normal tükürük bezine ait asiner yapılar ve adipöz mikrodoku fragmanları izlenmiş olup, histopatolojik tanısında lipom olarak raporlanmıştır. Radyolojik görüntülemede lezyonun lipomatöz komponenti tanımlanmamış ve klinik olarak lipom ön tanısı hasta bilgileri içerisinde yer almamıştır. Bu durumların aksine radyolojik görüntülemede bu tanı öngörülebilmiş olsaydı ve klinik şüphede lipom ön tanısı verilebilmiş olsaydı hastanın sitolojik bulguları ile lipom olabileceği hakkında yorum yapılabilirdi. Bu da radyolojik görüntülemenin ve klinik bilgilendirmenin, lezyonlar hakkında daha ileri bir sitopatolojik yorum yapabilmedeki önemini göstermektedir.

Tükürük bezi kistik lezyonları; mukosel, mukus retansiyon kistleri, lenfoepitelyal kist ve tükürük bezi duktus kisti gibi nonneoplastik kökenli olabilir. Ayrıca sıklıkla Warthin tümörü gibi benign ve mukoepidermoid karsinom, asinik hücreli karsinom, kistadenokarsinom gibi malign tümörler de kistik lezyonlar şeklinde görülebilir (25) . Bu çalışmada ND tanılı grubun önemli bir kısmı kistik lezyonlardan oluşmuştur.

Savant ve arkadaşlarının (67) çalışmasındaki gibi bu çalışmada da neoplastik lezyonlar kistik komponent içermeleri, küçük boyut, erişilmesi zor anatomik lokalizasyonlar ve örnekleme hataları nedeniyle yetersiz örneklemiştir ve ND olarak tanımlanmıştır. ND tanılı aspirasyonlarının sayısının azalması için aspirasyonun deneyimli klinisyenlerce gerçekleştirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

NN kategorisi esas olarak reaktif veya inflamatuar süreçleri içermektedir. Bunlar arasında apse, kronik veya granülomatöz inflamasyon gibi durumlar yer almaktadır (25). Bu çalışmada NN kategorisi tüm aspirasyonların %7,8'sini (40/511) oluşturmaktadır. Histopatolojik korelasyonu sağlanan aspirasyonların ise %4'ü (8/199) NN kategorisindedir. Literatürde NN tanı kategorisi %2-53,4 arasında geniş bir aralık şeklinde değişken oranlarda bildirilmiştir (10,32,61,67,72). Mevcut çalışmada da NN kategorisi literatürdeki aralıklar ile uyumlu olup düşük bir oran şeklindedir. NN tanısı alan olgular klinik tarafından konservatif tedavi şeklinde yönetilir ve cerrahi uygulan hasta sayısı oldukça azdır. Bu sebeple bu kategoride histopatolojik tanılı aspirasyon oranı da düşük beklenmektedir. Bu çalışmada NN tanı kategorisindeki 8 olgudan 4'ünde sitoloji- histopatoloji tanıları uyumlu olup cerrahi materyali nonneoplastik lezyon şeklinde tanımlanmıştır. Bu aspirasyonların sitolojik değerlendirmesinde biri apse içeriği ile, biri şiddetli kronik inflamasyon ile, kalan iki aspirasyon ise nekrotizan granülomatöz inflamasyon ile uyumlu şeklinde yorumlanmıştır. Bu aspirasyonların cerrahi tanıları ise kronik sialadenit ve nekrotizan granülomatöz inflamasyon şeklindedir. Bunlar dışında cerrahi materyali bulunan NN kategorisindeki 4 olgu (4/8) ise uyumsuz tanı almış olup histopatolojik tanı benign ve malign neoplazm (1 klasik folliküler lenfoma,1 plazmasitom, 1 SCC, 1 Warthin tümörü) şeklindedir. Yanlış negatif tanılar içerisinde NN kategorisinde "parotis içi reaktif lenf nodu ile uyumlu" olarak raporlanan aspirasyonların tanılarının (n=2),

sonraki eksizyonunda birinin klasik folliküler lenfoma diğerinin ise plazmasitom olarak tanımlandığı görülmüştür. Bu bulgu Rossi ve arkadaşları (7), Viswanathan ve arkadaşları (10) ile Song ve arkadaşlarının (45) çalışmalarındakilere benzerdir. B hücreli lenfomaların, yanlış negatifliğin başlıca nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir. Düşük dereceli lenfomaların tanınmasının güçlüğü, İİAB'nin bilinen kısıtlamalarından biridir (91). Bu çalışmadaki plazmasitom tanılı olgunun aspirasyonunda yaymalarda çok sayıda polimorfik görünümde lenfoid hücreler ve arada az sayıda plazma hücrelerinin olması NN kategorisinde değerlendirilmesine sebep olmuştur. Bu olgunun trucut biyopsinde çok sayıda lenfoid foliküllerin izlenmiş olması aspirasyona da bu durumun yansımasının olgunun NN kategorisinde değerlendirilmesine neden olduğu düşünülmüştür. Klasik foliküler lenfoma tanılı olgunun biyopsisinde de kısmi tutulumun olması ile aspirasyonunda normal germinal merkez elemanlarının izlenmiş olması yanıltıcı olmuştur ve olgu NN kategorisinde değerlendirilmiştir. Cerrahi materyalinde Warthin tümörü tanısı alan olgunun yaymasında tükürük bezinin normal asiner yapılarının baskın olarak eşlik etmesi ve az miktarda lenfoid stroma içermesi sebebiyle NN olarak raporlanmıştır. Yaymalarda onkositik hücreler, lenfositik komponent ve inflamatuar/nekrotik zeminden oluşan üç bileşenin varlığında Warthin tümörü tanısı koymak daha rahat iken epitelyal komponent ve lenfoid stromanın oranına bağlı olarak aspirasyonu değerlendirmek bazen oldukça güç olabilmektedir (25). Bu durumlarda ayırıcı tanıda onkositik, lenfoid ve kistik bileşeni olan diğer tükürük bezi lezyonları da akla gelmelidir. Bazı durumlarda bu 3 karakteristik komponentin hepsinin temsil edilmediği sadece bir komponentin izlendiği durumlarda diğer tanı kategorileri ile karışabilmektedir (92). Klinik ve radyolojik olarak nodül tanımlanmışsa, hasta ileri yaş, sigara içen erkek hasta ise, lenfoid popülasyon varlığında diğer komponentler izlenmese bile akla Warthin tümörü gelmelidir. Sadece lenfoid komponent varlığı olgunun NN kategorisinde değerlendirmesine neden olmamalıdır. Klinik ve radyolojik bulgular ile değerlendirme yapılmalıdır.

Aspirasyonunda NN, apse ile uyumlu şeklinde raporlanmış diğer yanlış negatif tanılı olguda ise yaymalarda çok sayıda nötrofil lökosit, yer yer histiyositler ve dejenere hücreler izlenmiştir. Bu olgudan daha sonra aspirasyon tekrar yapılmış olup malign, skuamöz hücreli karsinom infiltrasyonu ile uyumlu şeklinde tanımlanmıştır.

Malign tanılı yaymada ilk yaymadaki gibi yine çok sayıda nötrofil lökosit mevcuttur. Ayrıca skuamöz hücreli karsinom infiltrasyonunu destekleyen iri, hiperkromatik nükleuslu, dar-orta genişlikte sitoplazmalı tümör hücreleri de tespit edilmiştir. Histopatolojik tanı skuamöz hücreli karsinom olarak raporlanmıştır. Bu olgunun ilk aspirasyonu sadece inflamatuar hücreler içerip tümör hücresi içermemesi nedeniyle NN kategorisinde değerlendirilmiştir.

Milan Sistemi'ne göre ÖBA kategorisinin toplam vakalar içinde %10'u aşmaması gerekmektedir (25). Bu çalışmada ÖBA oranı tüm aspirasyonlar içerisinde %13,5 (69/511); histopatolojik korelasyonu bulunan aspirasyonlar içerisinde ise %10 (20/199) olarak belirlenmiştir. Bu değer histopatolojik tanısı bulunan grupta Milan Sistemi ÖBA kategorisi için önerilen orana uymaktadır. Song ve arkadaşlarının (45) çalışmasında ÖBA kategorisinin oranı %10,8 olup mevcut çalışma ile benzerdir.

Milan Sistemi; ÖBA tanılı olguların klinik ve radyolojik bulgular ile korelasyonunu, risk durumuna göre İİAB'nin tekrarlanmasını veya cerrahi uygulamaya geçilmesini önermektedir (25). Bu çalışmada cerrahi materyali bulunan ÖBA tanılı aspirasyonların histopatolojik tanıları değerlendirildiğinde; %60'ı benign neoplazm, %35'i nonneoplastik lezyon ve %5'i malign neoplazm şeklindedir. Bu çalışmadaki ÖBA tanılı aspirasyonların sitolojik değerlendirmesinde yaymaların genelde değerlendirme açısından suboptimal nitelikte hücresellik içermesi, birkaç atipik hücre varlığı ve bunların reaktif/reperatif atipiye mi neoplazma mı bağlı olduğunun ayrımının yapılamaması, zeminde mukoid materyal izlenmesinin akla malignite olasılığını getirmesi ve lenfoid hücreler içeren yaymalarda hematolenfoid malignitenin ekarte edilememesi gibi sebepler izlenmiştir.

Çalışmamızda cerrahi materyali bulunan 20 ÖBA tanılı aspirasyondan 8'inde (%40) Warthin tümörü tanısı tespit edilmiştir. Altınboğa ve arkadaşlarının çalışmasında ise ÖBA tanılı cerrahi materyali bulunan 27 aspirasyondan 9'unda Warthin tümörü tanısı tespit edilmiştir (72). Wang ve arkadaşları (93) ve Wu ve arkadaşlarının (66) çalışmalarında ise ÖBA kategorisinde raporlanan olguların büyük çoğunluğunun histopatolojik tanısı lenfoma olarak tanımlanmıştır. Mevcut çalışmada ÖBA kategorisinde değerlendirilip histopatolojik tanısı malign neoplazi olarak raporlanan sadece 1 vaka mevcuttur ve epitelyal myoepitelyal karsinom şeklinde

tanımlanmıştır. Sadullahoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında ise ÖBA kategorisinde değerlendirilen 5 olgudan 3'ünde histopatolojik olarak malign neoplazi bildirilmiş olup tanıları mukoepidermoid karsinom, Hodgkin lenfoma ve metastatik malignitedir (94).

Bu olguların sitolojik değerlendirilmesinde yetersiz örneklemeye bağlı olarak hiposellüler yaymalarda bazı olgularda çok sayıda, bazı olgularda nadir lenfoid komponent ile genellikle az sayıda onkositik epitelyal hücre görülmüştür. Ön tanı olarak Warthin tümörü düşünülmüştür; ancak nonneoplastik lezyon/ benign neoplazi ayrımı net yapılamamıştır çünkü az sayıdaki onkositik hücre varlığı benign metaplastik bir değişimi de temsil ediyor olabilir. Bu nedenle aspirasyonlar ÖBA olarak raporlanmıştır.

Histopatolojik tanısı pleomorfik adenom olarak raporlanan ÖBA tanılı 2 aspirasyonda zeminde az sayıda izlenen metakromatik matriks fragmanları ile matriks üreten bir neoplazm olasılığı akla gelmiştir. Arada az sayıda saçılmış lenfositlerin varlığı intraparatiroidal lenf nodu olasılığını da kesin olarak dışlatmamıştır. Bu durum sebebiyle olgunun tanısı ÖBA olarak raporlanmıştır.

ÖBA tanılı bir diğer olguda yapılan hücre bloğu kesitlerinde iğsi hücrelerden oluşan küçük doku fragmanları izlenmiştir. Doku fragmanlarının birinin hiposellüler görünümde alanlar içerdiği görülmüştür. Hücre bloğuna immünhistokimyasal çalışmada S100 uygulanmıştır ve bazı odaklarda boyanma mevcuttur. Bu bulgular ile yorumda iğsi hücreli bir neoplazi (schwannom?) düşünülmüştür; ancak hücre bloğundaki dokunun küçük olması ve hastaya ait radyolojik görüntülemenin olmaması nedeniyle neoplazi konusunda daha ileri bir yorum yapılamamıştır. Cerrahi materyalinde Schwannom olarak raporlanmıştır. Bu olguda hücre bloğu ile ileri yorum yapılabilmiştir. Hatta hücre bloğundaki dokular tanısal açıdan daha anlamlı olsaydı immünhistokimyasal boyanmanın da yardımı ile olgunun aspirasyonuna benign neoplazi tanısı verilebilirdi. Bu durum hücre bloğu ve immünohistokimysal uygulamaların tanıda yardımcı metotlar olduğunu göstermiştir.

Mukoid kist içeriği varlığında ÖBA tanısı konmaktadır. Bu çalışmada da hiposellüler yaymalarda genelde bol miktarda ekstrasellüler müsin ve natürü net

değerlendirilemeyen çok az sayıda hücre izlendiği için, kesin tanı konulamamış ve ÖBA olarak raporlanmıştır. Bu görünüm ile olası bir mukoepidermoid karsinomu akla gelmiştir bu nedenle ÖBA kategorizasyonu içerisinde değerlendirilmiştir. ÖBA tanısı ile klinisyene bu olguda malignite olasılığının mevcut olduğunu daha dikkatli olması gerektiğinin mesajı iletilebilmiştir. Bu çalışmada da bu veriye uyacak şekilde mukoid kist içeriği şeklindeki 2 aspirasyon ÖBA tanısı almıştır. Biri mukoid hemorajik kist içeriği niteliğinde olup ayırıcı tanıya brankial kleft kisti, mukosel, retansiyon kisti gibi nonneoplastik benign lezyonların yanı sıra Warthin tümörü, mukoepidermoid karsinom gibi neoplastik lezyonlar alınmıştır. Histopatolojik tanısı ise tükürük bezi duktus kisti ile uyumlu şeklinde raporlanmıştır.

Diğer aspirasyonda ise mukoid materyal içeren zeminde polimorfik görünümde çok sayıda lenfoid hücre, germinal merkezi yansıtır lenfohistiyositik agregat, seyrek hemosiderin yüklü köpüksü histiyositler izlenmiştir. Yaymalardan birinde iki küçük onkositoid hücre kümesi mevcuttur. Bu bulgular ile ayırıcı tanı listesine lenfoepitelyal kist ve Warthin tümörü alınmıştır. Warthin tümörü açısından epitelyal komponent yeterli izlenemediği için ileri yorum yapılamamıştır. Histopatolojik tanısı Warthin tümörü ile uyumlu olarak raporlanmıştır.

Mevcut çalışmada aspirasyonunda parotis içi lenf nodu ile uyumlu düşünülmüş bir olgu akım sitometri gibi yardımcı testlerin uygulanması önerisiyle ÖBA olarak tanımlanmıştır. Histopatolojik takibinde reaktif lenfoid hiperplazi ile uyumlu şeklinde raporlanmıştır.

Song ve arkadaşlarının çalışmasında vurguladığı gibi lenfoproliferatif bir hastalığın varlığını doğrulamak için akım sitometri gibi yardımcı testlerin kullanılması gereklidir (45).

Wang ve arkadaşları, çalışmalarında ÖBA kategorisindeki aspirasyonların yarısından fazlasının takip histopatolojisinde lenfoma olduğunu bildirmiştir (47). Hem Wang ve arkadaşlarının (47) hem de Maleki ve arkadaşlarının (95) çalışmasında akım sitometrinin İİAB'leri ile kombinasyonu ile gelişmiş tanısal doğruluk ve azalmış ÖBA oranını sağlayacağı bildirmiştir. Mevcut çalışmada ise ÖBA kategorisindeki aspirasyonlardan cerrahi takipte lenfoma tanısı alan vaka izlenmemiştir.

Çalışmada kategori IVA oranı tüm aspirasyonlar içerisinde %45,4 (232/511) oranında, histopatolojik korelasyonu bulunan aspirasyonlar içerisinde ise %50,2 (100/199) oranında olup sayısal olarak en büyük tanısal kategoriyi oluşturmuştur. Bu oran hem Kaushik ve arkadaşlarının %49 oranından (64), hem de Song ve arkadaşlarının (45) %34,9 oranından yüksek; Wei ve arkadaşlarının %59,2'lik oranından ise düşüktür (61).

Bu çalışmada benign neoplazi tanısı almış aspirasyonlar cerrahi materyalinde %98 benign neoplazm, %2 malign neoplazm tanısı almıştır. Bu kategoride cerrahi olarak eksize edilen vakaların %60'ı pleomorfik adenom, %36'sı Warthin tümörü olarak raporlandı. Bu bulgu, pleomorfik adenomun literatürde bildirilen en yaygın tümör olmasıyla tutarlıydı (96). Çalışmamızda benign neoplazm vakalarının çoğu doğru şekilde kategorize edilmiştir. Bu yüksek doğruluk oranı, bu tümörlerin tanısal olarak belirgin morfolojik özellikler göstermesiyle açıklanabilir (25). Bu çalışmada Warthin tümörü ile uyumlu olduğu düşünülen aspirasyonların %97,2'si ve pleomorfik adenom ile uyumlu olduğu düşünülen aspirasyonların ise %93,75'i doğru tanınmıştır. Bir myoepitelyoma vakası aspirasyonda pleomorfik adenom ile uyumlu olarak raporlanmıştı.

Bu çalışmada 2 olguda yanlış negatif tanı verilmiş olup biri adenoid kistik karsinom diğeri ise düşük dereceli kistadenoakarsinom şeklindedir. Literatürdeki yanlış negatif olguların dağılımına bakıldığında Tochtermann ve arkadaşlarının çalışmasında 4 yanlış negatif tanı bildirilmiştir. Bunlardan 2'sı aspirasyonunda Warthin tümörü tanılı histopatolojik tanısı lenfoma ve mukoepidermoid karsinom olguları kalan 2'si de aspirasyonunda pleomorfik adenom tanılı histopatolojik tanıda adenoid kistik karsinom ve bir epitelyal myoepitelyal karsinom olgularıdır (32). Rohilla ve arkadaşlarının çalışmasında ise 2 adet yanlış negatif tanı saptanmıştır. Bu olguların histopatolokjik tanıları mukoepidermoid karsinom ve onkositik karsinom şeklindedir (12). Altınboğa ve arkadaşlarının (72) çalışmasında da bizim çalışmamızdaki gibi aspirasyonunda benign neoplazi, pleomorfik adenom ile uyumlu şeklinde bir olgu histopatolojik tanıda adenoid kistik karsinom şeklinde raporlanmıştır. Adenoid kistik karsinom ve pleomorfik adenom ortak hücresel ve matriks bileşenleri

nedeniyle tükürük bezi sitolojisinde yanlış yorumlanmaya yatkın olduğu bilinen lezyonlardandır (48,72,97). Bu çalışmada da bu nedenle yanlış negatif tanı almıştır.

Pleomorfik adenomlar diğer tükürük bezi neoplazmları ile örtüşen sitomorfolojik özelliklere sahip olup pleomorfik adenomun matriks örneklemesinin yeterli olmadığı durumlarda myoepitelyoma, bazal hücreli neoplazmlar ve adenoid kistik karsinom ile ayırıcı tanısı zorlaşmaktadır (25).

SUMP, neoplazmın diagnostik özelliklerini içeren ancak spesifik tanı verilemeyen ve malignitenin kesin olarak ekarte edilemediği durumlarda kullanılan bir tanı kategorisidir. SUMP olarak tanı alan olguların çoğunluğu hipersellüler özellikte benign neoplaziler, şüpheli atipik özellikler gösteren ancak bu atipinin sınırlı olduğu düşük dereceli karsinomlar şeklindedir. Bu nedenle benign ya da malign neoplazm olarak kesin bir sınıflandırma yapılamamaktadır. Milan Sistemi'nde SUMP kategorisi için önerilen klinik yaklaşım cerrahi tedavidir (25).

Bu çalışmada tüm aspirasyonların %12'si (59/511), cerrahi materyali bulunan aspirasyonların ise %18,4'ü (33/199) SUMP kategorisindedir. Bu çalışmadaki %18,4 SUMP oranı, Tochtermann ve arkadaşlarının (32) çalışmasındaki %5 oranından yüksek iken Lubin ve arkadaşlarının (46) çalışmasındaki %19,5 oranından düşüktür.

Bu çalışmada SUMP kategorisindeki olguların cerrahi tanı dağılımına bakıldığında %78,7 oranında benign neoplazi, %21,2 oranında malign neoplazi saptanmıştır. Spesifik tümör tiplerine göre dağılımda benign neoplazilerde en çok Warthin tümörü (%24,2) ve pleomorfik adenom (%24,2) tanısı mevcuttur. 8 pleomorfik adenom vakasından 2 tanesi sellüler pleomorfik adenom (%3) şeklinde tanımlanmıştır. Diğer benign tümörler ise bazal hücreli adenom (%18,1), onkositik adenom (%12,1) ve kistadenom (%3) şeklindedir. Malign neoplaziler; asinik hücreli karsinom (%6), tükürük bezi duktus karsinomu (%6), adenoid kistik karsinom (%3), epitelyal myoepitelyal karsinom (%3) ve adenokarsinom (%3) olarak tespit edilmiştir. Mevcut çalışmada SUMP kategorisinde değerlendirilip histopatolojik tanısı malign neoplazi gelen vakaların tanı spektrumu oldukça geniştir. Hosseini ve arkadaşlarının çalışmasında ise SUMP kategorisindeki olgular histopatolojik tanıda adenoid kistik karsinom, epitelyal myoepitelyal karsinom, mukoepidermoid karsinom, asinik hücreli

karsinom, myoepitelyal karsinom ve bazal hücreli adenokarsinom şeklinde geniş bir spektrumda malign neoplazm raporlanmıştır (65).

Histopatolojik tanısı pleomorfik adenom olarak raporlanan SUMP tanılı aspirasyonların sitolojik değerlendirmesinde 3 olguda yaymaların oldukça hipersellüler olup fibriler görünümde metakromatik matriks komponenti içerdiği tespit edilmiştir. Arada az sayıda nükleer irileşme gösteren nükleus/ sitoplazma oranı artmış atipik hücreler izlenmiştir. Bu yaymalarda baskın olarak pleomorfik adenom ile uyumlu benign özellikler izlenmiş olması ile aradaki az sayıda atipik hücrelerin öncelikle bazı pleomorfik adenomlarda gözlenebilen dejeneratif nükleer atipiyi temsil ettiği düşünülmüştür. Bununla beraber sitolojik örnekleme ile pleomorfik adenom zemininde gelişen erken bir malignite olasılığının kesin olarak dışlanmasının mümkün olamaması sebebiyle SUMP olarak tanımlanmıştır. Ayırıcı tanıya sellüler pleomorfik adenom da alınmıştır. Hiposellüler 5 adet yaymada ise metakromatik matriks fragmanları, az sayıda nükleusu küçük-yuvarlak oval görünümde, dar sitoplazmalı, monoton morfolojide bazaloid epiteloid hücreler izlenmiştir. Ayrıcı tanıda matriks üreten bazaloid neoplaziler yer almakta olup öncelikle pleomorfik adenom düşünülmüştür. Sellülaritenin az olması sebebiyle ileri yorum yapılamamıştır ve SUMP olarak raporlanmıştır. Benzer şekilde Felicelli ve arkadaşları ile Hosseini ve arkadaşlarının çalışmasında da SUMP kategorisindeki olguların büyük çoğunluğunun histopatolojik tanısı pleomorfik adenom şeklindedir (65,98)

Warthin tümörü tanılı olgulardan birinde seyrek lenfosit, az sayıda onkositik hücre kümesi, zemine saçılmış uzantılı sitoplazmalı anükleer skuamlar ve orta boyutta hiperkromatik nükleuslu, bazıları dens sitoplazmalı atipik skuamöz hücreler izlenmesi sebebiyle sitolojik değerlendirmede yorum kısmında öncelikle iyi diferansiye mukoepidermoid karsinom ve Warthin tümörü düşünülmüştür. Cerrahi sonucu skuamöz metaplazi alanları gösteren Warthin tümörü olarak raporlanmıştır. Çalışmada yaymalarda izlenen atipik skuamöz hücrelerin metaplazi gösteren bir benign tümöre ait olabileceği de göz önüne alınarak SUMP olarak tanımlanmıştır.

Cerrahi tanısı kistadenom olan aspirasyonun yaymalarında belirgin sellülarite, mikropapiller yapılar ve bazı hücrelerde taşlı yüzük benzeri görünüm mevcut olup ön planda kistadenom ve mikropapiller komponent içeren sekretuar karsinom gibi

malignite potansiyeli düşük bir neoplazi de ayırıcı tanıya girmiştir. Bu olgunun sitolojik değerlendirme ile ayrımı mümkün olmadığı için SUMP olarak tanımlanmıştır.

Tükürük bezi lezyonlarının sitolojik değerlendirilmesinde bazaloid neoplaziler tanısal problemlere neden olmaktadır. Bazal hücreli adenom/ adenokarsinom ayrımının sitolojik değerlendirme ile mümkün olmamasının da bu durumda etken olduğu düşünülmektedir. Mevcut çalışmada 12 olgu SUMP, bazaloid neoplazm ile uyumlu şeklinde değerlendirilmiştir. Bu olgular içerisinde 6'sı histopatolojik tanıda bazal hücreli adenom olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda bazaloid neoplazm ile uyumlu düşünülüp histopatolojik tanısı adenoid kistik karsinom ve epitelyal myoepitelyal karsinom olarak raporlanan 2 olgu vardır. Bu çalışmada bazal hücreli adenokarsinom şeklinde raporlanan olgu izlenmemiştir. İşgör ve arkadaşlarının çalışmasında ise SUMP kategorisindeki 4 olgunun histopatolojik tanısı bazaloid neoplazi olup 3'ü bazal hücreli adenokarsinom iken 1 olgu bazal hücreli adenokarsinom şeklinde bildirilmiştir (99).

Literatürde Kala ve arkadaşlarının (34) çalışmasında cerrahi tanısı granülomatöz sialadenit olan nonneoplastik lezyon aspirasyonunda SUMP tanısı almıştı. Mevcut çalışmada ise aspirasyonunda SUMP tanısı alan olguların cerrahi tanısında nonneoplastik lezyon görülmemiştir.

Milan Sistemi'ne göre malignite şüphesi olgularını malign kategoriden ayırmak malign aspirasyonların yüksek pozitif prediktif değerinin korunmasını sağlamaktadır. MŞ kategorisi maligniteyi kuvvetle düşündüren ancak spesifik tanı koymak için tüm kriterlerin sağlanamadığı olgular için kullanılmaktadır (25).

Bu çalışmada tüm aspirasyonların %2,3'ü, cerrahi materyali bulunan aspirasyonların ise %4,5'i MŞ kategorisindedir. Tochtemann ve arkadaşlarının (32) çalışmasında (%3,3) ve Lubin ve arkadaşlarının (46) çalışmasında (%2,5) MŞ kategorisi bizim çalışmamızdakinden daha düşük bir oranda izlenmiştir. Çalışmada MŞ kategorindeki olguların %77,7'si cerrahi materyalinde malign, %22,2'si benign neoplazi olarak raporlanmıştır. Çalışmada Milan Sistemi MŞ tanılı aspirasyonlar içerisinde yanlış pozitif tanı alan 2 olgu olmuştur. Bu olgulardan birinde aspirasyon yaymalarında; müsin benzeri kondanse materyal ile karışık inflamatuar hücre debrileri

içeren nekrotik materyalin izlendiği zeminde, arada izole skuamoid hücreler ve mikrodoku fragmanı halinde onkositik hücreler izlenmiştir. Nekrozun varlığı öncelikle malign tümör (onkositik karsinom, asinik hücreli karsinom ve mukoepidermoid karsinom) metastazı gösteren parotis içi lenf nodunu düşündürmekle birlikte, skuamöz ve yaygın müsinöz metaplazi gösteren bir Warthin tümörü de ayırıcı tanıya girmiştir. Benign neoplazilerin metaplastik epitelyal değişiklikler göstererek malignite açısından tuzak oluşturması bu olgunun yanlış pozitif tanı almasına neden olmuştur. Bu çalışmadaki benzer tuzak Kala ve arkadaşlarının (34) çalışmasındaki MŞ kategorisinde yanlış pozitif tanı verilen skuamöz metaplazili pleomorfik adenom olgusunda da mevcuttur. İşgör ve arkadaşlarının çalışmasında da mevcut çalışmadaki gibi histopatolojik tanısı Warthin tümörü olan vaka yanlış pozitif tanı alarak MŞ kategorisinde değerlendirilmiştir. Bu tuzağın sebebinin yaymalarda artmış sellülarite ve pleomorfizm olduğu bildirilmiştir (99) Felicelli ve arkadaşlarının (98) çalışmasında ise mevcut çalışmadaki gibi MŞ kategorisinde değerlendirilen olgulardan 2'si yanlış pozitif tanı almıştır. Felicelli ve arkadaşlarının çalışmasındaki bu yanlış pozitif vakaların histopatolojik tanıları Warthin tümörü ve kronik sialadenit şeklindedir (98).

Çalışmamızdaki diğer yanlış pozitif tanılı olguda ise aspirasyon yaymaları oldukça sellüler nitelikte olup, yaymalarda genellikle fibriler, fokal alanlarda globüler görünümdeki matriks ile iç içe, yuvarlak/ oval nükleuslu, dar sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu düzensiz gruplar, dallanan tübüler ve papiller yapılar, kalabalık mikrodoku fragmanları, arada fibröz stromal hücreler izlenmiştir. Matriks ile iç içe izlenen hücrelerde yer yer orta derecede pleomorfizm, nükleol belirginliği ve intranükleer psödoinklüzyonlar dikkati çekmiştir. Bulgular ile öncelikle polimorf adenokarsinom düşünülmüş karsinoma-ex pleomorfik adenoma, adenoid kistik karsinoma ve daha düşük ihtimalle sellüler pleomorfik adenom gibi tükürük bezi tümörleri de ayırıcı tanıda düşünülmüştür. Histopatolojik tanı olarak myoepitelyal komponenti baskın sellüler pleomorfik adenom ile uyumlu olarak tanımlanmıştır. Bu olguda yanlış pozitif tanı nedeni sellülaritenin artmış olması ve arada sitolojik olarak atipik hücrelerin varlığıdır. Sellüler pleomorfik adenomlarda da atipinin görülebilmesi tanıda tuzak oluşturmaktadır.

Bu çalışmada MŞ kategorisindeki aspirasyonların cerrahi materyali en çok mukoepidermoid karsinom (3'ü düşük, 1'i yüksek dereceli) tanısı almıştır. Diğer MŞ kategorisinde değerlendirilen olguların histopatolojik tanıları myoepitelyal karsinom ve asinik hücreli karsinom şeklindedir. Felicelli ve arkadaşlarının çalışmasında benzer şekilde MŞ kategorisinde mukoepidermoid karsinom ve asinik hücreli karsinom cerrahi tanılı olgular bildirilmiştir (98).

Milan Sistemi'ne göre malign neoplazi (MN) kategorisi, yaymalarda maligniteyi düşündürecek atipinin şüphe oluşturmayacak şekilde açık bir şekilde mevcut olması ve yeterli sellülaritenin sağlanmasıyla kullanılmaktadır (100).

Çalışmamızda tüm aspirasyonların %3,7'si, cerrahi materyali bulunan aspirasyonların ise %9,5 i MN kategorisindedir. MN kategorisi oranı Kala ve arkadaşlarının (34) çalışmasındaki %23,3 ve Felicelli ve arkadaşlarının (98) çalışmasındaki %13,4 oranından düşük iken; İşgör ve arkadaşlarının (99) çalışmasındaki %7 ve Altınboğa ve arkadaşlarının (72) çalışmasındaki %3,1 oranından ise yüksektir. Bu çalışmada MN kategorisi olarak değerlendirilen olgular içerisinde yanlış pozitif tanı yoktur. Tüm olgular histopatolojik olarak malign neoplazi olarak raporlanmıştır. Kala ve ark. ile Felicelli ve ark.'ın çalışmasında yanlış pozitif olguların varlığı MN kategori oranının yüksek çıkmasına sebep olmuştur (34,98).

Çalışmada değerlendirilen bir diğer parametre ROM ve RON değerleridir. Milan Sistemi'nde her bir tanı kategorisi için literatürden elde edilen kanıtlar baz alınarak ROM değerleri hesaplanmıştır. ROM ve RON hesaplamaları yalnızca cerrahi materyali olan grupta yapılmış olup her bir kategorinin klinik yönetiminde etkin bir öngörü sağlama gücü hedeflenmiştir. Milan Sitemi'ne göre ROM değerleri; ND kategorisi için %25, NN kategorisi için %10, ÖBA kategorisi için %20, BN kategorisi için %5'ten az, SUMP kategorisi için %35, MŞ kategorisi için %60 ve M kategorisi için %90 olarak belirlenmiştir (25).

Literatürdeki ROM'lar ise ND kategorisi için %0-%50; NN kategorisi için %0-%30; ÖBA kategorisi için %%11,1-%100; BN kategorisi için %0-%5,6; SUMP

kategorisi için %14,3-%53,3; MŞ kategorisi için %0-%100 ve MN kategorisi için %89,9-%100 olacak şekilde geniş bir aralıkta bildirilmiştir (10–12,34,45,46,64,66,67,72,74,75,86,94,101–104) (Tablo 45).

Bu çalışmada Milan Sistemi tanı kategorilerinin her biri için hesapladığımız ROM değerleri sırasıyla:

- ND kategorisi için %10;
- NN kategorisi için %37,5;
- ÖBA kategorisi için %5;
- BN kategorisi için %2;
- SUMP kategorisi için %21,2;
- MŞ kategorisi için %77,7 ve
- MN kategorisi için %100'dür.

Çalışmada hesaplanan ROM değerleri büyük ölçüde Milan Sistemi tarafından önerilen eşik değerlere ve önceki çalışmaların oranları ile büyük ölçüde uyumlu olarak tespit edilmiştir.

Tablo 45: Literatürdeki ROM değerleri

Yazar	No.	ND	NN	ÖBA	BN	SUMP	MŞ	M
Wu ve ark. (66)	694	18,3 (13/71)	8,9 (7/79)	37,5 (15/40)	2,9 (9/315)	40,7 (24/59)	100 (15/15)	98,3 (113/115)
Song ve ark. (45)	429	17,8 (8/45)	14,3 (2/14)	30,6 (15/49)	2,2 (4/178)	46,4 (26/56)	78,9 (15/19)	98,5 (67/68)
Mazzola ve ark.(74)	375	19 (4/21)	11,8 (2/17)	25 (2/8)	5,6 (11/198)	50 (16/32)	71,4 (5/7)	100 (14/14)
Lubin ve ark. (46)	374	20,7 (6/29)	30 (9/30)	45,8 (11/24)	3,3 (3/92)	50,7 (37/73)	100 (15/15)	100 (111/111)
Viswanathan ve ark.(10)	373	6,7 (3/45)	7,1 (7/98)	38,9 (7/18)	5 (6/121)	34,2 (13/38)	92,9 (13/14)	92,3 (36/39)
Chen ve ark. (102)	349	8,6 (3/35)	15,4 (2/13)	36,8 (7/19)	2,6 (6/230)	32,3 (10/31)	71,4 (5/7)	100 (14/14)
Hirata ve ark. (101)	216	5,1 (2/39)	0 (0/6)	12,9 (4/31)	0 (0/87)	32,1 (9/28)	85,7 (6/7)	100 (19/19)
Savant ve ark. (67)	199	0 (0/18)	0 (0/4)	33 ,3 (4/12)	0,8 (1/118)	40,9 (9/22)	100 (3/3)	100 (22/22)
Altınboğa ve ark.(72)	198	13 (3/23)	10,7 (3/28)	22,2 (6/27)	1,1 (1/89)	53,3 (8/15)	100 (3/3)	100 (13/13)
Kala ve ark.(34)	172	25 (1/4)	5 (1/20)	20 (1/5)	4,4 (4/90)	33,3 (2/6)	85,7 (6/7)	97,5 (39/40)
Layfield ve ark.(105)	162	13,8 (4/29)	5,3 (1/19)	20 (3/15)	3,6 (2/55)	44,4 (4/9)	60 (3/5)	92,3 (36/39)
Park ve ark.(86)	148	24 (6/25)	0 (0/4)	40 (2/5)	2,5 (2/81)	46,7 (7/15)	100 (10/10)	87,5 (7/8)
Hafez ve ark. (75)	118	33,3 (1/3)	11,8 (2/17)	37,5 (3/8)	2,1 (1/48)	44,4 (4/9)	60 (6/10)	100 (23/23)
Rohilla ve ark. (12)	94	0 (0/1)	17,4 (4/23)	100 (2/2)	7,3 (3/41)	50 (1/2)	0 (0/0)	96 (24/25)
Rivera ve ark. (104)	81	0 (0/2)	0 (0/8)	75 (3/4)	2,2 (1/46)	28,6 (2/7)	50 (3/3)	100 (11/11)
Sadullahoğlu ve ark. (94)	77	22,2 (2/9)	22,2 (2/9)	60 (3/5)	0 (0/5)	14,3 (1/7)	79,2 (19/24)	89,9 (16/18)
Hollyfield ve ark.(103)	77	37,5 (3/8)	16,7 (2/12)	33,3 (3/9)	3,8 (1/26))	33,3 (2/6)	66,7 (2/3)	100 (13/13)
Milan Sistemi tahmini (25)		25	10	20	<5	35	60	90
Mevcut Çalışma	199	10 (1/10)	37,5 (3/8)	5 (1/20)	2 (2/100)	21,2 (7/33)	77,7 (7/9)	100 (19/19)

Bu çalışmada ND kategorisi için hesaplanan ROM değeri %10'dur. Hesaplanan ROM değeri Milan Sistemi'nin tahmin ettiği değerden düşüktür (25). Literatürde çeşitli çalışmalarda ND kategorisinin ROM değeri %0-50 gibi geniş bir aralıkta değişmektedir (10–12,34,45,46,64,66,67,72,74,75,86,94,101–104).

Yüksek ROM oranları; malign bir neoplaziye yapılan aspirasyonun hücresellikten yoksun olması sebebiyle olabilir. Aspirasyonu yapan klinisyenin deneyimi, radyolojik görüntüleme desteği, lezyon heterojenitesi ve lezyonun kistik komponent içermesi gibi durumlar yüksek ROM oranlarına sebebiyet vermektedir (102). Kategori I'de, yüksek ROM, aspirasyonun tekrarlanmasını gerektirir (91).

Ultrason eşliğinde aspirasyonun tekrarlanması ve sitolojik ve radyolojik bulguların korele edilmesi bu sorunun aşılmasında faydalı olabilir (72).

Çalışmada NN kategorisi için hesaplanan ROM değeri %37,5 ve RON değeri %50'dir. Hesaplanan ROM değeri Milan Sistemi'nin tahmin ettiği ROM değerinden de (%10) yüksektir (25).

Literatürde NN kategorisi için %0-30 aralığında bir ROM değeri mevcuttur (10–12,34,45,46,64,66,67,72,74,75,86,94,101–104). Çalışmadaki ROM değeri literatürdeki bu aralıktan daha yüksektir. Bu çalışmada NN kategorisindeki ROM değerinin yüksek çıkması bu kategorideki vaka sayısının az olması ve örnekleme hatalarına neden olabilecek kistik bileşenli lezyonların varlığı nedeniyle olabilir. Çalışmada bu yüksek ROM oranına aspirasyonda parotis içi reaktif lenf nodu ile uyumlu olduğu düşünülen cerrahi sonrası plazmasitom ve diffüz büyük B hücreli lenfoma olarak raporlanan hematolenfoid malignitelerin varlığı da neden olmuştur. Boyun lenf nodlarına yakın anatomik lokalizasyonu göz önünde bulundurularak parotis ve submandibular bezde lokalize lezyonda, atipik olmayan lenfoid komponentten oluşan hipersellüler aspiratlarda öncelikle reaktif süreçler ön planda düşünülerek NN kategorisinde raporlanmaktadır. Bu durumlarda lenfoid komponentten oluşan sellüler aspirasyonların dikkatli bir şekilde incelenmesi gerekir. Yaymalar monomorfizm açısından sorgulanmalı, hastanın klinik öyküsü derinlemesine araştırılmalı (vücutta yaygın lenfopatiler var mı, B septomları izleniyor mu), akım sitometri yardımı ile monoklonalite araştırılmalıdır. Bu şekilde

hematolenfoid bir neoplazinin nonneoplastik kategoride raporlanarak yanlış negatifliğinin önüne geçilebilir. Böylece NN kategorisinde Milan Sistemi'nce önerilen düşük ROM değerlerine erişilebilir. NN kategorisinde, ND kategorisinde olduğu gibi aspirasyonu yapan klinisyenin deneyiminin kısıtlı olması ve yaymanın niteliğinin yeterli olmayışı yanlış negatiflik, ROM ve RON değerlerinin artmasına neden olabilir.

ÖBA kategorisinde hesaplanan ROM %5'tir. Bu değer Milan Sistemi tahmini ROM değerinden oldukça düşüktür (25). ÖBA kategorisinde literatürde bildirilen ROM %0-100 arasında geniş bir aralıkta değişkenlik göstermektedir (10–12,34,45,46,64,66,67,72,74,75,86,94,101–104). ÖBA kategorisinde oldukça farklı ROM değerleri ve ÖBA insidansı, bu kategorinin heterojen doğasını, kurumlar arasındaki değişken uygulama modellerini ve patologların deneyimlerindeki farklılıkları yansıtmaktadır. Kurumlar arasında ÖBA tanısı açısından farklı uygulamalar tercih edilmektedir. ROSE uygulaması, kistik komponenti bulunan lezyonlarda aspirasyonun ultrason eşliğinde yapılması, yardımcı çalışmalar için hücre bloğu ve moleküler analizler ile akım sitometrinin kullanımı kurumlar arasında standart bir sisteme oturtulamamıştır. Bu yöntemler standardize edilebilirse ve rutinde yaygınlaştırılabilirse kurumlar arasında ÖBA ROM değerleri arasındaki bu farklılık azaltılabilir. Bu geniş aralığın bir diğer sebebi de bazı çalışmalarda bu kategoride çok az olgu olması ya da histopatolojik takip yetersizliğinin de etkisi ile az sayıda olgunun cerrahi gitmesi olabilir (102).

Anlaşıldığı üzere ÖBA kategorisi oldukça heterojendir. Benign ve malign neoplazmlar ile nonneoplastik lezyonları içermektedir. Atipi terimi genellikle malignite düşündüren bir durum olduğu için de klinisyen için irite edici bir isimlendirmedir. Oysa ki bizim çalışmamızın sonuçlarında ÖBA tanısı alan vakaların %40'ında histopatolojik olarak Warthin tümörü tanımlanmıştır. Bu olgularda yaymalardaki sitolojik bulguların öncelikle Warthin tümörünü düşündürmüş olmasına rağmen hücresellik olarak tatmin edici olmaması nedeni ile kesin tanı verilememiş olup ÖBA kategorisinde değerlendirilmiştir.

Mevcut çalışmada sitolojik olarak malignite olasılığının çok düşük olduğu NN lezyonlar ile Warthin tümörü gibi benign lezyonlar arasında kalındığı durumlar için

ayrı bir kategorinin ya da subkategorinin yer almasının; kategorilerin maligniteyi belirlemedeki performansında daha doğru sonuçlar yaratabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada BN kategorisinde hesaplanan ROM değeri %2 olup Milan Sistemi tahmini değeri ile uyumludur.

Ayrıca geniş literatür çalışmalarındaki ROM değerleriyle de benzerlik göstermektedir (10,12,45,46,64,66,67,72,74,75,86,94,101–104). Bu çalışmada aspirasyonda benign neoplazi pleomorfik adenom ile uyumlu olduğu düşünülen cerrahi sonucu adenoid kistik karsinom ve düşük dereceli kribriform kistadenokarsinom olarak raporlanan 2 yanlış negatif tanı bu kategorideki ROM oranının %2 olmasına sebep olmuştur. Stewart ve arkadaşlarının çalışmasında vurguladığı gibi pleomorfik adenom ve adenoid kistik karsinom arasında morfometrik örtüşmeler (bazaloid hücreler, fibriller stroma ve myoepitelyal hücre benzeri hücre kümeleri) ayırıcı tanıda özellikle hücresellliğin kısıtlı olduğu yaymalarda olduça imkansız hale gelmektedir (106). Viguer ve arkadaşlarının da çalışmasında belirttiği gibi adenoid kistik karsinom yaymalarında hücresellik azdır ve yoğun hyalinize stromal bileşen pleomorfik adenomdaki fibriller matrikse benzerlik göstererek yanlış negatif tanı almasına neden olabilir (107). Bu sebeplerle bu çalışmada da adenoid kistik karsinom olgusu BN kategorisinde değerlendirilmiştir.

Düşük dereceli kribriform kistadenokarsinom olgusunda tümör komşuluğunda lenfoid folliküllerin eşlik etmesi ve bazı hücrelerin onkositik karakterde olması nedeniyle aspirasyonun Warthin tümörü olarak değerlendirilmesine neden olduğu düşünülmüştür.

Bu çalışmada SUMP kategorisindeki ROM değeri %21,2 olup Milan Sistemi tahmini değerinden (%35) düşüktür (25).

Bu %21,2 değeri, geniş literatür çalışmalarındaki ROM değerleriyle de benzerlik göstermektedir (10–12,34,45,46,64,66,67,72,74,75,86,94,101–104).

Mevcut çalışmanın SUMP kategorisi için ROM değeri Tochtermann ve arkadaşlarının çalışmasındaki (32) ile (%21,3) benzerdir. SUMP kategorisi için hesaplanan ROM Mazzola ve arkadaşlarının çalışmasında (74) %50 olup bu

çalışmanınkinden yüksek değerdedir. SUMP kategorisinde cerrahi materyali bulunan olgu sayısı bu çalışmada 33 iken Mazzola ve arkadaşlarının çalışmasında 32 olup benzer sayılardadır. Buna rağmen Mazzola ve arkadaşlarının çalışmasında cerrahi materyali olan SUMP kategorisi olgularının histopatolojik takibinde daha çok malign neoplazi tanısı tespit edilmiş ve ROM değeri çalışmamızdan yüksek hesaplanmıştır (74).

Bu çalışmada SUMP kategorisi subtiplerinin ayrı ayrı ROM değerleri de hesaplanmıştır. SUMP-O için ROM %17,6; SUMP-B için ROM %16,7; SUMP-NOS için ROM %25 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda cerrahi materyali bulunan ve SUMP tanısı almış 33 olgu vardır. Bunların 17'si SUMP-O, 12'si SUMP-B ve 4'ü SUMP-NOS olarak subtiplendirilmiştir. Onkositik/onkositik neoplazm olgularında 3'ü, bazaloid neoplazm olgularından 2'si ve NOS olgularından 1'i histopatolojik olarak malign neoplazi tanısı almıştır. SUMP-NOS tanılı aspirasyon sayısının az olması bu subtiplendirmede ROM değerinin yüksek hesaplanmasına sebep olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda SUMP-O ve SUMP-B subgrupları arasında ROM değerleri birbirine yakın izlenmiştir.

Literatürde de SUMP kategorisinin subtiplerinde ROM hesaplaması yapılan çalışmalar izlenmiştir. Chen ve arkadaşlarının çalışmasında ise onkositik/onkositoid neoplazm için ROM %30,8; bazaloid neoplazm için ROM %26,7; berrak hücre özelliklerine sahip neoplazm için ROM %66,7 olarak bildirilmiştir. Chen ve arkadaşlarının subtiplerdeki ROM değerleri bizim çalışmamızdan yüksek hesaplanmıştır (102) Chowsilpa ve arkadaşlarının çalışmasında ise SUMP-B için ROM %38,5; SUMP-O için ROM %7,7 ve SUMP-NOS için ROM %41 olarak hesaplanmıştır. Chowsilpa ve arkadaşlarının SUMP-B subtipi için hesaplanan ROM değeri bizim çalışmamızdan daha yüksektir (108)

Bu çalışmada MŞ kategorisinde ROM değeri (%77,7) Milan Sistemi tahmini değerden yüksektir (25). Literatür çalışmalarındaki ROM değer aralıkları ile ise benzer izlenmiştir (10–12,34,45,46,64,66,67,72,74,75,86,94,101–104).

Çalışmamızdakine benzer şekilde Tochterman ve arknın (32) yapmış olduğu çalışmada da MŞ kategorisi için yüksek ROM değerleri bildirilmiştir.

MŞ kategorisindeki histopatolojik takibi olan vakalar arasında en az olguya sahip kategori olması nedeniyle seçim yanlılığının ROM'un yüksek çıkmasında olası bir faktör olduğu söylenebilir.

MN kategorisinde çalışmada hesaplanan ROM değeri %100 olup Milan Sistemi tahmini değerinden yüksektir. Literatür çalışmalarındaki ROM değer aralıklarına uyum göstermektedir (10–12,34,45,46,64,66,67,72,74,75,86,94,101–104)

RON değeri; ROM değeri gibi her bir tanı kategorisi için ayrı ayrı hesaplanarak tanısal doğrulama göstergelerinden biri olarak klinisyenler tarafından kullanılmaktadır. Milan Sistemi'nin önerdiği tahmini RON değerleri olmamasına rağmen literatürde bazı çalışmalarda RON değeri de hesaplanmıştır.

Hesaplanan bu RON değerleri ND için %44-%100, NN için %0-%50, ÖBA için %50-%100, BN için %98-100, SUMP için %90,9-100, MŞ için %0-100, MN için %100'dür (12,45,64,67,72,75,86,101)

Bu çalışmada her bir kategori için hesaplanan RON değerleri şöyledir: ND için %80, NN için %50, ÖBA için %65, BN için %100, SUMP için %100, MŞ için %100, M için %100'dür. Bu çalışmada BN, SUMP, MŞ ve MN kategorilerinde beklenen gibi RON değeri %100 hesaplanmıştır. Bu durum bu kategorilerde histopatolojik tanı olarak nonneoplastik lezyon tanımlanmadığını göstermektedir. NN kategorisi için de beklenen %0 ya da mümkün olduğu kadar bu değere yakın olmasıdır. Çalışmamızda NN kategorisinde hesaplanan RON değeri %50 olup Park ve arkadaşlarının (86) çalışmasındaki NN kategorisinin RON değeri ile aynıdır.

Çalışmamızda hesaplanan RON değerleri; önceki çalışmaların oranları ile büyük ölçüde uyumlu olarak tespit edilmiştir (Tablo48).

Literatürde MN kategorisinde RON değeri mevcut çalışmada olduğu gibi diğer çalışmalarda da %100 olarak hesaplanmıştır (12,45,64,67,72,75,86,101). Rohilla ve arkadaşlarının çalışmasında cerrahi materyali bulunan MŞ kategorisine ait olgu bulunmadığı için RON değeri 0 olarak hesaplanmıştır. Bu da literatürdeki MŞ kategorisindeki RON aralığının geniş bir aralık şeklinde görülmesine sebebiyet vermiştir (12).

Bu çalışmada olduğu gibi Hirata ve ark.'ın (101) çalışması, Song ve arkadaşlarının (45) çalışması ve Rohilla ve arkadaşlarının (12) çalışmasında SUMP kategorisi RON değeri %100 olarak hesaplanmış olup bu kategorideki tüm olguların neoplastik bir süreci yansıtıyor olduğunu göstermiştir.

Genel olarak, mevcut çalışmada elde edilen ROM ve RON değerleri ile literatürde bildirilen oranlar arasındaki farklılıklar; çalışmalar arasında olgu sayısındaki farklılıklar ve vaka dağılımındaki değişkenlikler, tükürük bezi lezyonlarında belirgin sitomorfolojik heterojenitenin olması ve birbiri ile örtüşen bulguları olan lezyonların ayırıcı tanısındaki güçlükler ile ilişkilidir.

Ayrıca değerlendirme sürecinde gözlemciye bağlı yorum farklılıklarının ve patologlar arası deneyim düzeyinin aynı olmamasının da oranların birebir örtüşmemesinde etkili olduğu düşünülmüştür

Tablo 46: Literatürdeki RON değerleri

Yazar	n	ND	NN	ÖBA	BN	SUMP	MŞ	MN
Song ve ark. (45)	429	64,5	42,9	79,6	100	100	94,7	100
Hirata ve ark. (101)	216	51,3	0	83,9	100	100	100	100
Savant ve ark.(67)	199	44,4	0	58,3	100	90,9	100	100
Altınboğa ve ark.(72)	198	52,2	21,4	74	100	93,3	100	100
Kaushik ve ark. (64)	153	50	22	66	98	93	100	100
Park ve ark. (86)	148	68	50	100	100	93,3	100	100
Hafez ve ark. (75)	118	0	17,6	50	100	90,9	90	100
Rohilla ve ark.(12)	94	100	30,4	100	100	100	0	100
Mevcut çalışma	199	80	50	65	100	100	100	100

Tükürük bezi ince iğne aspirasyon biyopsilerinin değerlendirilmesinde maligniteyi ve neoplaziyi saptamak birincil amaçtır. Bu hedeflere ulaşabilmeyi değerlendiren, tanısal performansı gösteren ve literatürdeki seriler ile karşılaştırma yapmayı sağlayan duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve tanısal doğruluk oranları gibi parametreler mevcuttur.

Milan Sistemi'nde duyarlılık ve özgüllüğün nasıl hesaplanması gerektiği net bir şekilde açıklanmamıştır. ÖBA ve SUMP gibi ara kategorilerin analize dahil edilip edilmemesi konusunda net bir bilgi yoktur. Bu kategorilerin dahil edilmesiyle veya hariç tutulmasıyla yapılan hesaplamalar İİAB'nin prediktif değerini önemli ölçüde etkileyebilir. Ayrıca literatürdeki çoğu çalışmada da bildirilen duyarlılık ve özgüllük değerlerinin hesaplamasında bu ara kategorinin olup olmadığı da ifade edilmemiştir. Bu hesaplamalar konusunda hala net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Milan Sistemi'nde duyarlılık ve özgüllük nasıl hesaplanması gerektiğine dair kesin ve net açıklamaların yapılması sonraki çalışmalar için yol gösterici olacaktır (72). ÖBA+ SUMP kategorilerinin dahil edilip edilmemesi, sonuçlar üzerinde anlamlı farklılıklar oluşturabilir.

Bu çalışmada hem ÖBA+SUMP kategorileri hem de sadece ÖBA kategorisi dahil edilerek ve edilmeden (+) / (-) indeksler değiştirip oluşturulan farklı yöntemler ile maligniteyi saptamak için tanısal performans parametreleri hesaplanmıştır.

- ÖBA+SUMP kategorilerinin dahil edildiği olası hesaplama yöntemi A:

(-) indeks: NN+BN,

(+) indeks: ÖBA+SUMP+MŞ+MN olacak şekilde hesaplamalar yapılmıştır.

Hesaplama yöntemi A'ya göre maligniteyi saptamada duyarlılık %87,2; özgüllük %72, PPD: %45,9; NPD: %95,4 ve tanısal doğruluk %75,3 olarak hesaplanmıştır. Bu yöntemde duyarlılığın özgüllükten daha yüksek olduğu görülmüştür. PPD'in düşük bulunması bu ara kategorilerin (+) indeks olarak alınmasının yanlış pozitif olgu sayısını artmasıyla ilişkili olabilir. Bu duruma karşılık NPD oldukça yüksek hesaplanmıştır.

- ÖBA+SUMP kategorisinin dahil edilmediği olası hesaplama yöntemi B:

(-) indeks: NN+ BN+ ÖBA+ SUMP

(+) indeks: MŞ+ MN olacak şekilde hesaplamalar yapılmıştır.

Hesaplama yöntemi B'ya göre maligniteyi saptamada duyarlılık %66,7; özgüllük %98,7, PPD: %92,9; NPD: %91,9 ve tanısal doğruluk %92,1 olarak hesaplanmıştır

ÖBA+SUMP kategorileri dahil edilmeden yapılan hesaplamalarda dahil edilerek yapılan hesaplamaya göre duyarlılıkta bir miktar düşüş izlenmiştir. Buna karşılık özgüllük ve PPD önemli ölçüde artmıştır. PPD değerinin artması ara kategorinin negatif indeks olarak alınması sonucunda yanlış pozitif tanı oranının düşmesi ile ilişkili olabilir.

ÖBA+SUMP kategorisi dahil edilmediğinde pozitif indeksin daralması (MN+MŞ) özgüllüğü ve PPD'i anlamlı ölçüde arttırmıştır.

Duyarlılık ve özgüllük oranlarının daha sağlıklı ve gerçeğe yakın hesaplanabilmesi için son zamanlarda benzer şekilde ÖBA+SUMP kategorileri analiz dışı tutularak yapılan çalışmalar mevcuttur. Jalaly ve ark.'nın gerçekleştirdiği çalışmada maligniteyi tespit etmede bu çalışmada olduğu gibi ÖBA+SUMP kategorileri dahil edilerek ve edilmeden farklı iki yöntem şeklinde hesaplamalar yapılmıştır. Jalay ve ark'ın hesaplamalarında MN ve MŞ kategorileri pozitif indeks olarak alındığında duyarlılık %87,6; özgüllük %98,5 hesaplanmıştır. Bu hesaplama ile duyarlılık mevcut çalışmadan yüksek, özgüllük ise benzer bulunmuştur. Jalay ve arkadaşlarının çalışmasında belirttiği gibi maligniteyi saptamada ÖBA+SUMP gibi ara kategorilerin dahil edilmemesi daha yüksek özgüllük sağlamaktadır (41).

Mevcut çalışmadaki gibi Viswanathan ve arkadaşlarının (10) ve Wu ve arkadaşlarının (66) çalışmasında da ÖBA+SUMP kategorisinin dahil edilmemesi ile duyarlılık düşerken, özgüllük yükselmiştir. Hirata ve arkadaşlarının çalışmasında ise ÖBA+SUMP dahil edilmediğinde duyarlılık yükselmiş iken özgüllük ise aynı oranda sabit izlenmiştir (101).

Mevcut çalışmada ayrıca ÖBA kategorisi dahil edilmediğinde maligniteyi saptama için tanısal performans değerleri hesaplanmıştır.

- ÖBA kategorisi dahil edilmediğinde hesaplama yöntemi

(-) indeks: NN+BN

(+) indeks: SUMP+MŞ+ MN olacak şekilde hesaplamalar yapılmıştır.

ÖBA dahil edilmeden yapılan hesaplamada maligniteyi saptamada duyarlılık %84,6; özgüllük %81,3, PPD: %54,1; NPD: %95,3 ve tanısal doğruluk %82 olarak hesaplanmıştır. Altınboğa ve ark.'ın çalışmasında ise ÖBA kategorisinin analiz dışı tutulması ile maligniteyi saptamada duyarlılık %70,6; özgüllük %95, PPD: %77,4; NPD: %93 ve tanısal doğruluk %90,2 olarak hesaplanmıştır. Mevcut çalışmada da olduğu gibi benzer şekilde ÖBA kategorisi dahil edilmediğinde duyarlılıkta hafif düşüş görülür iken özgüllük belirgin yükselmiştir (72).

Çalışmamızda maligniteyi saptamada ara kategorilerin analiz dışı tutulması ile yapılan hesaplamalar da özgüllük, PPD ve tanısal doğruluk artmaktadır.

Ara kategorilerin tanı kriterlerinin daha da iyileştirilmesi ve netleştirilmesi, aspirasyon kalitesinin arttırılması, değerlendiren sitopatologun deneyimlenmesi ile ara kategorilere daha az başvurması sonucu tanısal performans değerlerinin daha da düzeleceği öngörülmektedir.

Çalışmada neoplaziyi saptamadaki tanısal performans parametreleri ÖBA kategorisi dahil ve analiz dışı tutularak hesaplanmıştır. ÖBA kategorisi analiz dışı tutulduğunda neoplaziyi saptamada duyarlılık %97,6; özgüllük %100, PPD: %94,3; NPD: %50 ve tanısal doğruluk %97,6 olarak hesaplanmıştır. Mevcut çalışmada ÖBA analiz dışı tutulduğunda özgüllük ve tanısal doğruluk değerleri artmıştır.

Hirata ve arkadaşlarının çalışmasında ÖBA kategorisi dahil edilmeden neoplaziyi saptamada duyarlılık %100; özgüllük %100, PPD: %100; NPD: 100 ve tanısal doğruluk %100 olarak hesaplanmıştır (101).

Tüm neoplazilerin ayırıcı tanısına erişmeyi sağlayacak neoplaziyi saptamada ise ara kategorilerinin dahil edilmesi duyarlılığı artırarak erken klinik yönlendirme açısından katkı sağlamaktadır (41).

Bu tanısal performans değerlerindeki farklılıklar olgu serilerinin özellikleri ve sayısına, değerlendirmeyi yapan sitopatologun deneyimine, lezyonun doğru şekilde örneklenebilmesine ve aspirasyonun kalitesine bağlıdır.

Bu çalışmada ayrıca yapılan morfometrik analizde benign ve malign tükürük bezi neoplazmlarına ait toplam 7900 hücre üzerinden sitomorfometrik analizler yapılmıştır. Benign ve malign tükürük bezi neoplazmlarının ayrımını yapabilmek için nükleer ve hücresel parametreler kullanılmış ve optimal eşik değerleri belirlenmiştir. Malign neoplazilerdeki nükleer ve hücresel sitomorfometrik parametrelerin benign hücrelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyük olduğu bulunmuştur. Elde edilen veriler, özellikle nükleer uzun çap, kısa çap, nükleer alan, nükleusun çevresi, nükleer yuvarlaklık ve dairesellik değerlerinin malign grupta anlamlı artış gösterdiği saptanmıştır ($p<0,001$). Bulgular literatürdeki benzer çalışmaların verileri ile de tutarlıdır (109,110).

Obad-Kovačevič ve arkadaşlarının (110) çalışmasındaki eşik değerleri nükleer alan için> 61,411 μm², (duyarlılık: %67, özgüllük: 84,4), nükleer çevre için>29.701 μm (duyarlılık:%69,5, özgüllük: 84,5), N/C oranı için >0,4761 (duyarlılık %33,6, özgüllük %82,4) iken; mevcut çalışma için nükleer alan için >88,2 μm² (duyarlılık: %45,9, özgüllük:%83,5), nükleer çevre için >36,31 μm (duyarlılık: %45,9, özgüllük: %78,7), N/C oranı >0,44 (duyarlılık: %40,8, özgüllük:%74,6) şeklindedir. Elde edilen eşik değerleri, literatürde bildirilen değerlerle benzerlik göstermektedir; ancak duyarlılık ve özgüllük oranları mevcut çalışmada daha düşük bulunmuştur. Bu farklılığın sebebi çalışma için seçilen hasta popülasyonunun farklılığı, malign olguların sayısal oranı, tümör tipleri ve evrelerinin literatürdekilerden farklı olması şeklinde düşünülmüştür. Bu nedenler tanısal performansı değiştirmektedir. Bu çalışmada bazı parametrelerin düşük AUC değeri göstermesi (örneğin hücre şekil faktörü AUC=0,544) bu parametrenin maligniteyi ayırt edebilmede sınırlı tanısal değer taşıdığını da göstermektedir.

Nükleer alan (Ort. 108.56±87.48 μm²) ve nükleusun çevresinin (Ort. 39.24±13.57 μm) malign neoplazmlarda belirgin yüksek olması, Obad-Kovačevič ve arkadaşlarının çalışmasıyla paralellik göstermiştir. Bu çalışmadaki nükleer alan (108,56 μm²) ve nükleus çevresi (39,24 μm) ortalaması; Obad-Kovačevič ve

arkadaşlarının çalışmasındaki nükleer alan (75,53 μm²) ve nükleusun çevresi (33,15 μm) ortalamasından daha yüksek izlenmiştir (110). Mevcut çalışmadaki hücre sayısının ve tümör çeşitliğinin daha fazla olması ile alakalı olabileceği düşünülmektedir.

Aynı zamanda Chaurasia ve arkadaşlarının çalışmasında da nükleer parametreler içerisindeki nükleus alanı, nükleer uzun çap ve nükleer yuvarlaklık değerleri malign neoplazm grubunda artış göstermiştir (109).

Ayrıca önemli bir diğer nükleer sitomorfometrik parametre olan N/C oranı mevcut çalışmada ve literatürdeki çalışmalarda da istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde büyük izlenmiştir (109,110).

Chaurassia ve arkadaşlarının bulgularına benzer şekilde bu çalışmada da hücre alanı ve çevresi gibi hücresel sitomorfometrik parametreler malign neoplazmlarda anlamlı fark göstermiştir. Ancak bu parametrelerin tanı gücü nükleer parametrelere kıyasla daha düşük saptanmıştır (109).

Şekil faktörlerinden nükleer dairesellik değeri bu çalışmada malign neoplazilerde ortalama 0,98; benign neoplazilerde ortalama 0,79 olarak hesaplanmıştır. Daha düşük değerler nükleusun daha düzensiz, girintili ve çıkıntılı olduğunu gösterir. Bu durum Obad-Kovačevič ve arkadaşlarının çalışmasıyla paralellik göstermiştir (110). Bu durum nükleer dairesellik parametresinin malign/benign tümör ayrımındaki etkisinin gücünün hücrelerin morfolojisine bağlı olarak değişebileceği düşündürmüştür. Chaurassia ve arkadaşlarının çalışmasında ise nükleer dairesellik değeri benign neoplazmlarda mevcut çalışmadakinin aksine daha yüksek saptanmıştır (109). Çalışmalarda malign tümör alt tiplerinin farklı olması ile düşük/ yüksek dereceli malignitelerde farklı nükleer dairesellik değeri de bu durumda etkili olmuş olabilir.

Çalışmada ölçülen sitomorfometrik parametreler, benign ve malign tükürük bezi neoplazilerinde karşılaştırılarak ROC analizleri yapılmıştır. ROC analizi ile elde edilen AUC ve eşik değerleri ile maligniteyi ayırt etmede sitomorfometrik parametrelerin tanısal etkinliğini değerlendirebilmiştir. ROC analizinde elde edilen

AUC değerleri incelendiğinde, nükelus kısa çapı (AUC=0,674) ve nükleer daireselliğin (AUC=0,720) en yüksek tanısal doğruluğa sahip parametreler olarak tespit edilmiştir.

Nükleer dairesellik parametresi en yüksek AUC değerine (0,72) sahip parametre olmuştur. Normalde benign grupta malign gruba göre daha yüksek değerde olması beklenen bu parametrenin mevcut çalışmada malign grupta daha yüksek olmasına rağmen AUC değerinin yüksek olması malignite ayrımında güçlü bir gösterge olarak öne çıkmıştır. Ayrıca bu çalışmada yer alan malign tümör tiplerinin (adenoid kistik karsinom, düşük dereceli mukoepidermoid karsinom gibi) daha yuvarlak belirgin nükleer morfolojiye sahip olmasıyla açıklanabilir. Mevcut çalışmada benign neoplazm grubunun büyük çoğunluğu heterojen morfolojiye sahip pleomorfik adenom oluşturmaktadır. Bu da nükleer dairesellik değerini istatistiksel olarak etkilemiş olabilir.

Chaurassia ve arkadaşlarının çalışmasında nükleer dairesellik parametresi benign grupta daha yüksek bildirilmiştir. Bunu farklılığın sebebi Chaurassia ve arkadaşlarının çalışmasında ROC analizi yapılmamış olması ve nükleer dairesellik hesaplamasın metodu hakkında net bilgi verilmediği için farklı bir hesaplama yapılabileceği düşünülmüştür (109).

Bu çalışmada nükleer kısa çap için eşik değer >8,22 µm iken Obad-Kovačevič ve arkadaşlarının çalışmasında ise >5,31 µm olarak hesaplanmıştır. Bu da bu parametrenin yüksek duyarlılık ve özgüllük oranları ile yüksek ayırt edici özellikte olduğunu düşündürmüştür (110).

Mevcut çalışmada N/C oranı AUC=0,568 ve eşik değer >0,44 olarak hesaplanmıştır. Obad-Kovačevič ve arkadaşlarının (110) ve Chaurassia ve arkadaşlarının (109) çalışmasında da bu çalışmada olduğu gibi malign grupta anlamlı artış olduğu belirtilmiştir.

N/C oranı AUC değeri açısından daha düşük tanısal güç göstermiştir. Bunun nedeni olarak bazı benign tükürük bezi neoplazmlarında da hücre boyutlarına göre nükleer hacminin de artabiliyor olması olabilir.

Bu çalışmanın hasta popülasyonunda daha doğru ve hassas sonuçlar alabilmek için çalışma verilerine uygun özel eşik değerleri belirlenerek doğruluk oranımızı artırmayı amaçladık. ROC analizinin sonuçlarına dayalı eşik değerleri kullanarak, istatistiksel olarak daha güçlü sonuçlar elde edilmiştir.

Mevcut çalışma ve literatürdeki bu iki çalışmada sitomorfometrik parametrelerin benign ve malign tükürük bezi tümörlerini ayırmada önemli olduğu gösterilmiştir. Ancak literatürdeki çalışmalarda AUC ve eşik değerlerinin sadece sınırlı parametrelerde verilmesi, tüm parametrelerin tanısal performansının tam olarak değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle gelecekteki çalışmalarda ROC analizlerinin yapılması, AUC ve eşik değerlerinin belirtilmesi; sitomorfometrik analizlerin tanısal gücünü daha net anlamamızı sağlar.

Bulgular, sitopatolojik tanıda subjektif değerlendirmelere ek olarak, sayısal veriler ile desteklenen objektif dijital analizlerin tanısal performansı ve tanının doğruluğunu artırır ve bu avantajıyla klinik pratikte kullanılabilir olduğu saptanmıştır. Dijital morfometri kullanımının, tükürük bezi tümörlerinin malign mi yoksa benign mi olduğunu belirlemede yardımcı güvenilir bir araç olabileceği anlaşılmakla birlikte bazı sınırlılıklar mevcuttur. Literatürde tükürük bezi tümörlerinde sitomorfometrik analizlere dayanan çalışma sayısının sınırlı olması, mevcut çalışmada elde edilen verilerin daha geniş karşılaştırmalar ile değerlendirilmesini güçleştirmiştir. Mevcut çalışmanın bulguları bu alanda eksikliği hissedilen sitomorfometrik karşılaştırmalar açısından yeni veri sunması açısından gelecek çalışmalara katkı sağlaması hedeflenmiştir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, Milan Sistemi'nin tükürük bezi ince iğne aspirasyon biyopsilerinde uygulanabilirliğini kurumsal düzeyde değerlendirerek, sistemin tanısal standardizasyon sağlama açısından etkili bir yaklaşım sunduğunu ve klinik yönlendirme ve hasta yönetimi süreçlerine önemli bir katkısı olduğu bulunmuştur.

Histopatolojik korelasyonlar ile, Milan Sistemi'nin özellikle benign- malign ayrımında tatmin edici güvenilir sonuçlar verdiği izlenmiştir. Bunun yanısıra bazı kategorilerde sınırlı uyum oranı dikkati çekmiştir. Bu durum tükürük bezi lezyonlarının tanısal zorlukları, örnekleme yetersizlikleri gibi faktörler ile ilişkilendirilmiştir.

Histopatolojik korelasyonu bulunan Milan Sistemi her bir tanı kategorisi için ROM ve RON değerleri hesaplanmıştır. Çalışmamızdaki ROM ve RON değerlerine bakılarak MN, MŞ, SUMP ve BN kategorilerinde tanısal doğruluk oranları daha yüksektir. Bu kategoriler daha güvenilir sonuçlar vermektedir.

Ayrıca çalışmamızda ÖBA tanı kategorisindeki olguların histopatolojik olarak çoğunlukla Warthin tümörü tanısı alması nonneoplastik lezyonlar ile benign neoplaziler arasında kalınan durumlar için ayrı bir kategoriye ya da subkategoriye ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Bu şekilde kategorilerin maligniteyi belirlemedeki performansı daha doğru sonuçlar vereceği şeklinde düşünülmüştür.

Ek olarak çalışmada yapılan sitomorfometrik analizler, morfometrik ölçütlerin tanı sürecine katkı sağlayabileceğini göstermiştir. Elde edilen veriler, sitomorfometrik analizin sisteme entegre edilmesi durumunda tanı doğruluğunu artırabileceğini düşündürmektedir. Gelecekte daha çok olgu sayılı ve çok merkezli çalışmalar ile bu bulguların desteklenmesi, sistemin klinik pratikteki etkisini daha da netleştirecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, Gatta G, McGurk M, Licitra L. Major and minor salivary gland tumors. Crit Rev Oncol Hematol. 2010 May 1;74(2):134–48.
2. Mckenzie J, Lockyer J, Singh T, Nguyen E. Salivary gland tumours: an epidemiological review of non-neoplastic and neoplastic pathology. Br J Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Feb 27];61(1):12–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36623970/
3. Griffith CC, Schmitt AC, Little JL, Magliocca KR. New Developments in Salivary Gland Pathology: Clinically Useful Ancillary Testing and New Potentially Targetable Molecular Alterations. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2025 Jan 26];141(3):381–95. Available from: https://dx.doi.org/10.5858/arpa.2016-0259-SA
4. Żurek M, Fus Ł, Niemczyk K, Rzepakowska A. Salivary gland pathologies: evolution in classification and association with unique genetic alterations. Eur Arch Otorhinolaryngol [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2025 Jan 25];280(11):4739–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37439929/
5. Geiger JL, Ismaila N, Beadle B, Caudell JJ, Chau N, Deschler D, et al. Management of salivary gland malignancy: ASCO guideline. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2021 Jun 10 [cited 2025 Jan 26];39(17). Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.00449
6. Rossi ED, Baloch Z, Barkan G, Foschini MP, Kurtycz D, Pusztaszeri M, et al. Second edition of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: Refining the role of salivary gland FNA. J Am Soc Cytopathol. 2024 Jan 1;13(1):67–77.
7. Rossi ED, Faquin WC. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology (MSRSGC): An international effort toward improved patient care-when the roots might be inspired by Leonardo da Vinci. Cancer Cytopathol [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 Jan 26];126(9):756–66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30264905/
8. Naz S, Hashmi AA, Khurshid A, Faridi N, Edhi MM, Kamal A, et al. Diagnostic role of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the evaluation of salivary gland swelling: An institutional experience. BMC Res Notes. 2015;8(1).
9. Rossi ED, Wong LQ, Bizzarro T, Petrone G, Mule A, Fadda G, et al. The impact of FNAC in the management of salivary gland lesions: Institutional experiences leading to a risk-based classification scheme. Cancer Cytopathol [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2025 Jan 26];124(6):388–96. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26959289/
10. Viswanathan K, Sung S, Scognamiglio T, Yang GCH, Siddiqui MT, Rao RA. The role of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: A 5-year institutional experience. Cancer Cytopathol [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 Jan 26];126(8):541–51. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncy.22016

11. Layfield LJ, Glasgow BJ. Diagnosis of salivary gland tumors by fine-needle aspiration cytology: A review of clinical utility and pitfalls. Diagn Cytopathol. 1991;7(3):267–72.
12. Rohilla M, Singh P, Rajwanshi A, Gupta N, Srinivasan R, Dey P, et al. Three-year cytohistological correlation of salivary gland FNA cytology at a tertiary center with the application of the Milan system for risk stratification. Cancer Cytopathol [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2025 Jan 26];125(10):767–75. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncy.21900
13. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. J Oral Rehabil [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 Jan 25];45(9):730–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29878444/
14. Wells KL, Patel N. Lumen formation in salivary gland development. Front Oral Biol [Internet]. 2010 [cited 2025 Jan 26];14:78–89. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20428012/
15. Carlson GW. THE SALIVARY GLANDS: Embryology, Anatomy, and Surgical Applications. Surgical Clinics of North America. 2000 Feb 1;80(1):261–73.
16. Martinez-Madrigal F, Micheau C. Histology of the major salivary glands. Am J Surg Pathol [Internet]. 1989 [cited 2025 Jan 26];13(10):879–99. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2675654/
17. Atahan Ş, Klijanienko J. Tükürük Bezi Sitolojisi. In: Uğuz AH, Aydın Ö, editors. Sitopatolojide Tanısal Esaslar ve Pratikte Kullanımı. 1st Edition. İzmir, Türkiye: O' Tıp Kitapevi; 2021. p. 299–353.
18. Krane JF, Faquin William C. Salivay Gland. In: Cibas ES, Ducatman BS, editors. Cytology: Diagnostic Principles and Clinical Correlates. 5th Edition. Philadelphia PA, : Elsevier; 2021. p. 329–78.
19. Skalova A, Hyrcza MD, Leivo I. Salivary Gland Tumours. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. WHO Classification of Tumours: Head and Neck Tumours [Internet]. 5th Edition. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2023 [cited 2025 Feb 9]. Available from: https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/52/53
20. WILSON KF, MEIER JD, WARD PD. Salivary Gland Disorders. Am Fam Physician [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2025 Jan 28];89(11):882–8. Available from: https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2014/0601/p882.html
21. Ogle OE. Salivary Gland Diseases. Dent Clin North Am [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Jan 28];64(1):87–104. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31735235/
22. Brook I. Acute bacterial suppurative parotitis: microbiology and management. J Craniofac Surg [Internet]. 2003 [cited 2025 Jan 28];14(1):251. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12544218/
23. Culver EL, Hunt A, Crewe E, Shah KA, Martinez-Devesa P. Immunoglobulin G4 related chronic sclerosing sialadenitis. J Laryngol Otol [Internet]. 2015 Mar 23 [cited 2025 Jan 28];129(3):226–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25797447/

24. Kim S, Burton JH. Sialolithiasis. Emergency Department Analgesia: An Evidence-Based Guide [Internet]. 2024 Sep 10 [cited 2025 Jan 28];363–4. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549845/
25. Faquin WC, ed., Rossi ED ed. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. Second Edition. Faquin WC, Rossi ED, editors. Cham, Switzerland: Springer; 2023.
26. Klussmann JP, Wittekindt C, Preuss SF, Al Attab A, Schroeder U, Guntinas-Lichius O. High risk for bilateral Warthin tumor in heavy smokers--review of 185 cases. Acta Otolaryngol [Internet]. 2006 Dec 1 [cited 2025 Feb 10];126(11):1213–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17050316/
27. Maiorano E, Lo Muzio L, Favia G, Piattelli A. Warthin's tumour: A study of 78 cases with emphasis on bilaterality, multifocality and association with other malignancies. Oral Oncol [Internet]. 2002 [cited 2025 Feb 10];38(1):35–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11755819/
28. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Triantafyllou A, Hunt JL, Rinaldo A, Strojan P, et al. Salivary mucoepidermoid carcinoma revisited. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2025 Feb 10];272(4):799–819. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00405-014-3053-z
29. Vander Poorten V, Triantafyllou A, Thompson LDR, Bishop J, Hauben E, Hunt J, et al. Salivary acinic cell carcinoma: reappraisal and update. Eur Arch Otorhinolaryngol [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2025 Feb 10];273(11):3511–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26685679/
30. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis [Internet]. 2002 [cited 2025 Jan 28];61(6):554–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12006334/
31. Friedman E, Cai Y, Chen B. Imaging of Major Salivary Gland Lesions and Disease. Oral Maxillofac Surg Clin North Am [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Jan 28];35(3):435–49. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37032181/
32. Tochtermann G, Nowack M, Hagen C, Rupp NJ, Ikenberg K, Broglie MA, et al. The Milan system for reporting salivary gland cytopathology—A single-center study of 2156 cases. Cancer Med [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Feb 1];12(11):12198–207. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cam4.5914
33. Ratzon F, Feliciano DL, Katabi N, Xu B, Lin O, Wei XJ. Salivary gland fine-needle aspiration biopsy: quality assurance results from a tertiary cancer center. J Am Soc Cytopathol. 2023 May 1;12(3):206–15.
34. Kala C, Kala S, Khan L. Milan system for reporting salivary gland cytopathology: An experience with the implication for risk of malignancy. J Cytol. 2019 Jul 1;36(3):160–4.
35. Gomez M, Yu W, Sneige N. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: the experience of a tertiary cancer center with emphasis on non-mucinous cysts and improving diagnostic results. J Am Soc Cytopathol. 2024 Jan 1;13(1):59–66.

36. Schmidt RL, Hall BJ, Wilson AR, Layfield LJ. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology for parotid gland lesions. Am J Clin Pathol [Internet]. 2011 Jul [cited 2025 Jan 29];136(1):45–59. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21685031/
37. Pusztaszeri M, Deschler D, Faquin MD, PhD WC. The 2021 ASCO guideline on the management of salivary gland malignancy endorses FNA biopsy and the risk stratification scheme proposed by the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. Cancer Cytopathol [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Sep 29];131(2):83–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncy.22678
38. Pusztaszeri M, Esther ;, Rossi D, Faquin WC. Update on Salivary Gland Fine-Needle Aspiration and the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Jan 29];148(10):1092–104. Available from: https://dx.doi.org/10.5858/arpa.2022-0529-RA
39. Ratzon F, Feliciano DL, Katabi N, Xu B, Lin O, Wei XJ. Salivary gland fine-needle aspiration biopsy: quality assurance results from a tertiary cancer center. J Am Soc Cytopathol. 2023 May 1;12(3):206–15.
40. Jha S, Mitra S, Purkait S, Adhya AK. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: Assessment of Cytohistological Concordance and Risk of Malignancy. Acta Cytol [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Jan 30];65(1):27–39. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33045705/
41. Jalaly JB, Farahani SJ, Baloch ZW. The Milan system for reporting salivary gland cytopathology: A comprehensive review of the literature. Diagn Cytopathol [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Feb 2];48(10):880–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32640095/
42. Rossi ED, Faquin WC. The Milan system for reporting salivary gland cytopathology: The clinical impact so far. Considerations from theory to practice. Cytopathology [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 Feb 2];31(3):181–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32463557/
43. Stadio A Di, Taniuchi M, Terada T, Kawata R. Fine-Needle Aspiration Cytology for Parotid Tumors. 2022 [cited 2025 Feb 3]; Available from: https://doi.org/10.3390/life12111897
44. Jain R, Gupta R, Kudesia M, Singh S. Fine needle aspiration cytology in diagnosis of salivary gland lesions: A study with histologic comparison. Cytojournal [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2025 Feb 3];10(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23599724/
45. Song SJ, Shafique K, Wong LQ, LiVolsi VA, Montone KT, Baloch Z. The utility of the Milan System as a risk stratification tool for salivary gland fine needle aspiration cytology specimens. Cytopathology [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Sep 29];30(1):91–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cyt.12642
46. Lubin D, Buonocore D, Wei XJ, Cohen JM, Lin O. The Milan System at Memorial Sloan Kettering: Utility of the categorization system for in-house salivary gland fine-needle aspiration cytology at a comprehensive cancer center. Diagn Cytopathol [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Feb 3];48(3):183–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31809004/

47. Wang H, Malik A, Maleki Z, Rossi ED, Ping B, Chandra A, et al. “Atypical” salivary gland fine needle aspiration: Risk of malignancy and interinstitutional variability. Diagn Cytopathol [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 Feb 3];45(12):1088–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28960946/
48. Farahani SJ, Baloch Z. Retrospective assessment of the effectiveness of the Milan system for reporting salivary gland cytology: A systematic review and meta-analysis of published literature. Diagn Cytopathol [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2025 Feb 3];47(2):67–87. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30375201/
49. Alruwaii F, Hang JF, Zeng BR, Cramer HM, Lai CR, De la Sancha C, et al. Risk of malignancy in “atypia of undetermined significance” category of salivary gland fine-needle aspiration: A bi-institutional experience. Diagn Cytopathol [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 Feb 3];48(2):138–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31763783/
50. Wangsiricharoen S, Maleki Z. Risk stratification and clinical outcome in the atypia of undetermined significance category in the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. Cancer Cytopathol [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 Feb 3];129(2):132–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncy.22352
51. Stacchini A, Aliberti S, Pacchioni D, Demurtas A, Isolato G, Gazzera C, et al. Flow cytometry significantly improves the diagnostic value of fine needle aspiration cytology of lymphoproliferative lesions of salivary glands. Cytopathology [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2025 Feb 6];25(4):231–40. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cyt.12084
52. Bray Bsc F, Laversanne | Mathieu, Hyuna |, Phd S, Ferlay J, Siegel Mph RL, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 Feb 8];74(3):229–63. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21834
53. Griffith CC, Pai RK, Schneider F, Duvvuri U, Ferris RL, Johnson JT, et al. Salivary gland tumor fine-needle aspiration cytology: A proposal for a risk stratification classification. Am J Clin Pathol. 2015 Jun 1;143(6):839–53.
54. Rossi ED, Faquin WC. Experience from the world: The accuracy of salivary gland FNA and reliability of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology in a large study from the Netherlands. Vol. 129, Cancer Cytopathology. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 675–6.
55. Valstar MH, de Ridder M, van den Broek EC, Stuiver MM, van Dijk BAC, van Velthuysen MLF, et al. Salivary gland pleomorphic adenoma in the Netherlands: A nationwide observational study of primary tumor incidence, malignant transformation, recurrence, and risk factors for recurrence. Oral Oncol. 2017 Mar 1;66:93–9.
56. Sood S, McGurk M, Vaz F. Management of Salivary Gland Tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol [Internet]. 2016 May 1 [cited 2025 Feb 8];130(S2):S142–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27841127/
57. Manucha V, Gonzalez MF, Akhtar I. Analysis of the risk of malignancy associated with the basaloid and oncocytic subtypes of the salivary gland

neoplasm of unknown malignant potential (SUMP) category in the Milan system. Cancer Cytopathol [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Feb 8];129(8):603–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33788998/
58. Wang H, Fundakowski C, Khurana JS, Jhala N. Fine-needle aspiration biopsy of salivary gland lesions. Arch Pathol Lab Med. 2015 Dec 1;139(12):1491–7.
59. Tyagi R, Dey P. Diagnostic problems of salivary gland tumors. Diagn Cytopathol [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2025 Feb 8];43(6):495–509. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dc.23255
60. Colella G, Cannavale R, Flamminio F, Foschini MP. Fine-needle aspiration cytology of salivary gland lesions: A systematic review. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2025 Feb 8];68(9):2146–53. Available from: http://www.joms.org/article/S0278239109017686/fulltext
61. Wei S, Layfield LJ, LiVolsi VA, Montone KT, Baloch ZW. Reporting of fine needle aspiration (FNA) specimens of salivary gland lesions: A comprehensive review. Diagn Cytopathol [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2025 Feb 8];45(9):820–7. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dc.23716
62. Brennan PA, Davies B, Poller D, Mead Z, Bayne D, Puxeddu R, et al. Fine needle aspiration cytology (FNAC) of salivary gland tumours: repeat aspiration provides further information in cases with an unclear initial cytological diagnosis. Br J Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2010 Jan [cited 2025 Feb 8];48(1):26–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19233526/
63. Johnson DN, Onenerk M, Krane JF, Rossi ED, Baloch Z, Barkan G, et al. Cytologic grading of primary malignant salivary gland tumors: A blinded review by an international panel. Cancer Cytopathol [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Feb 9];128(6):392–402. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncy.22271
64. Kaushik R, Bhatia K, Sarin H, Gautam D, Sarin D. Incorporation of the Milan system in reporting salivary gland fine needle aspiration cytology—An insight into its value addition to the conventional system. Diagn Cytopathol. 2020 Jan 1;48(1):17–29.
65. Hosseini SM, Resta IT, Baloch ZW. Diagnostic performance of Milan system for reporting salivary gland cytopathology: A prospective study. Diagn Cytopathol. 2021 Jul 1;49(7):822–31.
66. Wu HH, Alruwaii F, Zeng BR, Cramer HM, Lai CR, Hang JF. Application of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: A Retrospective 12-Year Bi-institutional Study. Am J Clin Pathol [Internet]. 2019 May 3 [cited 2025 Apr 14];151(6):613–21. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/ajcp/aqz006
67. Savant D, Jin C, Chau K, Hagan T, Chowdhury M, Koppenhafer J, et al. Risk stratification of salivary gland cytology utilizing the Milan system of classification. Diagn Cytopathol. 2019 Mar 1;47(3):172–80.
68. Castrodad-Rodríguez CA, Lajara S, Khader SN, Colanta AB, Guerrero DR, El Hussein S, et al. Application of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: Experience of an academic institution in a tertiary academic medical center. Cancer Cytopathol. 2021 Mar 1;129(3):204–13.

69. Cormier CM, Agarwal S. Utility of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytology, with focus on the incidence and histologic correlates of atypia of undetermined significance (AUS) and salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential (SUMP): A 3-year institutional experience. Cancer Cytopathol. 2022 Apr 1;130(4):303–12.
70. Alsanie I, Rajab S, Cottom H, Adegun O, Agarwal R, Jay A, et al. Distribution and Frequency of Salivary Gland Tumours: An International Multicenter Study. Head Neck Pathol [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Apr 21];16(4):1043–54. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s12105-022-01459-0
71. Higuchi K, Urano M, Akiba J, Nogami M, Hirata Y, Zukeran Y, et al. A multi-institutional study of salivary gland cytopathology: Application of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology in Japan. Cancer Cytopathol [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Mar 8];130(1):30–40. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncy.22505
72. Aksoy Altinboga A, Yildirim F, Ahsen H, Kiran MM, Kesici GG, Yuce G. The effectiveness of the Milan system for risk stratification of salivary gland lesions: The 10-year cytohistopathological correlation results of salivary gland FNA cytology at a tertiary center. Diagn Cytopathol [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Feb 11];49(8):928–37. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dc.24768
73. Thiryayi SA, Low YX, Shelton D, Narine N, Slater D, Rana DN. A retrospective 3-year study of salivary gland FNAC with categorisation using the Milan reporting system. Cytopathology. 2018 Aug 1;29(4):343–8.
74. Mazzola F, Tomasoni M, Mocellin D, Dalè M, Iandelli A, Carobbio A, et al. A multicenter validation of the revised version of the Milan system for reporting salivary gland cytology (MSRSGC). Oral Oncol. 2020 Oct 1;109:104867.
75. Hafez NH, Abusinna ES. Risk Assessment of Salivary Gland Cytological Categories of the Milan System: A Retrospective Cytomorphological and Immunocytochemical Institutional Study. Turkish Journal of Pathology [Internet]. 2020 [cited 2025 Apr 28];36(2):142. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10511250/
76. Archondakis S, Roma M, Kaladelfou E. Two-Year Experience of the Implementation of the Milan for Reporting Salivary Gland Cytopathology at a Private Medical Laboratory. Head Neck Pathol [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Apr 28];15(3):780. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8384965/
77. Behaeghe M, Vander Poorten V, Hermans R, Politis C, Weynand B, Hauben E. The Milan system for reporting salivary gland cytopathology: Single center experience with cell blocks. Diagn Cytopathol. 2020 Nov 1;48(11):972–8.
78. Bharti JN, Elhence P, Rao M, Nalwa A, Khera S. Risk stratification by application of Milan system for reporting salivary gland cytopathology: A tertiary care experience. Cytojournal [Internet]. 2021 [cited 2025 Apr 28];18:19. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8422464/
79. Castrodad-Rodríguez CA, Lajara S, Khader SN, Colanta AB, Guerrero DR, El Hussein S, et al. Application of the Milan System for Reporting Salivary

Gland Cytopathology: Experience of an academic institution in a tertiary academic medical center. Cancer Cytopathol [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Apr 28];129(3):204–13. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncy.22361
80. Chirmade J, Kothari K, Naik L, Agnihotri M. Utility of the Milan system for reporting salivary gland cytopathology: A retrospective 5 years study. Diagn Cytopathol. 2021 Apr 1;49(4):500–8.
81. Gaikwad VP, Anupriya C, Naik L. Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology– An Experience from Western Indian Population. J Cytol [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Apr 28];37(2):93. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7315920/
82. Jaber OI, Shawash SI. Retrospective implementation of the Milan system for reporting salivary gland cytopathology; a review of 5 years in a specialized cancer center. Diagn Cytopathol. 2021 Feb 1;49(2):187–94.
83. Kakkar A, Kumar M, Subramanian P, Zubair A, Kumar R, Thakar A, et al. Utility of the Milan system for reporting salivary gland cytopathology during rapid on-site evaluation (ROSE) of salivary gland aspirates. Cytopathology. 2021 Nov 1;32(6):779–88.
84. Mukundapai M, Sharma N, Patil A, Gopal C. Fine-Needle Aspiration Cytology of Salivary Gland Lesions: A Revised Classification Based on "Milan System"—4years Experience of Tertiary Care Cancer Center of South India. J Cytol [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Apr 28];37(1):12. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6947727/
85. Mullen D, Gibbons D. A retrospective comparison of salivary gland fine needle aspiration reporting with the Milan system for reporting salivary gland cytology. Cytopathology. 2020 May 1;31(3):208–14.
86. Park JH, Cha YJ, Seo JY, Lim JY, Hong SW. A retrospective cytohistological correlation of fine-needle aspiration cytology with classification by the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. J Pathol Transl Med. 2020;54(5):419–25.
87. Reerds STH, van Engen-van Grunsven ACH, van den Hoogen FJA, Takes RP, Marres HAM, Honings J. Validation of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology and the diagnostic accuracy of FNA cytology for submandibular gland lesions. Cancer Cytopathol [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 Apr 28];130(3):189–94. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncy.22532
88. Tommola E, Kalfert D, Hakso-Mäkinen H, Kholová I, Baldassarre G. Diagnostics The Contributory Role of Cell Blocks in Salivary Gland Neoplasms Fine Needle Aspirations Classified by the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytology. 2021 [cited 2024 Oct 19]; Available from: https://doi.org/10.3390/diagnostics11101778
89. Tommola E, Tommola S, Porre S, Kholová I. Salivary Gland FNA Diagnostics in a Real-Life Setting: One-Year-Experiences of the Implementation of the Milan System in a Tertiary Care Center. Cancers (Basel) [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Apr 28];11(10). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31635317/
90. Maleki Z, Saoud C, Viswanathan K, Kilic I, Tommola E, Griffin DT, et al. Application of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology

in pediatric patients: An international, multi-institutional study. Cancer Cytopathol. 2022 May 1;130(5):370–80.
91. Frederiksen JK, Sharma M, Casulo C, Burack WR. Systematic Review of the Effectiveness of Fine-Needle Aspiration and/or Core Needle Biopsy for Subclassifying Lymphoma. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2025 Apr 14];139(2):245–51. Available from: https://dx.doi.org/10.5858/arpa.2013-0674-RA
92. Sučić M, Ljubić N, Perković L, Ivanović D, Pažanin L, Sučić Radovanović T, et al. Cytopathology and diagnostics of Warthin's tumour. Vol. 31, Cytopathology. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 193–207.
93. Wang H, Malik A, Maleki Z, Rossi ED, Ping B, Chandra A, et al. "Atypical" salivary gland fine needle aspiration: Risk of malignancy and interinstitutional variability. Diagn Cytopathol. 2017 Dec 1;45(12):1088–94.
94. Sadullahoğlu C, Yıldırım HT, Nergiz D, Çekiç B, Selçuk ÖT, Osma Ü, et al. The risk of malignancy according to Milan reporting system of salivary gland fine-needle aspiration with Becton Dickinson SurePath liquid-based processing. Diagn Cytopathol. 2019;47(9):863–8.
95. Maleki Z, Miller JA, Arab SE, Fadda G, Bo P, Wise O, et al. "Suspicious" salivary gland FNA: Risk of malignancy and interinstitutional variability. Cancer Cytopathol. 2018 Feb 1;126(2):94–100.
96. Cheung SH, Kwan WYW, Tsui KP, Chow TL. Partial parotidectomy under local anesthesia for benign parotid tumors - An experience of 50 cases. Am J Otolaryngol. 2018 May 1;39(3):286–9.
97. Salehi S, Maleki Z. Diagnostic Challenges and Problem Cases in Salivary Gland Cytology: A 20-Year Experience. Cancer Cytopathol [Internet]. 2018 [cited 2025 Feb 12];126:101–12. Available from: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncy.21949
98. Felicelli C, Reznicek J, Chornenkyy Y, Jager L, Johnson D. Validation of the Milan system for reporting salivary gland cytopathology: a single institution's 10-year experience. J Am Soc Cytopathol. 2022 Sep 1;11(5):264–73.
99. Isgor IS, Ercetin SY, Enver N, Cinel L. Histopathological Review of Diagnostic Categories of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology – An Institutional Experience of 6 Years. J Cytol [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 Apr 29];38(4):203. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8670457/
100. Mehrotra S, Al-Abbadi M, Bigorgne C, Jalalay J, Krane JF, Perak RB, et al. Malignant. In: Faquin WC, Rossi ED, editors. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. 2nd ed. Basel, Switzerland: Springer; 2023. p. 117–64.
101. Hirata Y, Higuchi K, Tamashiro K, Koja K, Yasutomi Y, Matsuzaki A, et al. Application of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: A 10-Year Experience in a Single Japanese Institution. Acta Cytol. 2021;65(2):123–31.
102. Chen YA, Wu CY, Yang CS. Application of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: A retrospective study in a tertiary institute. Diagn Cytopathol. 2019 Nov 1;47(11):1160–7.
103. Hollyfield JM, O'Connor SM, Maygarden SJ, Greene KG, Scanga LR, Tang S, et al. Northern Italy in the American South: Assessing interobserver

reliability within the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. Cancer Cytopathol [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 Apr 22];126(6):390–6. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncy.21989
104. Rivera Rolon M, Schnadig VJ, Faiz S, Nawgiri R, Clement CG. Salivary gland fine-needle aspiration cytology with the application of the Milan system for risk stratification and histological correlation: A retrospective 6-year study. Diagn Cytopathol. 2020 Nov 1;48(11):1067–74.
105. Layfield LJ, Baloch ZW, Hirschowitz SL, Rossi ED. Impact on clinical follow-up of the Milan System for salivary gland cytology: A comparison with a traditional diagnostic classification. Cytopathology. 2018 Aug;29(4):335–42.
106. Stewart CJR, MacKenzie K, McGarry GW, Mowat A. Fine-needle aspiration cytology of salivary gland: a review of 341 cases. Diagn Cytopathol [Internet]. 2000 Mar [cited 2025 Apr 22];22(3):139–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10679992/
107. 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 [Internet]. 1997 [cited 2025 Apr 22];41(3):786–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9167703/
108. Chowsilpa S, An D, Lose H, Huang X, Nayar R, Maleki Z. Risk of malignancy associated with cytomorphology subtypes in the salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential (SUMP) category in the Milan System: A bi-institutional study. Cancer Cytopathol. 2019 Jun 1;127(6):377–89.
109. Chaurasia JK, Gupta V, Mayank V, Tiwari IR, Joshi D, Goel G, et al. Role of nuclear morphometry in diagnosis of salivary gland neoplasms. Diagn Cytopathol. 2020 Dec 1;48(12):1181–93.
110. Obad-Kovačevič D, Kardum-Skelin I, Jelič-Puškarič B, Vidjak V, Blaškovič D. Parotid gland tumors: Correlation between routine cytology and cytomorphometry by digital image analysis using conventional and newly introduced cytomorphometric parameters. Diagn Cytopathol. 2013 Sep;41(9):776–84.

8. ÖZGEÇMİŞ

8.1. BİREYSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı: Selda Pelin EREN

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi:

Telefon:

Yabancı dili: İngilizce

8.2. EĞİTİMİ

2021-2025: SBÜ Ankara Şehir Hastanesi, Ankara

2014-2019: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ

8.3. UNVANLARI

Uzmanlık Öğrencisi (2021-2025)

8.4. MESLEKİ DENEYİMİ

2021-2025: SBÜ Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü (Uzmanlık Öğrencisi)