



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TÜKÜRÜK BEZİ KİTLELERİNDE ASPİRASYON
SİTOLOJİSİNİN MİLAN SİSTEMİNE GÖRE REVİZYONU VE
SİTOLOJİ-HİSTOLOJİ KORELASYONU

Dr. Kübra ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

TOKAT
2023



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TÜKÜRÜK BEZİ KİTLELERİNDE ASPİRASYON
SİTOLOJİSİNİN MİLAN SİSTEMİNE GÖRE REVİZYONU VE
SİTOLOJİ-HİSTOLOJİ KORELASYONU

Dr. Kübra ARSLAN

UZMANLIK TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Reşit Doğan KÖSEOĞLU

TOKAT
2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca sonsuz bilgi ve tecrübesi ile her türlü kıymetli bilgiyi bizimle paylaşan, yol gösterici olan, hoşgörü ve sabır ile tüm kaygılarımızı gidermemize destek olan saygıdeğer Prof.Dr.Reşit Doğan KÖSEOĞLU hocama, sakinliği ve duruluğuyla bize örnek olan kıymetli Dr.Öğr.Üyesi Akgül ARICI hocama, samimiyeti ve güleryüzüyle bizi uzmanlığa hazırlayan kıymetli Dr.Öğr.Üyesi Elif AKÇAY hocama, desteklerini esirgemeyen Dr.Öğr.Üyesi Süleyman ÖZDEMİR hocama, uzmanlık tezimin istatistik analizlerini hesaplarken destek aldığım Öğr.Gör.Osman DEMİR hocama, birlikte güzel zamanlar geçirdiğimiz bu yolda beraber yürüdüğümüz sevgili asistan arkadaşlarıma, asistanlık eğitimim boyunca sevgi,saygı ve desteklerini esirgemeyen laboratuvar görevlilerimiz ve sekreteryamıza ve hayattaki en büyük mutluluğum canım oğlum Mahmut Salih, tüm zorluklara rağmen her daim yanımda olan sevgili eşim Mustafa, yaşam boyu desteklerini bir an bile esirgemeyen başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme sonsuz sevgi, saygı ve teşekkür borç bilirim.

ÖZET
TÜKÜRÜK BEZİ KİTLELERİNDE ASPIRASYON SİTOLOJİSİNİN MİLAN SİSTEMİ'NE
GÖRE REVİZYONU VE SİTOLOJİ-HİSTOLOJİ KORELASYONU

Dr. Kübra ARSLAN

GİRİŞ

İnce iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS), tükürük bezi lezyonlarının tanısında, hastaların cerrahiye sevkine ya da takibine karar vermede hızlı, etkin, maliyeti düşük ve yaygın kabul görmüş bir yöntemdir. Malign ve benign neoplazmların ayırımında önemi daha artan bu yöntemde sitopatolojik tanının standardize edilmesi için Milan Sistemi geliştirilmiştir. Dünya genelinde yaygın kabul görmeye başlamış olan Milan Sistemi ile her bir tanı kategorisinde malignite risk oranı belirlenmiş olup tanı kategorileri klinisyene daha yüksek bir oranda öngörü sağlamaktadır. Çalışmamızda, arşivimizde yer alan tükürük bezi aspirasyonu yapılmış ve cerrahi rezeksiyona gitmiş olguların Milan Sistemi'ne göre yeniden değerlendirilmesi ve sitoloji-histoloji uyum oranlarımızın analizi hedeflenmiştir.

MATERYAL-METOT

Çalışmaya arşivimizde yer alan, 2005-2023 yılları arasında tükürük bezi İİAS ile değerlendirilmiş ve rezeksiyonu yapılmış 170 olgu dâhil edildi. Bu olgulara ait aspirasyon yaymaları ve histolojik kesitler çalışma kapsamında değerlendirmeye alındı. Yaymalar Milan Sistemi'ne göre yeniden değerlendirildi. Eski sitolojik tanıların kategorizasyonu Milan Sistemi ile karşılaştırma yapabilmek için orijinal tanıyı değiştirmeden uygun şekilde revize edildi ve her iki sisteme göre sitolojik tanıların karşılaştırıldı. Her iki sistemin sitolojik tanıları, histopatolojik tanıların ile de karşılaştırıldı. Her bir tanı kategorisinde malignite risk oranı (ROM) ve neoplazi risk oranı (RON) hesaplandı. Tanısal doğruluk, sensitivite (duyarlılık), spesifite (özellik), pozitif prediktif değeri (PPD) ve negatif prediktif değeri (NPD) hesaplanarak sonuçlarımız literatür verileri ile karşılaştırıldı.

SONUÇ

Arşiv sitolojik tanı kategorilerine olgularımızın dağılımı; nondiagnostik (ND); 46 (%27.1), nonneoplastik (NN); 23 (%13.5), şüpheli atipi/önemi belirsiz atipi (ŞA/AUS); 2 (%1.2), benign neoplazi (BN); 85 (%50), sellüler benign neoplazi/malignite potansiyeli belirsiz tükürük bezi neoplazmi (SBN/SUMP); 1 (%0.6), malignite şüphesi (MŞ); 3 (%1.8) ve malign neoplazi (MN); 10 (%5.9) olarak belirlendi.

Milan Sistemi'ne göre ise olgularımızın dağılımı; ND; 30 (%17.6), NN; 12 (%7.1), AUS; 27 (%15.9), BN; 74 (%43.5), SUMP; 14 (%8.2), MŞ; 3 (%1.8) ve MN; 10 (%5.9) şeklindeydi.

Arşiv sitolojik tanı kategorilerinin RON değerleri; ND; %63, NN; %47.8, AUS; %50, BN; %96.4, SUMP; %100, MŞ; %66.6 ve MN; %100 iken ROM değerleri aynı sırayla %17.4, %17.4, %50, %10.6, %100, %66.6 ve %100 olarak hesaplandı. Sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve tanısal doğruluk oranlarımız ise sırasıyla %92.5, %87.2, %96.5, %75.5 ve %91.4 idi.

Milan Sistemi kategorilerinin RON değerleri ise; ND; %50, NN; %8.3, AUS; %77.8, BN; %100, SUMP; %92.8, MŞ; %66.6 ve MN; %100 iken ROM değerleri aynı sırayla %13.3, %8.3, %33.3, %5.4, %35.7, %66.6 ve %100 olarak hesaplandı. Sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve tanısal doğruluk oranlarımız sırasıyla %99.3, %81, %94.4, %97.1 ve %95 idi.

TARTIŞMA

Kendi serimizde tükürük bezi kitle lezyonlarının sitolojik değerlendirmesini Milan Sistemi temelinde revize ettiğimizde sitolojik tanılarımızın özellikle ROM, RON, sensitivite, NPD ve tanısal doğruluk oranlarında düzelme olduğunu gördük ve bu değerlerin literatürde önerilen sınırlar içerisine ya da bu sınırlara yakın hale geldiğini saptadık. Sonuç olarak tükürük bezi kitle lezyonlarının aspirasyon sitolojisi ile değerlendirmesinde Milan Sistemi'nin kullanımı histolojik tanı ile korelasyonda, terminoloji standardizasyonunda ve klinik öngöründe belirgin düzelme sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: *Tükürük bezi, neoplazm, aspirasyon sitolojisi, Milan Sistemi, histolojik korelasyon.*

ABSTRACT

REVISION OF ASPIRATION CYTOLOGY ACCORDING TO THE MILAN SYSTEM AND THE CORRELATION OF CYTOLOGY- HISTOLOGY IN SALIVA GLAND MASSES

Dr. Kübra ARSLAN

INTRODUCTION

Fine needle aspiration cytology (FNAC) is a fast, effective, low-cost and widely accepted method for diagnosing salivary gland lesions and deciding whether to refer patients to surgery or follow-up. The Milan System was developed to standardize cytopathological diagnosis in this method, which has become increasingly important in distinguishing malignant and benign neoplasms. With the Milan System, which has become widely accepted around the world, the malignancy risk rate is determined in each diagnostic category, and the diagnostic categories provide a higher level of prediction to the clinician. In our study, we aimed to re-evaluate the cases in our archive that underwent salivary gland aspiration and surgical resection according to the Milan System and to analyze our cytology-histology concordance rates.

MATERIAL-METHOD

170 cases in our archive, whose salivary glands were evaluated by FNAC and resected between 2005 and 2023, were included in the study. Aspiration smears and histological sections of these cases were evaluated within the scope of the study. The smears were re-evaluated according to the Milan System. The categorization of old cytological diagnoses was appropriately revised without changing the original diagnosis in order to make a comparison with the Milan System, and cytological diagnoses were compared according to both systems. Cytological diagnoses of both systems were also compared with histopathological diagnoses. Malignancy risk ratio (ROM) and neoplasia risk ratio (RON) were calculated in each diagnostic category. Our results were compared with literature data by calculating diagnostic accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV).

RESULT

Distribution of our cases into archive cytological diagnostic categories; nondiagnostic (ND); 46 (27.1%), nonneoplastic (NN); 23 (13.5%), suspected atypia/atypia of undetermined significance (SA/AUS); 2 (1.2%), benign neoplasia (BN); 85 (50%), cellular benign neoplasia/salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential (SBN/SUMP); 1 (0.6%), suspected malignancy (MS); 3(1.8%) and malignant neoplasia (MN); It was determined as 10 (5.9%). According to the Milan System, the distribution of our cases is; ND; 30 (17.6%), NN; 12 (7.1%), AUS; 27 (15.9%), BN; 74 (43.5%), SUMP; 14 (8.2%), MS; 3 (1.8%) and MN; It was 10 (5.9%). RON values of archive cytological diagnostic categories; ND; 63%, NN; 47.8%, AUS; 50%, RH; 96.4%, SUMP; 100%, MS; 66.6% and MN; While it was 100%, ROM values were calculated as 17.4%, 17.4%, 50%, 10.6%, 100%, 66.6% and 100% in the same order. Our sensitivity, specificity, PPD, NPD and diagnostic accuracy rates were 92.5%, 87.2%, 96.5%, 75.5% and 91.4%, respectively. RON values of Milan System categories are; ND; 50%, NN; 8.3%, AUS; 77.8%, RH; 100%, SUMP; 92.8%, MS; 66.6% and MN; While it was 100%, ROM values were calculated as 13.3%, 8.3%, 33.3%, 5.4%, 35.7%, 66.6% and 100% in the same order. Our sensitivity, specificity, PPD, NPD and diagnostic accuracy rates were 99.3%, 81%, 94.4%, 97.1% and 95%, respectively.

CONCLUSION

In our series, when we revised the cytological evaluation of salivary gland mass lesions on the basis of the Milan System, we saw that our cytological diagnoses, especially ROM, RON, sensitivity, NPD and diagnostic accuracy rates, improved, and we determined that these values became within or close to the limits recommended in the literature. In conclusion, the use of the Milan System in the evaluation of salivary gland mass lesions by aspiration cytology provides a significant improvement in the correlation with histological diagnosis, terminology standardization and clinical prediction.

Key words: *Salivary gland, neoplasm, aspiration cytology, System of Milan, histological correlation.*

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMALAR	VIII
TABLO DİZİNİ	X
RESİM DİZİNİ	XII
GRAFİK DİZİNİ.....	XIV
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tükürük Bezi Embriyolojisi	3
2.2. Tükürük Bezi Anatomisi	3
2.3. Tükürük Bezi Histolojisi	4
2.4. Tükürük Bezi Hastalıkları	6
2.4.1. Tükürük Bezinin Neoplastik Olmayan Hastalıkları	8
2.4.2. Tükürük Bezinin Neoplastik Hastalıkları	12
2.4.2.1.Tükürük Bezinin Benign Tümörleri	12
2.4.2.2.Tükürük Bezinin Malign Tümörleri	18
2.4.2.3.Tükürük Bezinin Benign Yumuşak Doku Lezyonları	28
2.5. Tükürük Bezi Hastalıklarında Tanı Yöntemleri	30
2.6.Tükürük Bezi Sitolojilerinde Milan Raporlama Sistemi	32
3. MATERYAL-METOT.....	39
4. BULGULAR	41
5.RESİMLER	61
6. TARTIŞMA	75

7. SONUÇLAR	108
KAYNAKÇA	113



KISALTMALAR

AdenoCa-NOS	: Başka türlü sınıflandırılmayan Adenokarsinoma
AHK	: Asinik Hücreli Karsinoma
AJCC	: Amerikan Kanser Ortak Komitesi
AKK	: Adenoid Kistik Karsinoma
AT	: Arşiv Tanıları
AUS	: Önemi Belirsiz Atipi
BHA	: Bazal Hücreli Adenoma
BHAK	: Bazal Hücreli Adenokarsinoma
BN	: Benign Neoplazi
BT/CT	: Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EMZL	: Ekstranodal Marjinal Zon Lenfoma
FDHS	: Folliküler Dendritik Hücreli Sarkoma
FISH	: Floresan in situ Hibridizasyon
GLA	: Granülomatöz Lenfadenit
GSA	: Granülomatöz Sialoadenit
HL	: Hodgkin Lenfoma
H&E	: Hematoksilen Eozin
İİA	: İnce İğne Aspirasyon
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsi
İİAS	: İnce İğne Aspirasyon Sitoloji
KA	: Kanaliküler Adenoma
KSA	: Kronik Nonspesifik Sialoadenit
LEK	: Lenfoepitelial Kist
LESA	: Lenfoepitelial Sialoadenit
LMN	: Lenfoid Malign Neoplazi
MASK	: Meme Analogu Sekretuar Karsinom
MEK,DD	: Mukoepidermoid Karsinoma, Düşük Dereceli
MEK,YD	: Mukoepidermoid Karsinoma, Yüksek Dereceli
MetMN	: Metastatik Malign Neoplazi
MGG	: May Grünwald Giemsa

MMT	: Malign Mikst Tümör
MN	: Malign Neoplazi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Milan Sistemi
MSRSGC	: Tükürük Bezi Sitopatolojisini Raporlamak için Milano Sistemi
MŞ	: Malignite Şüphesi
ND	: Non Diagnostik
NSM	: Nekrotizan Siyalometaplazi
NHL	: Non Hodgkin Lenfoma
NGS	: Yeni Nesil Dizileme
NN	: Non Neoplastik
NPD	: Negatif Prediktif Değer
NTB	: Normal Tükürük Bezi
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
PA	: Pleomorfik Adenoma
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RDHG	: Reperatif Dev Hücreli Granüloma
REAL	: Revize Avrupa-Amerika Sınıflandırması
RHK	: Renal Hücreli Karsinoma
RİP	: Reaktif İnflamatuar Patoloji
ROM	: Malignite Riski
RON	: Neoplazi Riski
ROSE	: Yerde Hızlı Sitolojik Değerlendirme
SBN	: Sellüler Benign Neoplazm
SHK	: Skuamöz Hücreli Karsinoma
SMTBN	: Sınıflandırılmayan Malign Tükürük Bezi Neoplazmı
SPA	: Sklerozan Polikistik Adenoma
SUMP	: Belirsiz Malign Potansiyele Sahip Tükürük Bezi Neoplazmı
ŞA	: Şüpheli Atipi
TBDK	: Tükürük Bezi Duktus Karsinomu
USG	: Ultrasonografi
WT	: Warthin Tümörü

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Benign ve Malign Tükürük Bezi Tümörlerinin İnsidansı ve Lokasyonu ⁷	7
Tablo 2. Tükürük Bezi Tümörlerinin DSÖ 2017'ye göre Sınıflaması ⁸	7
Tablo 3. Tükürük Bezi Sitopatolojisi Raporlamak için Milano Sistemi: tanı kategorileri, tanımlar ve açıklayıcı notlar ²	34
Tablo 4. Altın standart testi	40
Tablo 5. Olgularımızın cinsiyet dağılımı ve ortalama yaş değerleri	41
Tablo 6. Olgularımızın kategorize edilmiş yaş gruplarına dağılımı	41
Tablo 7. Olgularımızın tükürük bezi lokasyonlarına dağılımı	42
Tablo 8. Olgularımızın arşiv sitolojik tanılarına göre dağılımı	42
Tablo 9. Olgularımızın Milan Sistemi tanılarına göre dağılımı	43
Tablo 10. Histopatolojik tanı kategorilerine göre benign neoplazi grubundaki olgularımızın tümör tiplerine dağılımı	43
Tablo 11. Histopatolojik tanı kategorilerine göre malign neoplazi grubundaki olgularımızın tümör tiplerine dağılımı	44
Tablo 12. Histopatolojik tanı kategorilerine göre nonneoplastik grubundaki olgularımızın tümör tiplerine dağılımı	45
Tablo 13. Arşiv ve Milan Sistemi sitolojik tanı ile histopatolojik tanı kategorileri ortalama yaşları	46
Tablo 14. Arşiv sitolojik tanı kategorilerinin klinik parametreler ile ilişkisi	46
Tablo 15. Milan Sistemi tanı kategorilerinin klinik parametreler ile ilişkisi	47
Tablo 16. Histopatolojik tanı kategorilerinin klinik parametreler ile ilişkisi	48
Tablo 17. Sitolojik tanı kategorilerinin sadeleştirilmesi ve gruplandırılması sonrası olguların dağılımı	48
Tablo 18. Sitolojik-histopatolojik tanı korelasyon analizi	51
Tablo 19. Arşiv ve Milan Sistemi sitolojik tanı korelasyon analizi	54
Tablo 20. Arşiv sitolojik tanı kategorilerimizin RON (risk of neoplasia) ve ROM (risk of malignancy) oranları ve MS'de önerilen ROM oranları ile karşılaştırması	55
Tablo 21. Milan Sistemi sitolojik tanı kategorilerimizin RON (risk of neoplasia) ve ROM (risk of malignancy) oranları ve MS'de önerilen ROM oranları ile karşılaştırması	56
Tablo 22. Arşiv ve Milan Sistemi sitolojik tanılarımızın neoplazi için sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve tanısal doğruluk oranları	58

Tablo 23. Arşiv ve Milan Sistemi sitolojik tanılarımızın malignite için sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve tanısal doğruluk oranları	58
Tablo 24. Arşiv ve Milan Sistemi sitolojik tanılarına karşılık gelen olguların dağılımı.....	59
Tablo 25. Tükürük Bezi Tümörlerinin İmmünokimyasal ve Moleküler Profilleri ³⁶	83
Tablo 26. Çalışmamızda Arşiv ve Milan Sistemi'ne göre farklı kategorilere alınan olguların histopatolojik tanılarına göre dağılımı	87
Tablo 27. Literatürde Bildirilmiş ROM Oranları	88
Tablo 28. Literatürde Bildirilmiş RON Oranları.....	102
Tablo 29. Neoplazmları neoplastik olmayan lezyonlardan ayırt etmede Milan Sistemi temelli çalışmaların tanısal doğruluk, sensitivite, spesifite, PPD ve NPD oranları	105
Tablo 30. Malign neoplazmları diğer lezyonlardan ayırt etmede Milan Sistemi temelli çalışmaların tanısal doğruluk, sensitivite, spesifite, PPD ve NPD oranları	106

RESİM DİZİNİ

Resim 1. KSA olgusunun ND kategoride değerlendirilen preparatları.....	61
Resim 2. Onkositik lipoadenoma olgusunun ND kategoride değerlendirilen preparatları	61
Resim 3. Adenokarsinoma-NOS olgusunun ND kategoride değerlendirilen preparatları	61
Resim 4. SHK olgusunun ND kategoride değerlendirilen preparatları.....	62
Resim 5. Lenfoepitelyal kist olgusunun NN kategoride değerlendirilen preparatları.....	62
Resim 6. KSA olgusunun NN kategoride değerlendirilen preparatları.....	62
Resim 7. GSA olgusunun NN kategoride değerlendirilen preparatları.....	63
Resim 8. GSA olgusunun NN kategoride değerlendirilen preparatları	63
Resim 9. Nekrotizan SM olgusunun NN kategoride değerlendirilen preparatları	63
Resim 10. NHL olgusunun NN kategoride değerlendirilen preparatları.....	64
Resim 11. LESA olgusunun AUS kategorisinde değerlendirilen preparatları.....	64
Resim 12. LESA olgusunun AUS kategorisinde değerlendirilen preparatları.....	64
Resim 13. GSA olgusunun AUS kategorisinde değerlendirilen preparatları.....	65
Resim 14. Warthin Tümörü olgusunun AUS kategorisinde değerlendirilen preparatları.....	65
Resim 15. Warthin Tümörü olgusunun AUS kategorisinde değerlendirilen preparatları.....	65
Resim 16. MEK-düşük dereceli olgusunun AUS kategorisinde değerlendirilen preparatları .	66
Resim 17. Ekstranodal MZL olgusunun AUS kategorisinde değerlendirilen preparatları	66
Resim 18. AKK olgusunun AUS kategorisinde değerlendirilen preparatları	66
Resim 19. SMTBN olgusunun AUS kategorisinde değerlendirilen preparatları	67
Resim 20. SHK olgusunun AUS kategorisinde değerlendirilen preparatları.....	67
Resim 21. Hodgkin Lenfoma olgusunun AUS kategorisinde değerlendirilen preparatları	67
Resim 22. BHA olgusunun BN kategorisinde değerlendirilen preparatları.....	68
Resim 23. Kanaliküler Adenoma olgusunun BN kategorisinde değerlendirilen preparatları..	68
Resim 24. Sellüler PA olgusunun BN kategorisinde değerlendirilen preparatları.....	68
Resim 25. Warthin Tümörü olgusunun BN kategorisinde değerlendirilen preparatları	69
Resim 26. MEK olgusunun BN kategorisinde değerlendirilen preparatları	69
Resim 27. AHK olgusunun BN kategorisinde değerlendirilen preparatları.....	69
Resim 28. SHK olgusunun BN kategorisinde değerlendirilen preparatları	70
Resim 29. RDHG olgusunun SUMP kategorisinde değerlendirilen preparatları.....	70
Resim 30. PA olgusunun SUMP kategorisinde değerlendirilen preparatları.....	70
Resim 31. Sellüler PA olgusunun SUMP kategorisinde değerlendirilen preparatları	71

Resim 32. Miyoepiteliyoma olgusunun SUMP kategorisinde değerlendirilen preparatları	71
Resim 33. AKK olgusunun SUMP kategorisinde değerlendirilen preparatları	71
Resim 34. SMTBN olgusunun SUMP kategorisinde değerlendirilen preparatları	72
Resim 35. SHK olgusunun SUMP kategorisinde değerlendirilen preparatları	72
Resim 36. SMTBN olgusunun Malignite şüphesi kategorisinde değerlendirilen preparatları.	72
Resim 37. MEK, yüksek dereceli olgusunun Malign kategorisinde değerlendirilen preparatları	73
Resim 38. AHK olgusunun Malign kategorisinde değerlendirilen preparatları.....	73
Resim 39. TBDK olgusunun Malign kategorisinde değerlendirilen preparatları	73
Resim 40. MMT olgusunun Malign kategorisinde değerlendirilen preparatları.....	74
Resim 41. Rezeksiyon camlarına ulaşamayan SHK olgusunun Malign kategorisinde değerlendirilen preparatları	74
Resim 42. Rezeksiyon camlarına ulaşamayan RHK metastazı olgusunun Malign kategorisinde değerlendirilen preparatları.....	74

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1. Arşiv sitolojik tanı-histopatolojik tanı korelasyonu.....	52
Grafik 2. Gruplandırılmış arşiv sitolojik tanı-histopatolojik tanı korelasyonu	52
Grafik 3. Milan Sistemi sitolojik tanı-histopatolojik tanı korelasyonu	53
Grafik 4. Gruplandırılmış Milan Sistemi sitolojik tanı-histopatolojik tanı korelasyonu	53
Grafik 5. Arşiv-Milan Sistemi sitolojik tanı korelasyonu	55
Grafik 6. Arşiv ve Milan Sistemi sitolojik tanı kategorileri RON oranları karşılaştırması	56
Grafik 7. Arşiv ve Milan Sistemi sitolojik tanı kategorileri ROM oranları karşılaştırması.....	57



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tükürük bezi tümörlerinin yaklaşık %80'i parotiste ortaya çıktığı ve yaklaşık %80'i iyi huylu olduğu için, ilk tanı stratejisi, tümör ile kistler, enflamatuvar süreçler ve lenf düğümü hiperplazisi gibi diğer iyi huylu durumlar arasında ayırıcı tanıyı kapsamalıdır. Kötü huylu bir lezyondan şüphelenildiğinde mutlaka patolojik tanı gereklidir ¹.

İİAS ucuzdur, uygulaması basittir ve uygun ellerde oldukça doğru sonuç verir ve morbidite çok düşüktür. İİAS, şüphelenilen patolojik tanının terapötik stratejiyi değiştireceği vakalarda özel bir role sahip olmaktadır. Otoimmün T hücre hastalığı olanlarda, tüberküloz, lenfoma veya büyümüş bir lenf nodu gibi bir tükürük bezi tümörü şüphesi olmadığı durumlarda şiddetle tavsiye edilir. İnflamatuvar tümörlerin ve iyi huylu kistlerin tükürük bezi büyümesinin başlıca nedenlerini oluşturduğu çocukluk çağında özellikle submandibular bezde İİAS önerilmektedir. Kötü huylu tümörlerin iyi huylu tümörlere oranı, bu kanserler normalde doğası gereği yavaş olmalarına rağmen yetişkinlerdekinden daha yüksektir. İyi huylu bir tümörle karıştırılırsa ve tümör yetersiz eksize edilirse, fasiyal siniri risk altına sokacak şekilde daha ileri cerrahi gerekebilir veya adjuvan RT düşünülebilir ¹.

İnce iğne aspirasyonu (İİA), tükürük bezi lezyonlarının tedavisinde etkili bir birinci basamak tanı testi olarak geniş çapta kabul görmüş durumdadır. Neoplastik ve neoplastik olmayan tükürük bezi lezyonlarını ayırt edebilir. Bir neoplazm durumunda, İİA birçok yaygın iyi huylu tümörü teşhis edebilir. Çoğu durumda, İİA ayrıca düşük ve yüksek dereceli karsinomları ayırt edebilmektedir. Neoplastik tükürük bezi lezyonları genellikle cerrahi olarak tedavi edilirken neoplastik olmayanlar genellikle cerrahi müdahale olmaksızın konservatif tedavi edilmektedir. Bir karsinomun düşük veya yüksek dereceli olup olmadığını bilmek, parotis tümörleri durumunda fasiyal sinirin korunmasına ilişkin kararlar ve boyun diseksiyonu endikasyonları dahil olmak üzere cerrahinin kapsamını belirlemektedir. Pleomorfik adenom (PA) ve Warthin tümörü (WT) gibi iyi huylu neoplazmaların bir alt kümesinde, spesifik İİA tanısı, hastanın isteklerine ve sağlık durumuna bağlı olarak tümörün cerrahi olmayan bir şekilde klinik takip ve görüntüleme yoluyla yönetilmesi seçeneğine izin vermektedir. Tükürük bezi kitlesi için İİA öncesi malignite riski (ROM), boyutuna ve konumuna bağlı olarak değişmektedir. Tükürük bezi İİA testi performansı İİA'yı gerçekleştiren operatörün teknik deneyimi, sitolojik preparatların kalitesi, değerlendiren sitopatoloğun deneyimi, lezyonun morfolojik heterojenliği ve kistik bir bileşen içermesi dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlı olarak bir dizi hassasiyet ve özgüllük gösterir. Tükürük bezi İİA'sının çoğu seride bildirilen

genel sensitivitesi %86 ila %100 arasında değişirken spesifitesi %90 ila %100 arasındadır. Yanlış negatif ve yanlış pozitif tanılar nadir gözlenir. Neoplastik tükürük bezi lezyonlarını neoplastik olmayan tükürük bezi lezyonlarından ayırma sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %79-100 ve %71-100 iken, İİA'nın tükürük bezi lezyonlarını benign ve malign olarak ayırt etmedeki doğruluğu %81 ila %100 arasında değişir. Tersine, tükürük bezi İİA'sının doğruluğu, bir neoplazmayı spesifik olarak alt tiplendirmek için kullanıldığında, %48 ila %94 arasında değişen daha geniş bir aralık göstermektedir. Tükürük bezi İİA'sının raporlanması için bir sınıflandırma sisteminin oluşturulması, tükürük bezi İİA'sının genel etkinliğinin iyileştirilmesine yönelik önemli bir adımı temsil eder. Böylece hasta bakımının iyileştirilmesine yol açar. Tükürük bezi sitoloji örnekleri için bir raporlama sistemi deneyimli sağlık profesyonellerinden oluşan uluslararası bir konsensus tarafından geliştirilmiştir ve Tükürük Bezi Sitopatolojisini Raporlamak için Milano Sistemi (MSRSGC) olarak belirlenmiştir. MSRSGC'nin amacı, genel hasta bakımını iyileştirmek için klinisyenler ve kurumlar arasında daha iyi iletişimi sağlamaktır. MSRSGC'de bir "Neoplastik Olmayan" kategorisi ile "Benign" ve "Belirsiz Malign Potansiyele Sahip Tükürük Bezi Neoplazmı (SUMP)" olarak ikiye ayrılan bir "Neoplazma" kategorisi dahil olmak üzere 1-Non-Diagnostik(ND), 2-Non-Neoplastik(NN), 3-Önemi Belirsiz Atipi(AUS), 4-Neoplazm, 5-Malignite Şüphesi(MŞ) ve 6-Malign (MN) şeklinde altı teşhis kategorisi bulunmaktadır. Milan sistemi tanı kategorilerini malignite riski (ROM) ve klinik yönetim stratejileri ile ilişkilendiren, literatürden türetilen kanıta dayalı bir sistemdir².

Çalışmamızda, arşivimizde yer alan tükürük bezi aspirasyonu yapılmış ve cerrahi rezeksiyona gitmiş olgulara ait aspirasyon yaymaları ve histolojik kesitler çalışma kapsamında değerlendirmeye alındı. Yaymalar Milan Sistemi'ne göre yeniden değerlendirildi. Eski sitolojik tanıların kategorizasyonu Milan Sistemi ile karşılaştırma yapabilmek için orijinal tanıyı değiştirmeden uygun şekilde revize edildi ve her iki sisteme göre sitolojik tanımlar karşılaştırıldı. Her iki sistemin sitolojik tanımları, histopatolojik tanımlar ile de karşılaştırıldı. Herbir tanı kategorisinde malignite risk oranı (ROM), neoplazi risk oranı (RON), tanısal doğruluk, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) hesaplanarak tükürük bezi lezyonlarının klinik yönetiminin iyileştirilmesine ve literatüre katkı sağlamak amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Tükürük bezleri bilateral kapsüllü major bezler (parotis, submandibular ve sublingual) ve üst solunum-sindirim sisteminin submukozasında dağılmış olarak bulunan kapsülsüz minör tükürük bezleri olmak üzere iki gruba ayrılır³. Tükürük bezlerinin birincil işlevi, üst solunum-sindirim sisteminin mukozasını nemlendirmektir. İnsanlarda bu işlev, çok sayıda minör tükürük bezinin sürekli ekzokrin salgısıyla yerine getirilir⁴.

2.1. Tükürük Bezi Embriyolojisi

2.1.1.Parotis bezi: Embriyolojik yaşam sırasında parotis, üç ana bezin ilk ortaya çıkanıdır ve altıncı haftada oluşur. Maksiller çıkıntı ve mandibular ark arasındaki açıda primitif oral epitelden bir epitel tomurcuğu olarak ektodermden türemiştir. Yedinci haftada primitif bez dorsal ve lateral yönde hareket ederek preauriküler bölgeye yerleşir. Fasiyal sinir gelişimi bezi yaklaşık onuncu haftada yüzeysel ve derin kısımlara ayırır. Üçüncü ayda ise bez nihai organizasyon modeline ulaşmıştır⁴.

2.1.2.Submandibular bez: Submandibular bez primordia 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 düğümü oluşumu gözlenmez⁴.

2.1.3.Sublingual bez: Sublingual bezler, üç ana tükürük bezinin sonuncusudur. 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 bezinkine benzer olup endodermal türevlidir⁴.

2.2. Tükürük Bezi Anatomisi

2.2.1. Parotis bezi: Parotis bezi üç ana tükürük bezinin en büyüğüdür. 14 ila 28 gram ağırlığındadır. Bez ince, düzensiz bir kapsülle çevrili olup fasiyal sinir tarafından iki kısıma ayrılır. Parotis alt fasiyal sinirin arkasında, maksiller dalda, dış kulağın altında ve önünde yer alır. Ön sınırı masseter kası olan çöküntü içinde bir fibroadipöz kapsül içindedir. Üst sınırı zigomatik ark, arka sınırı tragus ve alt sınırı sternokleidomastoid kasın ön kısmıdır. Tüm ekzokrin bezler gibi, parotis bezi de boşaltım kanalları yoluyla bezin ön kısmında yer alan ana

kanala (Stenon kanalı) bağlanan çok sayıda tübüloasiner üniteden oluşmuştur. Kanlanma eksternal karotid arter dallarından sağlanır. Venleri v.jugularis eksternanın kollarıdır ve lenfatikler yüzeyel ve derin servikal lenf düğümlerini birleştirir. İnnervasyon sempatik ve aurikülotemporal sinirlerle sağlanır⁴.

2.2.2. Submandibular bez: Submandibular bez prizma şeklindeki osteofibröz bir boşluk olan submandibular üçgenin içinde bulunur. Yaklaşık 7 ila 8 gram ağırlığındadır. Diğer büyük 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. Sekretomotor sinirler, fasiyal sinirin kranial parasempatik dalından gelen liflerdir ve vazomotor sinirler superior servikal gangliondan türemiştir. Lenf düğümleri, mandibula ile submandibular bez arasındaki boşluklarda bir sıra halinde düzenlenir ve anterior, medial ve posterior şeklinde gruplanır⁴.

2.2.3. 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. İnnervasyon, submandibular bezinkine benzerdir⁴.

2.3. Tükürük Bezi Histolojisi

Tükürük işlevsel birimi (salivon), asinüs ve duktus sisteminden oluşur. Asini seröz, muköz veya mikst olabilir ve de bileşimleri majör tükürük bezlerini ayırt etmek için kullanılabilir⁵.

Seröz asini, farklı bir bazal membran ile çevrili armut biçimli epitel hücre gruplarından oluşmaktadır. Epitel hücreleri, bazofilik [Periyodik asit-Schiff (PAS)-pozitif] zimojen granülleri ile dolu bir bazal nükleusa ve yoğun bir sitoplazmaya sahiptir. Salgı döngüsünün farklı aşamalarına bağlı olarak sayıları değişmektedir. Zimojen granüllerinde bulunan primer enzim, nişastayı daha küçük suda çözünür karbonhidratlara bölen amilaz veya pityalin enzimidir. Bununla birlikte, bu granüllerde aglütinin, prolinden zengin proteinler ve histatinler dahil olmak üzere başka proteinler de bulunmaktadır. Spesifik olmayan antibakteriyel

lizozim, laktoferrin, tripsin ve kimotripsin benzeri proteazlar, lisil endopeptidaz ve histidin peptidaz gibi diğer enzimler de asiner hücrelerin sitoplazmasında tespit edilmiştir. Asinüsler, ışık mikroskobu ile nadiren görülebilen, salgıların interkalasyonlu duktuslara aktığı merkezi bir lümene sahiptir. Ultrastrüktürel olarak, asiner hücreler bol miktarda endoplazmik retikulum, golgi vezikülleri, mitokondri ve salgı granüllerine sahiptir. Apikal kutupta, sekretuar hücreler bir adheziv bölge ile birleştirilirken, bazal taraf desmozomlar tarafından birleştirilir. Birleşim yerleri arasında, asiner lümen ile devam eden sekretuar kapillerler sanal boşluklar oluşturur. Kapiller lümene çok sayıda mikrovillus çıkıntı yapmaktadır. Boşaltım asinusun dış yüzeyi ile bazal membran arasında yer alan miyoepitelial hücrelerin kasılmasıyla desteklenmektedir. Müköz asiniler seröz tipten daha büyüktür ve düzensiz bir yapıya sahiptir. Sekretuar hücreler, berrak mukus maddesiyle dolu bol miktarda sitoplazmaya sahiptir. Farklı konsantrasyonlarda asit sialomusinler (alcianblue ve musikarmin-pozitif) ve nötral sialomusinler (PAS pozitif) içerirler. Bu sialomusinlerin özellikleri ayrıca submandibular ve sublingual bezler arasında farklılık göstermektedir. Mikst asini tipik olarak submandibular bezde bulunur. Bu yapılar, interkalasyonlu duktusun yakınında mukus hücrelerinin konsantrasyonu ile karakterize edilir ve hilal şeklinde bir seröz hücre formasyonu ile sınırlanır. Mikst asinüslerde seröz hücreler, mukus hücrelerinde biriken salgı miktarına göre az ya da çok belirgin olurlar⁴.

Özel bir kanal sistemi, tükürüğü bezden ağız boşluğuna taşımakla beraber su ve elektrolit konsantrasyonunu değiştirir. İlk iki segment, interkalasyonlu ve strialı kanal intralobülerdir. Metabolik aktivitelerinden dolayı sekretuar kanallar olarak da bilinmektedirler. Diğer bölümler interlobülerdir ve boşaltım (ekskretör) duktusları olarak adlandırılır. İnterkalasyonlu duktus, asinüs ile doğrudan temas halinde olup tek bir küboidal epitel tabakası ve düzensiz bir miyoepitelial hücre tabakası ile döşelidir. Epitel hücreleri, sekretuar ve duktal hücreler arasında progresif bir transformasyon ve yüksek bir sitoplazmik laktoferrin ve lizozim içeriği gösterir. İnterkalar duktusların uzunlukları, üç major bezde değişkendir. Parotis bezinde kanallar nispeten uzun olduğundan histolojik kesitlerde kolayca tanınmaktadır. Buna karşılık, submandibuler bezde kısayırlar ve sublingual bezde de neredeyse hiç görülmezler. Farklılaşmamış hücreler, interkalasyonlu ve strialı duktusların bazal tarafında bulunur. Bu hücreler, immünohistokimyasal boyamada sitokeratinler 5-6, 13, 16 ve p63 için pozitifdir. Strialı kanallar rutin kesitlerde, özellikle göreceli olarak daha uzun oldukları submandibuler glandda belirgindir. Epiteli basit kolumnardır. Bazal tarafta, derin hücre zarı invajinasyonları ve mitokondrilerin neden olduğu karakteristik paralel çizgiler

bulunur. Bu yapı, su ve elektrolitlerin taşınmasında görev alan epitel üzerinde özel bir yüzeyi temsil eder. Çok sayıda mitokondri, kanalın güçlü eozinofilisi ile ilişkilidir. Adenozin trifosfataz (ATPase), süksinat dehidrojenaz ve karbonik anhidraz gibi çeşitli enzimler, strialı kanalların sitoplazmasında bulunur ve onlara tükürükte bulunan bazı elementleri konsantre etme yeteneğine sahip metabolik bir enerji sistemi sağlar. Strialı duktuslar, septal bağ dokusunda bulunan interlobüler duktuslarla bağlanır. Bu kanallar, seyrek goblet hücreleri içeren kolumnar psödostratifiye bir epitel ile döşelidir. Ana duktusa katılmadan önce giderek büyürler. İnterlobüler kanalların ana işlevi tükürüğü taşımaktır, ancak rejenerasyondaki rolleri, varsayımsal farklılaşmamış pluripotansiyel hücreler aracılığıyla olduğu belirtilmiştir. Teorik olarak, bu hücreler embriyonik gelişimde olduğu gibi aynı hücresel çizgileri takip edebilir ve belki de bu kanallarda daha sık görülen tükürük bezlerinin metaplastik ve neoplastik değişimlerinde rol oynarlar. Ana kanal, kalın bir eksternal fibröz kollajen tabakası (dermal kollajene benzer) ve elastik lif demetlerinden oluşur. Epitel yalancı çok katlı kolumnardır ve muköz membrandaki açıklığın yakınında yassı ve çok katlı hale gelir⁴.

Parotis tamamen seröz bir bezken submandibular bez mikst, seröz baskın; sublingual bez ise mikst, müköz baskındır. Parotis parankimi bol miktarda matür yağ dokusu içerirken submandibuler bezde daha az matür yağ doku bulunur⁵.

Submandibular bezin baskın seröz hücreleri (yaklaşık %90) genellikle müsinöz asiner hücrelerin çevresinde hilal şeklinde başlıklar halinde düzenlenmiştir. Minör tükürük bezleri müköz, mikst veya seröz olabilir⁶.

2.4. Tükürük Bezi Hastalıkları

Tükürük bezi hastalıkları sıklıkla bir veya birden fazla tükürük bezinin şişmesi ile ortaya çıkar. Bunun nedeni konjenital bir malformasyon, akut veya kronik inflamatuvar hastalık, benign veya malign neoplazmdan herhangi biri olabilir. Ayırıcı tanıda hastanın yaşı ve cinsiyeti önemlidir. Yenidoğanda ve küçük çocuklarda parotis bezi neoplazileri hemen hemen her zaman hemanjiyom, lenfanjiyom ya da nadiren konjenital kanal ektazileridir. Okul çağı çocuklarında viral enfeksiyonlar daha sıktır. Benign tümörler sıklıkla üçüncü ve dördüncü dekatta görülmekle birlikte her yaşta ortaya çıkabilir. Malign tümörler 45 yaş üstü hastalarda daha sıktır. Ancak nadiren daha genç yaşlarda da ortaya çıkmaktadır⁷.

Tükürük bezi tümörleri tüm baş ve boyun tümörlerinin yaklaşık %6'sını oluşturur². Tümörlerin çoğu parotis bezi yerleşimlidir ve iyi huyludur. Submandibuler tümörlerin

yaklaşık %50'si maligndir. Aksi ispatlanana kadar sublingual tümörler malign kabul edilir. Benign ve malign tükürük bezi tümörlerinin insidansı ve lokasyonu Tablo 1’de gösterilmiştir. İyi huylu parotis tümörlerinin yaklaşık %75'ini Pleomorfik Adenomlar oluşturur. İkinci sıklıkta %20 oranıyla Warthin Tümörü bulunur. Geri kalan benign tümörler nadir görülür. Pleomorfik adenomlar zamanla oldukça agresif malign tümörler haline gelebildiği için cerrahi olarak çıkarılmalıdır ⁷.

Malign tümörler heterojen bir grup oluşturur ve en sık görülenleri mukoepidermoid karsinom, adenoid kistik karsinom ve asinik hücreli karsinomdur. Tükürük bezi malign tümörleri epitelial, nonepitelial ve metastatik olarak sınıflandırılmıştır. Epitelial tümörler de düşük, orta ve yüksek dereceli maligniteler olarak ayrılmıştır ⁷. Tükürük bezi tümörlerinin DSÖ’ye göre sınıflaması Tablo 2 ‘de sunulmuştur.

Tablo 1. Benign ve Malign Tükürük Bezi Tümörlerinin İnsidansı ve Lokasyonu ⁷

	İnsidans (%)	Benign (%)	Malign (%)
Parotis bezi	80	80	20
Submandibuler bez	10	50	50
Sublingual bez	1	10	90
Diğer tükürük bezleri	9	55	45

Tablo 2. Tükürük Bezi Tümörlerinin DSÖ 2017’ye göre Sınıflaması ⁸

MALİGN TÜMÖRLER Mukoepidermoid karsinom Adenoid kistik karsinom Asinik hücreli karsinom Polimorföz adenokarsinom Berrak hücreli karsinom Bazal hücreli adenokarsinom İntraduktal karsinom Adenokarsinoma, NOS Tükürük bezi duktus karsinomu Miyoeptelial karsinom Epitelial-miyoeptelial karsinom Karsinoma ex pleomorfik adenom Sekretuar karsinom Sebaseöz adenokarsinom Karsinosarkom Az differansiye karsinom -Andifferansiye karsinom -Büyük hücreli NEK -Küçük hücreli NEK Lenfoepitelial karsinom Skuamöz hücreli karsinom Onkositik karsinom Belirsiz malign potansiyelli sialoblastom	BENİGN TÜMÖRLER Pleomorfik adenoma Miyoeptelyoma Bazal hücre adenomu Warthin tümörü Onkositom Lenfadenoma Kistadenoma Sialadenoma papilliferum Duktal papillom Sebaseöz adenom Kanaliküler adenom ve diğer duktal adenomlar	NEOPLASTİK OLMAYAN EPİTEL LEZYONLARI Sklerozan polikistik adenozis Nodüler onkositik hiperplazi Lenfoepitelial sialoadenit İnterkalated duktus hiperplazisi BENİGN YUMUŞAK DOKU LEZYONLARI Hemanjiyoma Lipom/sialolipom Nodüler fasiit HEMATOLENFOİD TÜMÖRLER Ekstranodal marjinal zon lenfoma-mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT lenfoma)
--	---	---

2.4.1. Tükürük Bezinin Neoplastik Olmayan Hastalıkları

2.4.1.1. Sialolitiazis: Duktal taşların ortalama %80 ila %90'ı submandibular glandda meydana gelir. Bunların %85'i submandibular (Wharton) kanalda yer alır. Bu taşların yaklaşık %20'sinin multiple olduğu düşünülmektedir. Parotis bezinde yüzde 10 ila %20 oranında meydana gelirken sublingual taşlar nadirdir ve vakaların %1 ila %7'sinde bulunur. Taşlar kanalları tıkayarak kronik sialoadenite neden olabilir ⁷.

2.4.1.2. Tükürük Bezinin Otoimmün Hastalığı: Sjögren sendromu, ekzokrin bezlerin sistemik bir otoimmün bozukluğu olup tek başına veya çeşitli bağ dokusu hastalıklarının (romatoid artrit gibi) herhangi biri ile birlikte ortaya çıkabilir. Erişkin formu 40 ila 60 yaşları arasında sık görülür. Hastaların %90 ila %95'i kadındır. Bazen tekrarlayan enfeksiyon nedeniyle parotidektomi yapılması gerekebilir. Sjögren sendromlu hastalarda lenfoma gelişme riski yüksek bulunmuştur ⁷.

2.4.1.3. Akut Süpüratif Sialoadenitis: Tükürük bezinin bakteriyel iltihabı tipik olarak bir majör tükürük bezini, en yaygın olarak da parotis bezini etkiler. İmmüsuprese, hastanede yatan veya post-op hastalarda yaygındır. Oral kaviteden retrograd bakteriyel kontaminasyonun tetikleyici olduğu düşünülür. Dehidratasyon veya azalmış oral alım nedeni tükürük akışının durması, bez parankimine bakteri göçüne neden olur. Akut sialoadenit için predispozan faktörler ayrıca diabetes mellitus, hipotiroidizm, böbrek yetmezliği ve Sjögren sendromunu da içine alır. Antikolinerjik ilaç kullanımı da tükürük akışını azaltabilir. Sialolitiazis ve kanal darlıkları tükürük akışını bozarak hastayı akut enfeksiyona yatkın hale getirebilirken daha yaygın olarak kronik veya tekrarlayan enfeksiyonlara yol açmaktadır. Akut sialoadenitin en yaygın bakteriyel nedeni %50 ila %90 oranıyla Staphylococcus aureus'tur. Streptokok türleri ve Haemophilus influenzae da yaygın nedenler arasındadır ⁹.

2.4.1.4. Kronik Sialoadenitis (KSA): Kronik sialoadenit azalmış tükürük akışı ve tükürük stazına bağlı tekrarlayan ağrı ve inflamasyon atakları ile karakterize olup en sık parotis bezini etkiler. İlk tetikleyici faktörün, taşlar, striktürler, skarlar, yabancı cisimler veya bir tümör kompresyonunun neden olduğu tükürük kanalı tıkanıklığına bağlı olduğu düşünülür. Tekrarlayan enflamatuvar reaksiyonlar, fibröz replasman ve sialektaziyle progresif asiner yıkıma neden olmaktadır. Şiddetli vakalarda, bezin çıkarılması güvenli ve etkili yoldur ⁹.

2.4.1.5. Sklerozan Polikistik Adenoma (SPA): Sklerozan polikistik adenoma sklerozan polikistik adenozis için daha uygun isimdir. SPA, orijinal olarak meme fibrokistik değişikliklerine benzer olarak yorumlanan olağandışı histolojik bulguların birarada olduğu nadir görülen bir tükürük bezi lezyonudur. SPA'daki histolojik bulgular, değişken oranlarda

fibrozis, kistik değişiklikler, apokrin metaplazi ve duktuslar, asinüsler ve miyoepitelial hücrelerin proliferasyonlarını içermektedir. Olağandışı karışık histolojisi nedeniyle SPA, reaktif durumlardan benign ve hatta malign neoplazmlara kadar değişen çeşitli lezyonlarla karıştırılabilmektedir¹⁰. Sklerozan polikistik adenom (SPA), başlangıçta meme fibrokistik değişikliklerine benzer olduğu düşünölen sklerozan polikistik adenozis olarak ilk kez 1996 yılında ayrı bir antite olarak tanımlanan bir tükörük bezi neoplazmı idi^{8,11}. SPA'nın neoplastik olmayan bir lezyon olduğu kavramı ise adenozis terminolojisi ile birlikte 20 yılı aşkın bir süre devam etmiştir ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tükörük bezi tümörlerinin en son sınıflandırmasına dahil edilmiştir⁸. Ancak artık SPA'nın bir neoplazm olduğunu ve en iyi şekilde adenom olarak kabul edildiğini gösteren önemli kanıtlar bulunmaktadır^{12,13}. Literatürde bildirilen 100'den az vaka ile SPA nadirdir. SPA'ların çoğu (yaklaşık %70) parotis bezinde ortaya çıkar. Çok nadiren submandibuler bezlerde veya ağız boşluğında görölen vakalar vardır. Nadir SPA'ların da sinonazal trakt veya lakrimal bezlerde ortaya çıktığı bildirilmiştir. SPA tipik olarak hastalarda ağrısız, yavaş büyüyen bir kitle olarak kendini göstermektedir. 7 ila 84 yaşı gibi geniş bir yaşı aralığında görölebilirken ortalama başlangıç yaşı yaklaşık 40'tır. SPA kadınlarda erkeklere göre biraz daha sık ortaya çıkmaktadır (1.3:1)¹⁰.

Makroskopik olarak, SPA spesifik olamayıp 1 ila 12 cm arasında değişen, iyi sınırlı, sert, ten rengi beyaz bir nodölden oluşur. Lezyonlar genellikle multikistik bir kesit yüzeyine sahiptir. Küçük büyütmede SPA genellikle iyi sınırlı görünür ve sıklıkla kistik olarak genişlemiş duktuslar içeren kapsöllu şekildedir. Bazı vakalarda belirgin yağlı stromal metaplazi vardır. Bu özellik mevcut olduğunda, yanlış bir şekilde infiltratif süreç izlenimi verebilir. Çoğu SPA, lezyonu belirsiz loböllerle ayıran hyalinize fibroz bantlara sahiptir. Orta ve büyük büyütmede SPA, hücre tiplerinin karışımı ile karakterize edilir. SPA, duktusların, miyoepitelial hücrelerin ve asinüslerin çeşitli proliferasyonlarını içermektedir. Duktuslar küçük kanallardan geniş kistik boşluklara kadar değişir. Duktal hücreler sıklıkla apokrin veya ksantomatoz sitoplazmik değişiklikler göstermektedir. Kistler sıklıkla luminal sekresyonlar ve/veya köpöklü makrofajlar içerir. Duktal boşlukları çevreleyen miyoepitelial hücreler genellikle ince, ancak bazen daha belirgindir. Lezyonel asini normal görönebilmekle birlikte genellikle büyük, hipereozinofilik granöller veya hiyalin globöllerle doludur. SPA'nın asinüsleri genellikle küçük kanalcıklarla karışmaktadır. Çoğu SPA, genellikle apokrin olan ve kendi başına intraduktal karsinomun apokrin formlarından ayırt edilemeyen intraduktal neoplazi göstermektedir. Apokrin neoplazi genellikle düşük derecelidir ve memenin atipik duktal hiperplazisine veya rijit köprüler halinde düzenlenmiş monoton hücreleriyle in situ

düşük dereceli duktal karsinomaya benzer. Bununla birlikte, intraduktal tümör bazen artan mitoz ve komedo tipi nekrozu ile tükürük bezi duktus karsinomasına benzer şekilde yüksek derecelidir. Atipik veya hatta açıkça malign olabilmelerine rağmen, bu duktal proliferasyonlar neredeyse her zaman duktal sistemle sınırlıdır. SPA'dan kaynaklanan sadece 1 invaziv karsinom vakası bildirilmiştir. İntralezyonel skleroz alanları yaygın olup invaziv karsinom olarak yanlış yorumlanmamalıdır ¹⁰.

İmmünohistokimyasal olarak SOX10 küçük kanalcıkları, miyoepitelial hücreleri ve asinüsleri vurgular. İlginç bir şekilde, asiner hücre markırı DOG1 genellikle zayıf ve SPA'nın değişmiş asinüslerinde odaklıdır. SMA, p40, kalponin ve S100 proteini gibi miyoepitelial hücre belirteçleri, her bir kanalı ve apokrin duktal proliferasyonları çevreleyen bozulmamış miyoepitelial hücre tabakasını vurgulamaya yardımcı olmaktadır. Beklendiği gibi, apokrin duktal tümör hücreleri androjen reseptörü ve GCDP-15 ile pozitifdir ¹⁰.

Skalova ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışma, insan androjen reseptörünün polimorfizmi kullanılarak test edilen tüm vakalarda X kromozomu inaktivasyonunu bildirdi. Bu da SPA'nın neoplastik bir süreç olduğunu öne sürmelerine neden oldu. SPA'da intraduktal lezyonlar çok yaygın olduğundan, bu çalışma lezyonun tümünün neoplastik mi yoksa sadece duktal proliferasyonlar mı olduğu konusunda çözümsüz kalmıştır. Daha yakın zamanlarda, Bishop ve meslektaşları yeni nesil dizileme ile SPA'ları analiz ettiler ve intraduktal proliferasyon içermeyenlerin bile fosfatidilinositol 3 (PI3) kinaz yolunda, en sık PTEN olmak üzere mutasyonlar barındırdığını buldular. Bu bulgu, SPA'nın apokrin intraduktal karsinom veya tükürük bezi duktus karsinomasına benzer genetiği olan bir neoplazma olduğuna dair güçlü bir kanıttır. İlginç bir şekilde, PTEN immünohistokimyası, tüm duktal ve asiner hücre tiplerinde ekspresyon kaybı göstermişken lezyonel miyoepitelial hücrelerde ekspresyon korundu. Bu bulgu, SPA'nın miyoepitelial hücrelerinin neoplastik olmayabileceğini ve ayrıca SPA'yı muhtemelen ilişkili antite olarak apokrin intraduktal karsinomaya bağladığını düşündürmektedir ^{10,12,14}.

2.4.1.6.Lenfoepitelial Sialoadenitis (LESA): Benign lenfoepitelial lezyon ve miyoepitelial sialoadenit olarak da bilinen lenfoepitelial sialoadenit (LESA), tükürük bezi parankiminin yoğun bir lenfositik infiltrat tarafından karakteristik olarak silinmesini tanımlamak için kullanılmaktadır. Lenfoepitelial sialoadenit, lenfoid stromada asiner atrofi, duktal hiperplazi ve epimyoepitelial adalar ile karakterize iyi huylu bir lezyon olarak tanımlanır. Lenfoepitelial sialoadenit, otoimmün bir lezyon olarak kabul edilmekte olup Sjögren sendromunun ana bileşenlerinden biridir. Bununla birlikte, lenfoepitelial sialoadenit,

izole bir tükürük bezi lezyonu olarak da ortaya çıkabilmektedir. Tipik lokalizasyon parotis bezi ve daha az sıklıkla submandibular bezlerdir. Klinik olarak lezyonlar bezlerin unilateral, bilateral veya diffüz büyümesi şeklinde ortaya çıkar. Vakaların çoğu 4. ve 5. dekatta kadınlarda görülmekte olup bu lezyon, her iki cinsiyetten çocuklarda ve yetişkinlerde ortaya çıkabilir. Hastalarda ağrılı veya ağrısız şişlik, ağız kuruluğu ve keratokonjonktivit görülür. Fizik muayenede, LESA bezin diffüz büyümesi şeklinde görülebilir veya ayrı ten rengi mikronodüller olarak bulunabilir. Görüntü multinodülerite nedeniyle bir neoplastik süreçle karıştırılabilir; ancak, majör tükürük bezlerindeki kapsül intakttır^{8,15}.

LESA histolojik olarak "epimyoepiteliyal adalar" olarak bilinen, yoğun bir lenfositik infiltrat ile çevrili düzensiz, multifokal epiteliyal proliferasyon adaları ile karakterize edilmektedir. Lenfositik infiltratın yaygınlığı bir lobül içinde değişiklik gösterebilir ve nihayetinde sadece kalan kanallarla total asiner atrofiye ilerler. Kalan boşaltım duktusları genellikle orta büyüklükteki lenfositler tarafından infiltre edilmiştir. Aspirasyon yaymaları değişen miktarlarda iyi huylu tükürük bezi epitel ve reaktif stromal doku içeren polimorföz lenfositleri içermektedir. Bezin interlobüler fibröz septalı lobüler yapısı genellikle korunmuştur. Lenfoepiteliyal sialoadenitte kronik sklerozan sialoadenitten farklı olarak fibrozis ve obliteratif flebit görülmemektedir. Lenfoepiteliyal sialoadeniti olan hastalar MALT lenfoma geliştirme riski altındadır ve lenfoepiteliyal sialoadenit tanısından malign lenfoma gelişimine kadar geçen süre 6 aydan 29 yıla kadar değişmektedir. LESA'da majör tükürük bezlerinde görülenlere benzer değişiklikler, Sjögren sendromlu hastaların minör tükürük bezlerinde meydana gelebilmektedir. Minör bezlerdeki değişiklikler, genellikle epitel hiperplazisi bulunmayan kronik lenfositik sialoadeniti içerir. Labial minör tükürük bezi biyopsisinde görülen değişiklikler, Sjögren sendromu tanısı için destekleyici olmakla birlikte patognomonik kanıt değildir. Tükürük bezi lobüllerinde bulunan lenfositik agregatların sayısına dayalı derecelendirme sistemleri kullanılır, ancak kesin tanı için klinik ve serolojik doğrulama gerekir. Bir agregat (50 lenfosit) "fokus" olarak adlandırılır ve "fokus skoru" belirlenir. Numunenin normal dokudan elde edilmesi (yani enfekte, iltihaplı, ülsere olmayan vb.) ve lenfositlerin periduktal (sialodöşitis) bir yerde veya ağır fibröz (kronik sialoadenit) ile ilişkili değil, parankim içinde olması önemlidir^{8,15}.

2.4.1.7.Lenfoepiteliyal Kist (LEK): Lenfoepiteliyal kistler olarak bilinen iyi huylu kistik tükürük bezi lezyonları en sık parotis bezlerinde ve ağız boşluğunda görülmektedir. İsimlendirme lezyonu oluşturan iki histolojik bileşeni yansıtır: lenfoid doku ve epitel dökeli kistler. Erkek/kadın oranı 3:1 olup en yüksek insidansı 4. dekattadır. Bu lezyonlar, HIV

pozitif bireylerin küçük bir azınlığında görülür ve aralarında daha çok çocuklarda görülmektedir. Doğumda mevcut olabilmelerine karşın yetişkin yaşamının sonlarına kadar klinik olarak belirgin hale gelmeyebilirler. Sıklıkla tek taraflı ağrılı şişlik şeklinde ortaya çıkarlar. Ancak ağrı sekonder enfeksiyon veya sinir basısına bağlı olarak da oluşabilir. Kistler 0,1 ila 8 cm boyutlarında olup kist içeriği genellikle saman renginde seröz bir sıvıdır. Mikroskopik olarak, kist epiteli skuamöz, kolumnar veya küboidal epitelden oluşur. Nadiren, kist epitelinde tanımlanmış goblet hücreleri veya onkositik metaplazi görülebilir. Kist duvarı, germinal merkezleri de içeren lenfoid dokudan oluşur. Kistin konumuna bağlı olarak intraparotidal lenf nodu veya servikal lenf nodu içinde olabilir. Lenfoepitelial kistlerin erişilebilirliği nedeniyle, sıklıkla ince iğne aspirasyonu uygulanmaktadır. Bununla birlikte, aspirasyona ait bulgular oldukça nonspesifiktir. Araya serpiştirilmiş skuamöz hücrelerle birlikte lenfoid hücrelerin baskınlığı görülebilir. Bu lezyonlardan aspiratın ayırıcı tanısı kistadenom ve Warthin tümörünü içermektedir. Bu kistler sıklıkla neoplazmalar olarak yanlış teşhis edilmektedir. Histolojik olarak kistik düşük dereceli mukoepidermoid karsinomlar veya metastatik kistik skuamöz hücreli karsinom ile karıştırılabilmektedir. Bununla birlikte, lenfoepitelial kistin epiteli pleomorfizmi olmayan iyi huylu bir skuamöz epiteldir. Kist epiteli, keratin ile immünoreaktif ancak p16 için negatif olacaktır. P16, inflamatuvar hücrelerin epitel içinde olduğu alanlarda fokal reaktivite gösterebilmektedir. Ek olarak, lenfoepitelial kistler genellikle mikrokistik ve makrokistik yapılara sahip müsin hücrelerinden yoksundur, papiller yapı ve intermediate hücre içermez. Cerrahi eksizyonla tedavi edilirler. Fistüloz trakt varsa, nüksü önlemek için sinüs traktını veya fistülü çıkarmak gerekebilir. HIV pozitif hastalar için cerrahiye alternatif tedaviler mevcuttur. Sıklıkla, kistin çıkarılmasının tek amacı da kozmetik nedenlerledir ⁸.

2.4.2. Tükürük Bezinin Neoplastik Hastalıkları

2.4.2.1. Tükürük Bezinin Benign Tümörleri

2.4.2.1.1. Pleomorfik adenoma (PA): Pleomorfik adenom, "mikroskopik olarak hücresel değil de mimari pleomorfizm gösteren değişken kapsülasyonlu bir tümör" olarak tanımlanır. Epitelial ve miyoepitelial elemanlar en sık mukoid, miksoid veya kondroid görünümlü dokularla karışık halde bulunur. Mikst tümör veya benign mikst tümör olarak da adlandırılır. Pleomorfik adenom en yaygın tükürük bezi neoplazmasıdır. Tüm parotis tümörlerinin %60 ila %70'ini oluştururken submandibuler tümörlerin %40 ila %60'ını, tüm minör tükürük bezi neoplazilerinin %40 ila %70'ini oluşturmaktadır. Yıllık insidans oranı 100.000 kişide yaklaşık 2,4 ila 3,05 civarındadır. Pleomorfik adenoma burun boşluğunda, paranazal sinüslerde ve

larinkste de rastlanabilmektedir. Ortalama başvuru yaşı 46 yaştır ancak vakalar geniş bir yaş aralığında ortaya çıkar. Bu nedenle nadiren küçük çocuklarda da görülebilmektedir. Kadınlarda bir miktar daha sık görülür (1.9:1 oranında) ¹⁶.

Tümörlerin %80 kadarı parotis bezinden kaynaklanır. Geri kalanının çoğu ise submandibular bez (%10) ve minör seromukoz bezlerde (%10) görülür. Sublingual glandın pleomorfik adenomları son derece nadir görülmektedir. Parotis tümörleri genellikle yüzeyel lobda, özellikle alt kutbunda ortaya çıkar. Ancak %10 kadarı derin lob veya aksesuar parotis bezinden de kaynaklanabilir. Minör tükürük bezi bölgeleri ise en yaygın damak, dudak ve bukkal mukoza olarak bilinir. Pleomorfik adenomlar, servikal lenf nodları, mandibula, akciğer, meme, hipofizer fossa, lakrimal bez, kulak ve akciğer dahil olmak üzere birçok farklı bölgelerde de bildirilmiştir. Major bezlerdeki pleomorfik adenom genellikle yavaş büyüyen, ağrısız bir kitle şeklinde kendini gösterir. Derin lob parotis tümörleri ise intraoral veya parafaringeal kitle şeklinde oluşmaktadır. Enfekte veya infarkt geçirmiş tümörlerde ara sıra ağrı veya fasiyal sinir felci ortaya çıkabilir. Minör tükürük bezlerinin pleomorfik adenomları genellikle ağrısız, submukozal şişlikler şeklindedir ¹⁶.

Pleomorfik adenomun en büyük çapı 2 ila 6 cm arasında değişmekle birlikte bazı tümörler masiftir. Makroskopik olarak pleomorfik adenomlar genellikle soliter, iyi sınırlı oval veya yuvarlak kitleler şeklindedir. Tümörün kesit yüzeyi karakteristik olarak solid ve rengi ise gri maviden, soluk sarı ten rengine değişkendir. Kıkırdaklı veya miksokondroid diferansiasyon olduğunda kumlu, jelatinimsi veya parlak odaklar mevcut olabilir. Nekrotik veya kistik bölgeler daha büyük tümörlerde görülebilir. Tümörlerin çoğu kapsüllüdür, ancak kapsülün hem kalınlığı hem de varlığı değişkendir. Özellikle mukoid ağırlıklı tümörlerde tam bir kapsül görülmeyebileceği bilinmektedir ¹⁶.

2.4.2.1.2. Warthin Tümörü (WT): Tanımlanan ilk tükürük bezi tümörlerinden biri olan Warthin tümörü isimlendirme konusunda da tartışma yaratmaktadır. Papiller kistadenoma lenfomatozum bunlardan en yaygın kabul görenidir ¹⁷.

Monomorfik bir adenom olarak sınıflandırılan Warthin tümörü, parotis bezinin benign neoplazmaları arasında pleomorfik adenomdan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Embriyolojik ve klinikopatolojik tanımlara göre, parotis bezi ve çevresinin, parotis lenf nodlarını da barındıran bir neoplazmı olarak tanımlanır. Histopatolojik tanı için onkositik (mitokondriden zengin) bir epitel ve lenfoid stroma varlığı gereklidir. Malign Warthin tümörleri nadir olup duktal komponentten kaynaklanan karsinomlar veya lenfoid dokudan kaynaklanan Non-Hodgkin lenfomaları kapsar ¹⁷.

Warthin tümörü neredeyse sadece parotis bezleri ve periparotid lenf düğümleri ile sınırlı olarak görülür. Vakaların çoğu alt pol yerleşimli olup %10 kadarı derin lobdadır. Diğer bezlerde çok nadir örnekler bildirilmiştir. Örneğin submandibular bezden kaynaklandığı düşünülen birçok tümörün genellikle parotisin ön kuyruğu veya bitişik lenf düğümlerinden geliştiği belirlenmiştir. Tümör alışılmadık olarak ağız, nazofarenks, larinks ve lakrimal bez yerleşimli de olabilir. Bununla birlikte, ilişkili reaktif lenfositik infiltrasyonla birlikte minör bezlerin duktal epitelinin onkositik metaplazisi olup olmadığı dışlanmalıdır. Warthin tümörü en yaygın multifokalite (%12-20, senkron veya metakron) veya bilateralite (%5-14) gösteren tükürük bezi neoplazmidir ¹⁶.

Hastalar genellikle yavaş büyüyen, 2 ila 4 cm boyutunda yumuşak bir kitle ile başvurur. Semptomların ortalama süresi 21 ayken hastaların %41'inde altı aydan azdır. Özellikle yemek yerken tümörün boyutunda dalgalanmalar meydana gelebilir. Ağrı veya rahatsızlık hissi vakaların %9-18'i gibi nadir kesimde ve genellikle enfarkte (metaplastik) varyantta görülür. Bazen ağrı şiddetlenebilir ve kulak ağrısına da yol açabilir. Fasiyal sinir felci nadir olup yine enfarktüsle tümörlerde genellikle de inflamasyon ve fibrozise bağlı görülür ¹⁶.

2.4.2.1.3.Miyoepiteliyoma: Miyoepiteliyoma neredeyse tamamen, içsi, plazmasitoid, epitelioid veya berrak sitoplazmik özellikler sergileyen miyoepitelyal farklılaşmaya sahip hücre tabakaları, adaları veya kordonlarından oluşan iyi huylu bir tükürük bezi tümörüdür. Miyoepiteliyoma ayrı bir antite olarak kabul edilebilirken, bu tümör pleomorfik adenomun histolojik spektrumunun bir ucunu da temsil edebilmektedir ¹⁶.

Miyoepiteliyoma tüm tükürük bezi neoplazmalarının %1,5'ini oluştururken tüm iyi huylu majör ve minör tükürük bezi tümörlerinin ise sırasıyla %2,2 ve %5,7'sini oluşturmaktadır. Hastaların ortalama yaşı 44 olup insidans 9 ila 85 yaş arasında değişmektedir. Anlamlı bir cinsiyet ayrımı yoktur. Miyoepiteliyoma en sık parotis bezi (%40), damak (%21) ve submandibuler bezde (%10) görülmektedir. Diğer minör tükürük ve serömüsinöz bezler de etkilenebilmektedir. Deri, akciğer ve yumuşak doku, miyoepitelyomanın birincil yeri olarak nadiren de olsa bildirilmiştir. Klinik olarak pleomorfik adenomdan bariz ayırt edilemeyen, yavaş büyüyen, ağrısız bir kitle şeklindedir. Nadiren miyoepitelyal karsinom önceden var olan bir miyoepitelyomadan kaynaklanabilmektedir. Makroskopik olarak miyoepitelyoma, iyi sınırlı solid bir kitle şeklindedir. Kesit yüzü beyazdan ten rengine değişen renktedir. Tümör boyutu 1 ila 5 cm arasında değişir. Ancak genellikle 3 cm'den küçüktür ¹⁶.

Mikroskopik olarak tümör parotis bezinde ince fibröz bir kapsülle çevrilidir ancak minör tükürük veya serömüsinöz bezde bulunduğunda genellikle kapsül izlenmez¹⁶. Pleomorfik adenomdaki gibi miyoepitelyoma da psödopodileri ile ekspansil sınır gösterebilir. Ancak tümör destrüktif invaziv büyüme göstermez. Değişken morfolojiler sergileyen neoplastik miyoepiteliyal hücrelerin solid, yaprak benzeri, miksoid, mikrokistik veya retiküler büyüme paternleri mevcuttur. Birçok miyoepitelyomada bu paternlerin kombinasyonları aynı tümör içinde mikst haldedir. Nadiren de olsa radyal olarak düzenlenmiş ve intersellüler hyalin materyal formundaki kollajen kristaloidler gözlenebilmektedir. Neoplastik hücreler iğsi, plazmasitoid, epiteloid veya şeffaf karakterde olabilmektedir. İğsi hücre tipi en yaygın olanıdır. Ancak bir tümör içinde birkaç hücre tipinin karışımı da sıklıkla görülür. Miyoepitelyomanın plazmasitoid hücreleri, plazma hücrelerinden çok daha büyük boyuttadır. Plazmasitoid hücre kümeleri genellikle bir miksoid matriks ile çevrilidir. Epiteloid hücreler poligonal olup merkezi çekirdeklere ve soluk eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. Berrak hücreler çokgen şeklindedir ve PAS boyası ile ortaya çıkan bol miktarda glikojene sahiptir. Baskın şeffaf hücrelere sahip tümörler son derece nadir gözlenir. Miyoepitelyomanın onkositik varyantları da mevcuttur. Hücresel pleomorfizm genellikle mevcut olmayıp bazı tümörlerde hafif derecede gözlenebilir. Mitoz sayısı düşüktür [en fazla 6 mitotik figür/10 BBA]. Stroma hyalinize veya miksoid olabilmektedir. Bazı araştırmacılar miyoepitelyomada kondroid differansiasyonu kabul etse de pleomorfik adenomun tipik kondroid bölgesinin miyoepitelyomada olmaması genel olarak tercih edilir. Ultrastrüktürel çalışmalar, miyoepitelyomadaki tümör hücrelerinin hem epiteliyal hem de düz kas yapısını gösterir ¹⁶.

2.4.2.1.4. Bazal Hücreli Adenoma (BHA): Bazal hücreli adenom, bazaloid hücrelerin hakim olduğu ve pleomorfik adenomun karakteristik miksoikondroid stromasından yoksun, tekdüze, monomorf histolojik bileşime sahip, nadir görülen, iyi huylu bir epiteliyal neoplazm olarak tanımlanmaktadır. Tüm primer tükürük bezi tümörlerinin sadece %2'sini oluşturur. En sık parotis bezinde ve üst dudak minör tükürük bezlerinde görülmektedir ¹⁸.

Normal tükürük bezlerinde, bazal hücreler duktuslarda lokalizedir ve palizat benzeri, polarize çekirdeklerle nispeten izomorfik bir görünümündedir. Miyoepiteliyal hücrelerin aksine, bazal hücrelerde miyofilamentler olmayıp fonksiyonel rolleri de tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı tükürük bezi tümörlerinde bazal hücreler bulunmaktadır ancak ağırlıklı olarak bazal hücrelerden oluşanlar nispeten nadirdir. 1967'de Kleinsasser ve Klein ilk olarak bazal hücreler gibi görünen şeylerden oluşan kapsüllü, yavaş büyüyen, pür epiteliyal bir neoplazm olan bazal

hücreli adenomu tanımlamışlardır. Bazal hücre adenomu tek tip tümör hücresi popülasyonu varlığı nedeniyle pleomorfik adenomdan belirgin şekilde farklıdır ¹⁶.

Bazal hücreli adenomlar en sık 50 yaşından büyük hastalarda izlenir ve ortalama görülme yaşı 58 olup pleomorfik adenomdan yaklaşık 10 yaş ileridir. Bazal hücreli adenomların çoğu alt tipi için 2:1 oranında kadın baskınlığı görülür. Ancak membranöz varyantta cinsiyet farkı görülmemektedir. Klinik olarak, tipik bazal hücreli adenomlar, pleomorfik adenomlardan ayırt edilemeyen soliter ve serbestçe hareket eden, yüzeysel bir parotis tümörü olarak kendini gösterir. Bununla birlikte, bazal hücreli adenomlar pleomorfik adenomlardan daha küçük olma eğilimindedir ve genellikle çapları 3 cm'den küçüktür. Bazal hücreli adenom, multifokal veya multinodüler büyüme paternine sahip membranöz tip dışında, belirgin bir fibröz kapsülle çevrili, iyi sınırlı yuvarlak veya oval bir tümördür. Kesit yüzeyi tipik olarak uniform, solid ve grimsi beyazdan kahverengiye değişen renktedir. Bazal hücre adenomları 1,2 ila 8 cm arasında değişen çapa sahip olup genellikle 3 cm'nin altında olma eğilimindedir ¹⁶.

Mikroskopik olarak, bazal hücreli adenom, fibröz bir stroma içerisinde solid tabakalar, yuvalar, kordonlar ve duktuslar oluşturan bazaloid hücrelerden meydana gelmektedir. Bazal hücre adenomları, hücresel büyüme modellerine göre histolojik olarak solid, trabeküler, tübüler ve membranöz (dermal analog) alt tiplere ayrılmaktadır. Bazal hücreli adenomun en yaygın tipi solid varyanttır ancak genellikle çeşitli mimari büyüme paternleri birarada görülür. Bu farklı büyüme modellerine rağmen, tanıyı kolaylaştıran temel histolojik özellikler mevcuttur. Bazaloid hücre yuvalarındaki periferik yerleşimli hücreler sıklıkla palizatlı bir düzenlemeye sahiptir ve her yuva, bazal membran benzeri materyal ile stromadan keskin bir sınırla ayrılmaktadır ¹⁶.

2.4.2.1.5. Onkositoma: Özel olarak karakteristik parlak eozinofilik granüler sitoplazmaya (onkositik hücreler) sahip büyük epitel hücrelerinden oluşan tükürük bezi kökenli iyi huylu bir tümördür. Eş anlamlıları arasında onkositik adenom ve oksifil adenom bulunmaktadır. Onkositom nadir görülen bir tümördür ve primer epiteliyal tükürük bezi neoplazmalarının yaklaşık %1,4'ünü oluşturur. Ortalama görülme yaşı 64 tür. Irk veya cinsiyet ayrımı gözlenmemektedir. Yapılan büyük bir çalışmada, hastaların %20'sinin daha önce baş-boyun veya üst gövdeye radyoterapi öyküsü veya uzun süreli mesleki maruziyet öyküsü olduğu belirlenmiştir. Bu hastaların ortalama yaşı ise radyasyona maruz kalmayanlara göre 20 yaş daha genç bulunmuştur. Onkositomların büyük çoğunluğu parotis (%78) ve submandibular (%9) bezlerden kaynaklanmaktadır. Daha az sıklıkla bukkal mukoza, damak, dudak, dil ve

diğer yerlerdeki minör tükürük bezlerinde ortaya çıkabilirler. Genellikle tek taraflı ağrısız bir şişlik olarak kendini gösterirken nadiren bilateral tümörler de bildirilmiştir ¹⁶.

Major tükürük bezi glanlarındaki onkositomalar, çapı nadiren 4 cm'yi aşan tek, iyi sınırlı, ancak genellikle lobüle bir kitle oluşturmaktadır. Kesit yüzeyi uniform pembe ile pas rengindedir ve bazen küçük kistler veya merkezi yıldız şeklinde skarları bulunmaktadır. Mikroskopik olarak, onkositomlar solid, kapsüllüdür ve değişken bir kistik bileşene sahip olabilir ¹⁶.

Ağırlıklı olarak daha az sayıda koyu hücre (piknosit) içeren tipik 'açık' renkli onkositlerden oluşurlar. Bu hücreler, ince fibrovasküler stroma ile ayrılmış tabakalar, yuvalar, trabeküller veya duktus benzeri yapılar halinde görülmektedir. Bazen mikrokistler veya makrokistler mevcut olabilir. Odaksal berrak hücre değişikliği yaygındır ve bazen tüm tümör şeffaf hücrelerden oluşabilmektedir. Berrak hücre değişikliğinin, fiksasyon artefaktı ve intrasitoplazmik glikojen birikiminin bir kombinasyonundan kaynaklandığı belirlenmiştir. Nadiren binükleer veya atipik nükleer formlar gözlenebilir. Sebaseöz ve skuamöz metaplazi odakları da belirgin olabilir ¹⁶.

2.4.2.1.6.Kanaliküler Adenoma (KA): Kanaliküler adenoma, hücreden fakir vasküler stroma içerisinde anastomoz kordonları halinde düzenlenmiş monomorf epiteliyal duktal hücrelerden oluşan iyi huylu bir tükürük bezi tümörüdür. Duktal adenom ve strialı duktus adenomu eşanlamlıları olarak kullanılır. Kanaliküler adenomlar, yaşamın dördüncü ile yedinci dekatları arasında ve de nadiren 50 yaşından önce ortaya çıkar. Erkekler kadınlardan daha sık etkilenmektedir. Batı ülkelerinde kanaliküler adenom, tüm minör tükürük bezi tümörlerinin %0.5-1.2'sini oluşturmaktadır. Çin'den gelen serilerde ise minör tükürük bezlerinde hiçbir kanaliküler adenom bildirilmemiştir. Kanaliküler adenom minör tükürük bezlerinin tümörüdür ve vakaların çoğu (%80) üst dudakta ortaya çıkar. Bukkal mukoza, nadiren damak ve diğer bölgeler de tutulabilir. Hastalar asemptomatik, ağrısız bir şişlik ile başvururlar. Buna karşın tümör diş muayenesi sırasında tesadüfen keşfedilebilir. Vakaların yaklaşık %13'ünde, tümörler tipik olarak üst dudak ve bukkal bölgede multifokal (bilateral dahil) biçimde ortaya çıkar. Kanaliküler adenomlar iyi sınırlı kahverengi ile sarımsı renkte tümörlerdir. Tümörler iyi sınırlı ve lobüle görünümündedir. Etkilenen tükürük bezinde çok sayıda küçük nodül bulunabilmektedir. Kist formasyonu görülebilir ve buna hemoraji ile hemosiderin yüklü makrofajlar da eşlik edebilir ⁸.

Tümör hücreleri, anastomoz yapan, dallanan veya tomurcuklanan paralel kordonlar halinde düzenlenmiş, bazen geniş ölçüde ayrılmış veya bazen birleşip boncuklu kenarlar

oluşturan tek tip kolumnar ile kübik epitel hücrelerinden oluşur. Tümör hücresi nükleusları ince dağılmış kromatin ve göze çarpmayan nükleol ile monomorftur. Mitozlar nadiren görülür. Hücreler sitokeratinler için pozitif olup S100 ile de güçlü nükleer ve sitoplazmik boyanma gösterir. P63 negatif ve c-kit (CD117) pozitif ekspresyon gösterir. Kanaliküler adenom ile striated adenom vakaları arasındaki fark isteğe bağlıdır ve bu varyantların klinik önemi bilinmemektedir. Kanaliküler adenomun özel lümen farklılaşması, bazal hücreli adenom ve adenoid kistik karsinomdan ayırt edici bir özelliğidir. Prognoz mükemmeldir ve tedavide lokal eksizyon küratiftir. Bu tümörlerin multifokal büyümesi nedeniyle, kanaliküler adenom nüksünün gerçek bir nüks mü yoksa multinodüleritenin bir sonucu mu olduğunu tespit etmek zor olmaktadır ⁸.

2.4.2.2.Tükürük Bezinin Malign Tümörleri

2.4.2.2.1.Mukoepidermoid Karsinoma (MEK): %12 ila %29 oranıyla en yaygın malign tükürük bezi tümörüdür. Tüm vakaların yarısından fazlası, özellikle parotis olmak üzere majör tükürük bezleri kaynaklıdır. Ayrıyeten ağız, damak, yanak mukozası, dudaklar, retromolar trigon ve üst ve alt solunum yollarında da görülebilir. Nadiren mandibula ve maksillada kemik içi tümörler de oluşabilir. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülmekte olup (3:2) ortalama görülme yaşları 5. dekattır. MEK çocuklarda en sık görülen tükürük bezi malignitesi olarak bilinir. Tümör genellikle ağrısız, fıkse, yavaş büyüyen ve süresi çok değişken bir şişlik meydana getirir. Bazen yakın zamanda hızlanmış büyümeyle farkedilir. Semptomlar arasında hassasiyet, ağrı, sinir tutulumunun kanıtı otore, disfaji ve trismus bulunmaktadır. İntraoral tümörler genellikle mavimsi kırmızı renkte ve fluktuan olması nedeniyle mukosel veya vasküler lezyonlara benzeyebilir. Tümör bazen alttaki kemiği invaze edebilmektedir ¹⁵.

MEK, özellikle yüksek dereceli tümörlerde sınırlandırılmış ve değişken şekilde kapsüllenmiş veya infiltratif ve fıkse halde görülebilir. Tümörlerin çoğu 4 cm'den küçük boyuttadır. Skar alanları nispeten yaygın gözlenir. Değişken boyutlarda kistler sıklıkla bulunur ve genellikle kahverengimsi, parlak sıvı ile doludur. Nadiren, tümörler unikistik görünebilir. MEK hücreleri tabakalar, adalar, duktus benzeri yapılar ve farklı boyutlarda kistler meydana getirebilir. Kistler intermediate, muköz veya epidermoid hücrelerle döşeli olabilirken mukusla dolu görünümündedir. Daha büyük kistler sıklıkla rüptüre olarak tümör hücrelerini bitişik dokuya yayar ve kanama, hemosiderin birikimi, kolesterol klefti oluşumu ve fibrozis ile enflamatuar bir reaksiyona neden olabilir. Bazı tümörler geniş müsin gölcükleri göstermektedir. Papiller proçes kist lümenine uzanabilir ¹⁵.

MEK, ağırlıklı olarak, çok çeşitli oranlarda bulunan epidermoid, muköz ve intermediate olmak üzere üç hücre tipinden oluşur. Daha az yaygın gözlenen hücre tipleri arasında berrak hücreler, kolumnar hücreler ve onkositler yer alır ¹⁵. İntermediate hücreler sıklıkla baskındır ve boyut olarak küçük zayıf bazofilik sitoplazmaya sahip bazal hücrelerden, epidermoid veya mukus hücrelerine karışıyor gibi görünen daha bol soluk eozinofilik sitoplazmaya sahip daha büyük ve daha oval hücrelere kadar değişmektedir. İntermediate hücreler adalar veya tabakalar oluşturarak tümör içi kistlerin bazal yerleşimli hücreleri olabilir. Muköz hücreler (mukositler) tek başına veya kümeler halinde bulunabilir ve soluk bazen de köpüksü sitoplazmaya, belirgin bir hücre sınırına ve periferik küçük sıkıştırılmış çekirdeklere sahiptir. Genellikle kistlerin veya duktus benzeri yapıların zarlarını oluştururlar. Nadiren de olsa mukositler o kadar azdır ki, yalnızca musikarmin veya Alsiyan blue gibi boyalar kullanılarak gösterilebilirler. Epidermoid hücreler nadiren fokal dağılmış olarak bulunabilir ¹⁵.

2.4.2.2.2. Adenoid Kistik Karsinoma (AKK): Adenoid kistik karsinom, yılda milyonda 3-4.5 vaka olarak rapor edilen nadir bir tümördür. Tüm baş ve boyun malignitelerinin yaklaşık %1'ini ve tüm tükürük bezi tümörlerinin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Minör tükürük bezlerinin en sık bildirilen malign tümörü olup aynı zamanda majör tükürük bezlerinin de (parotis, submandibular ve sublingual) en yaygın kanserlerinden biridir. AKK ayrıca lakrimal ve seruminöz bezlerin yanı sıra nazal ve paranazal sinüsler, trakea ve larenks dahil baş ve boyundaki diğer bölgelerde de ortaya çıkabilir. AKK, perinöral invazyon ve çok sayıda lokal nüks ile karakterize, durmaksızın büyüyen bir tümör olarak bilinir. Bölgesel lenf düğümü metastazları nadir olarak kabul edilir. Ancak potansiyel gizli, klinik olarak saptanamayan servikal metastazlar, bu tümör için seyrek boyun diseksiyonları ve muhtemelen lenf düğümlerinin ayrıntılı patolojik değerlendirmesinin olmaması nedeniyle yeterince tanınmayabilir. Özellikle akciğer, kemik ve karaciğere hematojen metastaz yaygın rastlanmaktadır. Klinik olarak, AKK yüksek dereceli bir neoplazm olarak kabul edilir. Sonuç olarak tercih edilen tedavi radikal cerrahi rezeksiyondur ve hemen hemen her zaman postoperatif radyoterapi uygulanır. Kemoterapi genellikle hızla ilerleyen hastalıkta veya hastalık semptomatik olduğunda önerilir ¹⁹.

AKK de kribriform morfoloji kolaylıkla tanınırken ancak diğer morfolojiler daha az tanındık gelebilir. Hollanda'da parotis karsinomu ile ilgili ülke çapında yapılan bir çalışmada, AKK en sık görülen histoloji olarak belirlenmiş ve her 6 parotis kanserinden 1'ini oluşturduğu belirtilmişti. AKK olasılığı, minör tükürük bezlerinin %40'ını oluşturduğu submandibular

bezde daha da fazladır. AKK minör tükürük bezlerinde en sık görülen kanser olup oranı %32 ila %71 arasında değişmektedir. Minör tükürük bezlerinde AKK en yaygın olarak damakta bulunurken ardından paranazal sinüsler (%14-17) ve ağız boşluğunun diğer bölgeleri gelir. Tümör tüm yaş gruplarında görülmesine karşın orta yaşlı ve yaşlı hastalarda yüksek sıklıkta görülür, en sık 5. ve 6. dekatlar etkilenir. Belirgin bir risk faktörü bulunamamıştır ve sigara içmenin insidansa etkisi bilinmemektedir¹⁹.

AKK "baş ve boynun biyolojik olarak en yıkıcı ve öngörülemeyen tümörlerinden biri" olarak tanımlanmıştır. En yaygın başvuru semptomu, yavaş büyüyen bir kitledir. Ardından da perinöral invazyon eğilimine atfedilen ağrı gelir. Nascimento ve ark²⁰ hastaların %98'inde kitle, %48'inde ağrı, %30'unda ülserasyon ve bir hastada da fasiyal sinir felci görüldüğünü belirtmişlerdir. Bu semptomlar 1 aydan 4 yıla kadar mevcut bulunmuştur. AKK'nin ortaya çıkan semptomları, hastalığın bölgesine göre değişmektedir. Major tükürük bezlerinde tümör bir kitle oluşturur ve parotiste yerleştiğinde fasiyal sinir felci meydana gelebilir. Damakta bir kitle yaygındır, ancak ülserasyon ve hatta oro-antral fistül gelişebilir. Larinkste ortaya çıktığında dispne ilk ortaya çıkan semptom olabilir. Burun ve paranazal sinüslerde burun tıkanıklığı, derin fasiyal ağrı, burun kanaması ve göz semptomları ön plandadır¹⁹.

AKK'ler çeşitli lobüle veya invaziv büyüme modellerine sahip asimetric tümörlerdir. Morfolojik olarak AKK, büyük ölçüde küçük ila orta miktarlarda sitoplazmaya sahip non-luminal bazaloid hematoksifilik hücrelerden ve çok daha az luminal kısa küboidal eozinofilik hücrelerden oluşmaktadır. Çekirdekler, küçük veya göze çarpmayan nükleollere sahiptir. Luminal hücreler göze çarpmayabilir, ancak immünohistokimyasal belirteçler bunların ayırt edilmesine yardımcı olmaktadır. Tarif edilen üç farklı mimari model; tübüler (genellikle "berrak" sitoplazmalı lüminal olmayan hücrelerle çevrili ve lüminal hücrelerle kaplı iki katmanlı tübüller), kribriform (hiyalin materyal ve/veya miksoid glikozaminoglikanların "silindirleri"/globülleri ve ara ara küçük olan rijid, oval, kist benzeri boşluklar (psödölümina) tarafından delinmiş değişken boyutlu, oval/yuvarlak kütleler halinde düzenlenmiş bazaloid hücreler ve ara ara küçük luminal hücrelerle kaplı (gerçek lümen) ve solid (lümen oluşumu olmadan tabakalar halinde büyüyen büyük ölçüde bazaloid görünümde tümör hücreleri) mimarilerdir. Klasik AKK genellikle kribriform ve tubular paternlerin kombinasyonunu gösterir. Çoğu çalışmada, solid büyüme paterni daha kötü prognoz, ileri evre ve uzak metastaz gelişimi ile ilişkilendirilir¹⁹.

Szanto ve ark²¹ solid patern derecesine dayalı olarak AKK'ler için histolojik bir derecelendirme şeması önermiştir. Bu şemaya göre derece 1 tümörler, tübüler ve kribriform

alanları olan ancak solid bileşenleri olmayan tümörler, derece 2 tümörler pür veya %30'dan az solid alanla karışık halde kribriform tümörler ve derece 3 tümörler ise ağırlıklı olarak solid paternli tümörler olarak belirlenmiştir. Nöral invazyon, erken evre tümörlerde bile görülebilenken uzak metastaz ve olumsuz nihai sonuç ile ilişkili olumsuz bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, son zamanlarda, 9 uluslararası hasta kohortundan alınan 495 AKK'nin analizi, "perinöral invazyonun hayatta kalma üzerinde hiçbir etkisi olmamasına rağmen, intranöral invazyonun kötü prognozun bağımsız bir göstergesi olduğunu" göstermektedir¹⁹.

2.4.2.2.3. Asinik Hücreli Karsinoma (AHK): Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tükürük bezi tümörlerinin histolojik sınıflandırmasına göre asinik hücreli karsinom, en azından bazı neoplastik hücrelerin sitoplazmik zimojen salgı granülleri ile karakterize edilen seröz asiner hücre farklılaşması gösterdiği tükürük bezlerinin malign epiteliyal bir neoplazmadır. Tükürük bezi duktal hücreleri de bu neoplazmanın bir bileşenidir. Tipik olarak parotis bezinde ortaya çıkar (vakaların %85'i) ve majör tükürük bezlerinden kaynaklanan tüm malign tümörlerin %6-16'sını ve parotis bezindekilerin %7'sini oluşturur. Uzun zamandır iyi prognozlu bir neoplazm olarak kabul edilmekle birlikte, günümüzde bu tümörün özellikle bir alt grup açısından nüks, metastaz ve hatta ölüme yol açma eğilimi nedeniyle, öngörülemeyen klinik seyirli bir malignite olarak kabul edilmesi gerekmektedir. AHK "yüksek dereceli transformasyona sahip asinik hücreli karsinom" olarak tanımlanmıştır. Kadınlar (%58,8) erkeklerden (%41,2) daha fazla etkilenir ve hastalık beşinci ve altıncı dekatlarda hafif bir zirve yapar. Major tükürük bezlerinden parotis en sık etkilenir, tipik klinik tablo yavaş büyüyen bir şişlik şeklindedir. Genellikle semptomatik değildir ve bu da genellikle geç tanı ile sonuçlanır. Ağrı veya çevre dokulara fiksasyon varlığı kötü prognoz habercisidir. Başvuru sırasında nodal metastaz son derece nadir görülür²².

Genellikle yuvarlak, iyi sınırlı ve hatta çeşitli şekillerde kapsüle sahip kitlelerdir. Lobülasyon görülebilenken komşu dokulara infiltratif büyüme nadir izlenir. AHK'ler genellikle 1,0 ila 4,0 cm arasında değişen boyutlara sahipken 13,0 cm'ye kadar boyutlar rapor edilmiştir. Bu muhtemelen gecikmiş tanı veya ihmal edilmiş vakaları yansıtmaktadır. Minör tükürük bezlerinin tümörleri, erken teşhis nedeniyle genellikle daha küçük boyuttadır²³.

AHK'ler hematoksifilik veya eozinofilik görünen çeşitli solid veya kistik büyüme gösterir. Ayrıca seröz-non seröz hücre fenotip oranlarından ve/veya fibröz stroma oranından etkilenir. Tümörler genellikle kapsülsüz ve asimetrik olmasına rağmen, sıklıkla lobüler karakterde ve çeşitli şekillerde sınırlanmıştır. Fibröz bir kapsül bile görülebilir²³.

Minör tükürük bezlerinin tümörleri, kısmen tükürük lobülleri ile çevrili oldukları submukozada yoğunlaşırlar ve ana duktusları içerebilmektedirler. Mukoepidermoid karsinomaya benzer şekilde, lamina propriaya taşma olağandışıdır. Parotis AHK'leri sıklıkla süperfisyel lokalizasyonludur. Bu nedenle kısmen glandüler loblarla çevrilidir. Tümörün tükürük lobüllerine, yumuşak dokuya veya kemiğe irregüler penetrasyonu, ana kitlenin çok uzagını istila eden satellitler, perinöral invazyon ve nekroz sık görülmemektedir. Solid, mikrokistik, foliküler, papiller ve kistik olmak üzere çeşitli büyüme paternleri görülebilir ve tek başlarına veya kombinasyon halinde ortaya çıkarlar. AHK'lerin yaklaşık dörtte biri, kolayca tanınan bir histoloji ile solid karakterdedir. Buradaki tümör parankimi, büyük ölçüde farklılaşmış, hematoksifilik, salgı granülleri ile yüklü seröz benzeri hücrelerden oluşan paketlenmiş kümeler halinde düzenlenmiştir. Solid mimari ince fibrovasküler şeritlerle ayrılmış hücre tabakaları ile karakterize edilir ve bu nedenle sıklıkla trabeküler ila asiner şekilde görünmektedir. Hücreler arasında küçük bir lümen oluştuğunda mimari mikrokistik (kafes benzeri) hale gelir²³.

2.4.2.2.4. Karsinoma ex Pleomorfik Adenoma-Malign Mikst Tümör (Ca ex PA-MMT):

Karsinoma ex pleomorfik adenom, primer veyahut tekrarlayan iyi huylu pleomorfik adenomdan kaynaklanan bir karsinom türüdür. Genellikle klinisyenler ve patologlar için teşhis açısından zorluğa neden olur. MMT'nin en yaygın klinik belirtisi parotis bezinde sert bir kitle şeklindedir. Adenom ve karsinom bileşenlerinin oranları bu neoplazmanın makroskopik özelliklerini belirlemektedir²⁴.

Gnepp, MMT içeren yaklaşık 60 seriyi özetlemektedir ve MMT'nin tüm tükürük bezi neoplazmalarının yaklaşık %3.6'sını, tüm mikst tümörlerin %6.2'sini ve tüm malign tükürük bezi neoplazmalarının %11.6'sını oluşturduğunu belirtmektedir²⁵. MMT, 100.000 malign neoplazma başına 5.6 vaka ve 1 milyon kişi başına 0.17 tümör yıllık insidans oranına sahip olduğundan, nadirdir. Tümör ağırlıklı olarak yaşamın altıncı ila sekizinci dekatlarında bulunur ve kadınlarda biraz daha yaygın görülmektedir²⁴.

MMT ağırlıklı olarak majör tükürük bezlerini etkiler ve vakaların çoğu parotis ve submandibuler bezlerde görülmektedir. Ayrıyeten ağız boşluğundaki minör tükürük bezlerinde, özellikle sert ve yumuşak damakta ortaya çıktığı bu bölgelere ek olarak meme, lakrimal bez, trakea ve burun boşluğunda da izlendiği bildirilmiştir. MMT vakalarının çoğu yaygın olarak invaziv olmadığından ve genellikle PA ile benzer klinik belirtilere sahip olduğundan asemptomatik olabilir. Ağrı genellikle neoplazmanın komşu yumuşak ve sert

dokulara lokal olarak yayılmasından kaynaklanabilmektedir. MMT fasiyal siniri infiltre ettiğinde fasiyal sinir parezisi veya felci gösterebilir²⁴.

PA bileşeni baskın olduğunda, tümör makroskopik olarak grimsi mavi ve şeffaf ila sarımsı beyaz görünür. Bu görünüm stromadaki hyalinizasyon ve kalsifikasyon ile ilişkilidir. Öte yandan, malign bileşenler baskın olduğunda, tümör yaygın olarak infiltratiftir, nekroz ve hemoraji sıklıkla mevcuttur ve kolayca malign bir tümör olduğu tanınabilir. Tümörlerin boyutları 1 ila 25 cm arasında değişir²⁴.

MMT, tanımı gereği, mikroskopik incelemede PA ve karsinom bileşiminden oluşmaktadır. Bazı durumlarda karsinom, PA bileşeninden hiçbir iz bırakmadan tüm neoplazmayı kaplayacak şekilde gelişebilmektedir. Bu durumda, PA bileşeninin saptanması, önceki biyopsiye, klinikopatolojik korelasyona veya numunenin ek bölümlerine bağlıdır. Alternatif olarak, kanser ağırlıklı olarak nükleer pleomorfizm, sık atipik mitotik figürler, hemoraji ve nekroz ile karakterize seyrek, dağınık malign transformasyon odaklarına sahip PA bileşeni şeklinde olabilmektedir. Bu vakalar genellikle patoloğları tanısal bir zorlukla karşı karşıya bırakır ve yanlış tanıya yol açarak tedavi protokolünü olumsuz etkileyebilmektedir. Karsinomatöz bileşenin fibröz kapsül dışındaki invazyonunun varlığına ve kapsamına bağlı olarak Ca ex PA, invaziv olmayan, minimal invaziv ve invaziv Ca ex PA olmak üzere alt bölümlere ayrılabilir. Literatürde intrakapsüler CA ex PA, carcinoma in situ olarak da bilinmektedir. İnvaziv olmayan bir Ca ex PA'daki karsinom bileşeninin yerleşimi PA'nın iyi tanımlanmış fibröz kapsülü içinde sınırlıdır. Non-invaziv Ca ex PA, malign dönüşümün başlangıcını işaret etse de, PA'nın selim davranışını sergileme eğiliminde olmaktadır. Ca ex PA'nın malign bileşeni, ekstrakapsüler dokuya 1,5 mm penetrasyona uğradığında, minimal invaziv Ca ex PA olarak sınıflandırılmaktadır. İnvaziv Ca ex PA, malign komponentin tümör kapsülünden komşu dokuya 1.5 mm'den daha fazla invazyon yaptığı durumu tanımlar. PA alanları, karsinom alanları orantılı olarak arttıkça seyrek, dağınık duktal yapılara sahip hyalinize doku nodüllerinden oluşmaktadır. Ca ex PA ayrıca sadece epitelial (lüminal) maligniteye sahip olanlar ve miyoepitelial (lüminal olmayan) maligniteye sahip olanlar olmak üzere ayrılabilir²⁴.

Miyoepitelial farklılaşmaya sahip Ca ex PA, ayrıca hem epitelial hem de miyoepitelial malignite sergileyenler ve özel miyoepitelial maligniteye sahip olanlar olarak alt bölümlere ayrılabilir. Özel miyoepitelial maligniteye sahip olanlar oldukça nadir görülmektedir. Miyoepitelial farklılaşmaya sahip Ca ex PA'lar genellikle belirgin invazivdir ve hem majör hem de minör tükürük bezlerinde bulunmuştur. Ca ex PA'nın malign bileşeni

çoğunlukla başka türlü tanımlanamayan adenokarsinomdur (Adenokarsinoma, NOS) ²⁴. Bazı kaynaklarda ise en sık bileşenin tükürük bezi duktus karsinomu olduğu belirtilmektedir ¹⁵. Bazen bileşen adenoid kistik karsinom, mukoepidermoid karsinom olabilir. Diğer daha az yaygın histolojik alt tipler arasında asinik hücreli karsinom, epitelial-miyoepitelial karsinom, bazal hücreli karsinom, miyoepitelial karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve şeffaf hücreli karsinom yer almaktadır. Malign bileşen ayrıca alt tiplerin karışımı halinde olabilir. Ca ex PA metastazlarında sadece karsinomatöz bileşenin mevcut olduğunu belirtmekte fayda vardır. Tanıda patolojik değerlendirme altın standarttır. Cerrahi eksizyondan önce teşhis yöntemleri arasında ince iğne aspirasyon sitolojisi (FNAC), sonografi, bilgisayarlı tomografi (CT) taraması ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) taraması yer alabilir. Genel olarak, bu teşhis yöntemlerinin hiçbirisi tek başına kullanıldığında yüksek doğrulukta olmadığından ameliyat öncesi tanı koymak için MRI taraması ve İİAS gibi tanı araçlarının bir kombinasyonu kullanılmalıdır ²⁴.

Ca ex PA'nın tedavisi genellikle ablatif bir cerrahi prosedürü ve ardından radyoterapiyi kapsamaktadır. Genel olarak, Ca ex PA'lı hastaların prognozu kötü olup hastaların doğru teşhisi ve agresif cerrahi yönetimi, hayatta kalma oranlarını artırabilir ²⁴.

2.4.2.2.5. Tükürük Bezi Duktus (Salivary dukt) Karsinomu (TBDK): Tükürük bezi duktus karsinomu, Dünya Sağlık Örgütü'nün son sınıflandırmasında yüksek lokal nüks ve uzak metastaz oranına sahip 21 primer tükürük bezi karsinom alt tipinin en agresif tümörüdür. TBDK genellikle 50 yaşın üzerindeki erkekleri etkiler. Tüm tükürük bezi malignitelerinin yaklaşık %5 ila %10'unu oluşturur. TBDK'lerin çoğu majör tükürük bezlerinden, özellikle parotis bezinden kaynaklanır, ancak minör tükürük bezlerinde, sinonazal sistemde ve lakrimal bezde de görülebilmektedir. Radyolojik olarak, çoğu TBDK, yüksek dereceli malign tümörlerin özelliklerini göstermektedir ²⁶.

TBDK, komedonekrozlu tümör hücresi proliferasyonu ve kribriform bir büyüme paterni ile karakterize, meme duktal karsinomasına benzeyen, yüksek dereceli agresif bir epitelial malignite olarak tanımlanmaktadır. Tümör hücreleri bol miktarda eozinofilik sitoplazma ile belirgin nükleollü büyük pleomorfik nükleuslara sahiptir. TBDK histolojik olarak meme karsinomuna benzese de, genellikle daha belirgin hücresel atipi ve daha fazla mitoz içerir. Müsin açısından zengin, sarkomatoid, invaziv mikropapiller, onkositik ve rabdoid dahil olmak üzere TBDK'nin çeşitli histolojik varyantları bildirilmiştir. Ancak bu histomorfolojik özellikler daha çok TBDK'nin tipik histolojik özellikleriyle kombinasyon halinde görülmektedir. Sarkomatoid, invaziv mikropapiller ve rabdoid TBDK'nin

konvansiyonel TBDK'den daha kötü prognoz gösterdiği öne sürülmektedir. TBDK vakalarının yaklaşık %20-59'u önceden var olan pleomorfik adenomdan (ex PA) kaynaklanmaktadır. Bu nedenle TBDK, PA ex karsinomun en yaygın alt tipidir. TBDK temelde oldukça malign bir tümör olmasına karşın histolojik özelliklerin bazıları TNM evresinden bağımsız prognostik faktörlerdir. Erken teşhisi için bir tarama sistemi bulunmadığından, çoğu TBDK vakası ileri bir aşamada ortaya çıkar. Bildirilen invaziv olmayan (in situ) TBDK vakaları sınırlıdır²⁶.

2.4.2.2.6.Adenokarsinoma-NOS: Tükürük bezi adenokarsinomu (NOS) bilinen epiteliyal tükürük bezi karsinomları dışında duktal ve/veya glandüler yapılar (kistik formasyonlu veya formasyonsuz) oluşturan bir epiteliyal karsinom spektrumunu temsil etmektedir. Eş anlamlıları sınıflandırılmamış adenokarsinom; duktal karsinom/adenokarsinom; kistadenokarsinom; müsinöz kistadenokarsinom; papiller kistadenokarsinom; intestinal tip adenokarsinomdur. Adenokarsinoma-NOS, tüm tükürük bezi karsinomlarının yaklaşık %10-15'ini oluşturmaktadır. Ortalama hasta yaşı yaklaşık 58'dir, ancak geniş bir yaş aralığına sahiptir. Bu tümörler çocuklarda oldukça nadir gözlenir. Bu tümörlerin %50'den fazlası parotis bezinde, %40'ı minör bezlerde, en sık olarak sert damak, yanak mukozası ve dudaklarda ortaya çıkar. Major bezlerin çoğu tümörü asemptomatik, soliter sert veya kistik kitleler şeklinde ortaya çıkar. Bazen ağrılı olabilmektedirler. Damaktaki tümörler genellikle ülseredir ve kemik yapıları aşındırabilmektedir. Bu tümörlerin süreci 1 ila 10 yıl arasında önemli ölçüde değişmektedir. Tümörler kısmen sınırlı olabilir, ancak düzensiz ve infiltratif bir görünüme de sahip olabilir. Kesit yüzeyi genellikle nekroz ve kanama alanları içerebilen ten rengi veya sarıdır. Sitolojik özellikler spesifik değildir ve neoplazmanın derecesine ve diğer histolojik özelliklerine bağlıdır. Tümörler, kistik formasyonu olan veya olmayan duktal veya glandüler proliferasyonlar göstermektedir. Tümör hücreleri küboidal, kolumnar, poligonal, berrak, müsinöz, onkositoid ve/veya plazmasitoid morfolojide olabilir ve küçük birleşik yuvalar veya kordonlar, araya giren bağ dokusu ile büyük adalar ve solid, yoğun hücreyel stroma dahil olmak üzere çeşitli büyüme modellerine sahip olabilir⁸.

Tümörler hücreyel atipinin derecesine göre düşük, orta veya yüksek dereceli olarak derecelendirilebilirler. Duktal ve glandüler yapılar, düşük ve orta dereceli tümörlerde sık görülürken, yüksek dereceli tümörlerde daha az görülmektedir. Yüksek dereceli tümörler sıklıktır. Adenokarsinoma (NOS) tanısının konulabilmesi için öncelikle tükürük bezi duktus karsinomu, yüksek dereceli mukoepidermoid karsinom, polimorföz adenokarsinom ve metastatik adenokarsinom dahil olmak üzere en yaygın alt tiplerin dışlanması gerekir.

İmmünohistokimya adenokarsinoma-NOS'u asinik hücreli karsinomdan (CK18, DOG1) ve miyoepitelial/bazal hücre bileşimine sahip tümörlerden (kalponin, SMA, CK5/6, p63) ayırmada yardımcı olabilmektedir ⁸. Bu tümörler AE1AE3 pozitif, CK7 pozitifdir. Tümöral hücrelerin %30'undan fazlasında Ki67 pozitifdir; maspin ve c-kit kaybı tespit edilmiştir ⁶.

2.4.2.2.7. Polimorföz Adenokarsinoma: Tükürük bezlerinin daha önce polimorf düşük dereceli adenokarsinomu olarak adlandırılan polimorföz adenokarsinom nadir görülen bir kanserdir. Bu tümör ilk olarak 1983 yılında tanımlanmıştır. Nüfusa dayalı çalışmalar, yıllık insidansın 100.000 kişi başına 0,051 vaka olduğunu bildirmektedir. Genellikle yavaş büyüyen, düşük metastatik potansiyele sahip bir neoplazmdır ve neredeyse her zaman damaktaki minör tükürük bezlerinde ve bukkal mukozada ortaya çıkar. Ağız boşluğunda en sık görülen ikinci minör tükürük bezi tümörü (mukoepidermoid karsinomdan sonra) olmakla beraber majör tükürük bezlerinde görülme sıklığı çok daha düşüktür. Kadınlar erkeklerden daha sık etkilenir. Polimorföz adenokarsinom başlangıçta düşük metastatik potansiyele ve mükemmel sağ kalıma sahip düşük dereceli bir histoloji olarak tanımlanmıştı ancak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2017 yılında yapılan bir güncelleme, %19'a varan nüks oranları ve yüksek dereceli malignitelere dönüşüm vakalarını gösteren kanıtlar nedeniyle düşük dereceli terimini kaldırmaya karar verdi. "Düşük dereceli" teriminin kaldırılması, uygunsuz konservatif yönetimin azaltılmasına yardımcı olacak ve lezyonun, klinik evre ve histolojik özelliklerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesine dayalı olarak diğer malign tükürük bezi tümörleri ile aynı şekilde yönetilmesini sağlayacaktır ²⁷⁻²⁹.

Histolojik olarak uniform nükleer özellikler ve morfolojik çeşitlilik ile karakterize edilir. Sıklıkla aynı neoplazma içinde trabeküler, tübüler, kribriform, fasiküler ve solid gibi çok çeşitli büyüme paternleri sergiler. Tipik bir bulgu, memenin lobüler karsinomunu anımsatan, hedef benzeri (soğan kabuğu benzeri) desenler oluşturan halkaların varlığıdır. Komşu dokular ve perinöral invazyon tipiktir. Ancak buna rağmen polimorföz adenokarsinomanın genel prognozu hala olumludur ³⁰. Kribriform patern, sinir tutulumuyla birlikte AKK olarak yanlış teşhisinde ana nedendir ²⁸.

Birçok lezyon aynı zamanda papiller kistik morfoloji gösterir ve bunların daha agresif olabileceği ve daha fazla lenf nodu metastazı insidansına sahip olabileceği rapor edilmiştir. 1999'da dilde polimorföz adenokarsinomun tipik olarak kribriform veya papiller kistik bir varyantı rapor edildi ve buna dilin kribriform adenokarsinomu adı verilmişti. Daha sonra diğer ağız içi bölgelerde lezyonlar rapor edildi ve tümöre artık minör tükürük bezlerinin kribriform adenokarsinomu adı verilmektedir. Bu lezyonun polimorföz adenokarsinomadan daha agresif

olduğu kabul edilmekle birlikte çoğu kişi onu yeni bir antite olarak görmektedir. Polimorföz adenokarsinoma'dan ayrımı, polimorföz adenokarsinoma vakalarının yalnızca %10'una kıyasla minör tükürük bezlerinin kribriform adenokarsinomu vakalarının %80'inden fazlasının yeniden düzenlenmiş PRKD1-3 genlerini barındırdığı bulgusu ile desteklenmektedir. Bunun tersine, polimorföz adenokarsinoma olgularının %70'inden fazlası, minör tükürük bezlerinin kribriform adenokarsinomunda nadiren görülen spesifik bir PRKD (E710D) mutasyonu göstermektedir. Tartışmalı bir şekilde, DSÖ uzman paneli minör tükürük bezlerinin kribriform adenokarsinomunu yeni bir antite olarak dahil etmemiş, bunun bir varyant olduğunu düşünmüştür. Bazı gerekçelerle bu durum, benzer morfoloji ve immünofenotipi paylaştıkları, aynı gen ailesi içindeki genetik değişiklikleri de içeriyor gibi göründükleri gerçeğine dayanmaktadır ²⁸.

2.4.2.2.8. Meme Analoğu Sekretuar Karsinoma (MASK): İlk olarak 2010 yılında tanımlanan bu antite ağırlıklı olarak parotis bezinden kaynaklanan düşük dereceli bir tükürük bezi tümörüdür. Bu tümörler, mikrokistik boşluklar içinde bol miktarda vakuolize kolloid benzeri PAS-pozitif sekresyon içeren mikrokistik ve solid alanlardan oluşan lokal invaziv maligniteleri temsil eder. Histomorfolojik olarak bu tümör memenin sekretuar karsinomunun yanı sıra tükürük bezinin düşük dereceli kistadenokarsinomunu ve asinik hücreli karsinomunu andırır ²⁹.

Tükürük bezlerinin MASK'leri, bir ETV6-NTRK3 füzyon onkogenine yol açan, meme karşılıklarına özdeş bir translokasyon t(12;15) (p13;q25) barındırmaktadır. Bu translokasyonun varlığı şimdiye kadar tükürük bezi kanserinin başka hiçbir alt tipinde bulunamamıştır. Böylece MASK'yi asinik hücreli karsinomdan ayırmaktadır ²⁹.

2.4.2.2.9. Skuamöz Hücreli Karsinoma (SHK): Majör (parotis ve submandibuler) tükürük bezlerinin primer skuamöz hücreli karsinomları tükürük bezinin metaplastik duktal epitelinden kaynaklanan nadir görülen neoplazmlar olup bu ifadeye aykırı istatistikler, mukoepidermoid karsinomların ve parotis bezi örneğinde metastatik karsinomların dahil edilmesiyle ortaya çıkmaktadır. Gerçek sıklık, parotis bezindeki tüm tümörlerin %1'inden az ve submandibuler bez için ise yaklaşık %4 oranındadır ^{31,32}.

Baş ve boyunun kutanöz skuamöz hücreli karsinomu hastaların %5'ine kadar metastaz yapabilir. Parotis lenf nodları sekonder tümörler için en sık yerleşim bölgesidir. Kutanöz skuamöz hücreli karsinomun parotis metastazları agresif olma eğilimindedir ⁶. Bu tanı, baş ve boyundaki alternatif bir primer bölgede veya diğer uzak bölgelerde ortaya çıkan skuamöz hücreli karsinomdan intra veya periglandüler lenf nodlarının metastatik tutulumunun

dışlanması ve MEK gibi diğer tümör tiplerinin yüksek dereceli histolojik bileşenlerinden ayırıcı tanı gerektirir. Bu tümörler erkeklerde daha sık görülür. Genellikle asemptomatik olarak ortaya çıkar, ancak başvuru sırasında ağrı, nöropati ve nodal tutulum da görülebilmektedir. Tedavi, adjuvan radyoterapi ile primer ve nodal havzanın cerrahi olarak çıkarılmasını içerir. Sonuçlar hala zayıf olup lokorejyonel başarısızlık sık görülür ve genel sağkalım 5 yılda %50'ye yaklaşır ³².

2.4.2.2.10.Hematolenfoid Tümörler: Tükürük bezinin primer Non-Hodgkin lenfoması (NHL) nadir bir tümördür. En sık parotis bezinde meydana gelir. En sık görülen alt tip ektranodal marjinal zon B hücreli lenfoma-mukoza ile ilişkili lenfoid doku tipidir. Bu alt tip, son zamanlarda Revised European-American Classification (REAL) ve Dünya Sağlık Örgütü'nün hematopoietik ve lenfoid neoplazmaların sınıflandırmasına dahil edilmiştir. Bu düşük dereceli lenfoma genellikle otoimmün hastalık Sjögren sendromu ile ilişkili olan benign lenfoepiteliyal lezyon/miyoepiteliyal sialoadenit zemininde ortaya çıkmaktadır. Otoimmün hastalık öyküsü olmayan hastalarda nadiren geliştiği gözlenmiştir. Mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması, mide gibi diğer ektranodal bölgelerde olduğu gibi tükürük bezinde ortaya çıktığında, genellikle tedavisiz uzun süre lokalize kalma eğiliminde olan sessiz bir neoplazm olarak bilinmektedir. Ancak nihayetinde tümör yayılabilir veya daha yüksek bir dereceye dönüşebilir. İmmünofenotipik veya flow sitometrik analiz, çoğu durumda malign lenfoma tanısını desteklemeye yardımcı olan, anormal bir fenotip veya immünoglobulin hafif zincir kısıtlamasını göstermede yararlı olabilir yöntemlerdir ³³.

2.4.2.3.Tükürük Bezinin Benign Yumuşak Doku Lezyonları

2.4.2.3.1.Hemanjiyoma: Hemanjiyom, endotel hücrelerinin ve perisitlerin proliferasyonu ile karakterize benign vasküler lezyondur. Hemanjiyomlar, yenidoğanda en sık görülen iyi huylu tükürük bezi tümörleri olup parotis tümörlerinin yaklaşık %50'sini oluşturur. Hemanjiyomlar kadınlarda 2 kat daha sık görülmekte olup neredeyse sadece parotis bezinde görülmektedir. Hastalar bir kitle ile başvurmaktadır. Tümörlerin çoğu parotis bezinde sınırlıdır, ancak bazı lezyonlar çevre dokuya uzanabilir. Anatomik yapıların şekil bozukluğuna ve bozulmasına neden olabilmektedirler. Makroskopik olarak nodüler, grimsi kırmızı bir kitle olup genellikle solid bir kesit yüzeyine sahiptir. Mikroskopik olarak lezyonlar lobüledir ve çeşitli boyut ve şekillerde ince duvarlı damarlardan oluşmaktadır. Lümen, özellikle erken evrede ince olabilir. Daha büyük, daha belirgin lümen olgunlaşmanın işaretidir. Nükleer atipi mevcut değildir.

Mitotik figürler görülebilir. Lezyonlar önceden var olan tükürük bezi dokusunu çevreler ve onun yerini alır. İmmünohistokimya, CD34 boyası endotelial hücreleri belirginleştirir ve SMA boyası perisitik bileşeni vurgular. İnfantil lezyonlar başlangıçta hızla büyür ve çoğu sonradan durur. Başarılı tedavi seçenekleri arasında propranolol, steroid enjeksiyonu, endovasküler skleroterapi ve cerrahi yer almaktadır⁸.

2.4.2.3.2.Lipoma/Sialolipoma: Tükürük bezi lipomu ve sialolipom, major tükürük bezlerinde görülen neoplastik lipomatoz proliferasyonlardır. Sialolipoma ayrıca epitelial bileşen içerirken, sıradan lipom içermez. Lipom ve sialolipom, tükürük bezi tümörlerinin %0.5'ini oluşturmaktadır. Sıradan lipomlar, sialolipomların yaklaşık iki katı kadar yaygın görülmektedir. Her iki form da orta ila ileri yaştaki hastalarda ortaya çıkarken sıradan lipom erkek baskınlığı gösterir. Çoğu lipom ve sialolipom (%90) parotis bezlerinde gelişirken nadiren submandibular bezlerde ve son derece istisnai olarak minör tükürük bezlerinde gelişebilirler. Lipomlar ve sialolipomlar genellikle yavaş büyür. Klinik olarak asemptomatiktir. Makroskopik olarak iyi sınırlı sarımsı tümörlerdir. Mikroskopik olarak tükürük bezi lipomları diğer lipomlara benzer ve atrofik tükürük bezi parankiminin inkomplet rimini içerebilir. Sıradan lipomun varyantları (örn. iğsi hücreli lipom, anjiyolipom ve pleomorfik lipom) oldukça nadir görülür. Ayırıcı tanı, lipomatoz metaplazili diğer tükürük bezi tümörlerini (örn. pleomorfik adenom ve miyoepitelyoma) ve atrofik tükürük bezi parankimini içermektedir. Tüm vakalar eksizyonla tedavi edilir ve nüks bildirilmemiştir⁸.

2.4.2.3.3.Nodüler Fasiit: Nodüler fasiit, fibroblastik/miyofibroblastik hücrelerden oluşan kendi kendini sınırlayan fibröz neoplazmdır. Tükürük bezlerinde tüm nodüler fasiit vakalarının yaklaşık %1'ini oluşturan sadece 30 vaka bildirilmiştir. Lezyon en sık yaşamın üçüncü ve dördüncü dekatlarında ve nadiren çocuklarda cinsiyet ayrımı olmaksızın ortaya çıkmaktadır. Az sayıda vakada travma sonrası gelişim bildirilse de etyoloji bilinmemektedir. Nodüler fasiit genellikle parotis bezinde gelişir ve submandibular bezde bildirilen yalnız bir vaka vardır. Nodüler fasiit tipik olarak ağrı ve klinik semptom içermeyen hızla büyür. Makroskopik olarak, nodüler fasiit sınırlı veya infiltratif görünebilir, ancak kapsüle sahip değildir. Tipik olarak yaklaşık 2-4 cm büyüklüğündedir. Mikroskopik olarak neoplazm tipik doku kültürü benzeri büyüme paternine sahip, hücrel atipi göstermeyen fibroblastik/miyofibroblastik bir proliferasyon olarak kendini gösterir. Tükürük bezlerindeki lezyonlar histolojik ve immünohistokimyasal olarak klasik subkutan vakalarla aynıdır. Artan mitotik aktivite ve/veya fokal infiltrasyon, sarkom olarak yanlış teşhise yol açabilmektedir. Sitolojik örneklerde de yanlış teşhis mümkün olmaktadır. USP6 geninin yeniden

düzenlenmesi vakaların büyük bir kısmında bulunmuştur. Tedavide konservatif cerrahi yeterlidir. Yetersiz eksizyonla bile nüks çok nadir bulunmuştur. İnce iğne aspirasyonu kullanılarak sitoloji ile teşhis edilen vakalarda da spontan regresyon tanımlanmıştır⁸.

2.5. Tükürük Bezi Hastalıklarında Tanı Yöntemleri

Tanıda en önemli araç fizik muayenedir. Tükürük bezi tümörlerinin yaklaşık %80'i parotiste ortaya çıktığı ve yaklaşık %80'i iyi huylu olduğu için, ilk tanı stratejisi, tümör ile kistler, enflamatuar süreçler ve lenf düğümü hiperplazisi gibi diğer iyi huylu durumlar arasında ayırıcı tanıyı kapsamalıdır. Kötü huylu bir lezyondan şüphelenildiğinde mutlaka patolojik tanı gereklidir. Ultrasonografi, yüksek duyarlılığa sahip (yaklaşık %100-CT taramasına benzer) düşük maliyetli bir yöntemdir. Tümörlerin yaklaşık %90'ı yüzeysel lobda ortaya çıktığı için her zaman ameliyat öncesi inceleme önerilir. Ultrason, daha derin parotis lobunun bir kısmını gösteremese de, intraglandüler lezyonları ekstraglandüler lezyonlardan ayırt etmede mükemmel bir araçtır. MRG, özellikle daha büyük tümörler (4 cm'den büyük) ve derin yapılardan kaynaklanan ve/veya bunları içeren tümörler için doğru cerrahi planlamada tümör ve çevre dokuların arayüzünü göstermede özellikle önerilmektedir. Ağız ve burun boşluğundan kaynaklanan minör tükürük bezi kanserlerinde ve neoplazmin tam boyutunun genellikle tek başına klinik muayene ile tanımlanamadığı paranazal sinüslerde de MRG görüntüleme önerilmektedir¹.

Açıkça malignite kanıtı varsa ve boyun diseksiyonu ve total parotidektomi gibi radikal cerrahi düşünülüyorsa doku biyopsisi endikedir. Tükürük bezi tüberkülozu veya lenfomayı tedavi etmek için bu tür radikal cerrahi kullanmak yanlıştır. İkilem, iyi huylu bir tümör gibi görünen yavaş ilerleyen bir kanserin varlığında ortaya çıkmaktadır. Deneyimli bir klinisyen, vakaların %90'ında ikisi arasında ayırım yapabilmelidir ve ince iğne aspirasyon sitolojisinin (İİAS) ek faydasıyla, yanlışlıkla iyi huylu bir tümörü tedavi etme riski daha da azalmaktadır. Periglandüler bir nodül durumunda birincil tükürük bezi tümörü ile patolojik bir lenf düğümü arasında ayırım yapılmasını sağlamaktadır. Vakaların yaklaşık üçte birinde gereksiz cerrahiden kaçınılabilmektedir. Mukoepidermoid karsinomlarda nispeten sık görülen kistik dejenerasyonlu bir tümörü teşhis etmek için tekrarlanan aspirasyonlar yararlıdır. İğne hattı boyunca ekim riskinin ihmal edilebilir olduğu gösterilmiştir. Bu gözlemlere rağmen, İİAS kararı klinik takdire bırakılmalıdır. Ucuzdur, uygulaması basittir ve uygun ellerde oldukça doğru sonuç verir ve morbidite çok düşüktür. İİAS, şüphelenilen patolojik tanının terapötik stratejiyi değiştireceği vakalarda özel bir role sahip olmaktadır. Otoimmün T hücre hastalığı

olanlarda, tüberküloz, lenfoma veya büyümüş bir lenf nodu gibi bir tükürük bezi tümörü şüphesi olmadığı durumlarda şiddetle tavsiye edilir ¹.

İnflamatuvar tümörlerin ve iyi huylu kistlerin tükürük bezi büyümesinin başlıca nedenlerini oluşturduğu çocukluk çağında özellikle submandibular bezde İİAS önerilmektedir. Kötü huylu tümörlerin iyi huylu tümörlere oranı, bu kanserler normalde doğası gereği yavaş olmalarına rağmen yetişkinlerdekinden daha yüksektir. İyi huylu bir tümörle karıştırılırsa ve tümör yetersiz eksize edilirse, fasiyal siniri risk altına sokacak şekilde daha ileri cerrahi gerekebilir veya adjuvan RT düşünülebilir ¹.

Tümör ekim riski nedeniyle genellikle açık biyopsi önerilmez. Minör tükürük bezlerinde (damak, dil) küçük kitlelerin varlığında, lezyonun malign olduğu kanıtlanırsa, punch biyopsi doğrudan eksizyona tercih edilebilir. Frozen kesit teşhisinin doğruluğu oldukça tartışmalı olup yanlış pozitif oranları %1,1, yanlış negatif oranları ise %2,6'dır. Doğruluk oranı benign tümörler için %98,7 iken malign lezyonlarda %85,9 civarındadır. Periglandüler lenf nodları da dahil olmak üzere çıkarılan örneğin frozen incelemesi, acil boyun diseksiyonunu planlamak amacıyla birkaç cerrah tarafından gerçekleştirilir. Çeşitli histotipler arasında ayırım yapmak zor olabileceğinden, bu prosedürün birkaç sınırlaması mevcuttur ¹.

2.5.1.İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

Tükürük bezi ince iğne aspirasyonu (İİA), sitopatolojinin en zorlu alanlarından birini temsil etmektedir. Bu kısmen, insan vücudunda bulunan 500'den fazla tükürük bezinde karşılaşılabilen hem reaktif hem de neoplastik lezyonların geniş bir yelpazesinden kaynaklanır. Histolojik ve sitolojik olarak, tükürük bezi tümörleri, insan tümörlerinin en heterojen gruplarından biri olarak tanımlanmıştır. Tükürük bezi İİA'sı için ek bir zorluk, birçok iyi huylu ve kötü huylu tükürük bezi tümörü arasında önemli sitomorfolojik çeşitlilik ve örtüşme bulunmasıdır. Genel olarak, birçok tükürük bezi tümörü benzer bir epitel ve miyoepitelyal hücre bileşimine sahip olduğundan, yardımcı belirteç çalışmalarının bu sorunu çözmede sınırlı değeri bulunmaktadır. Aşılması gereken tüm bu engellerle birlikte, tükürük bezi İİA'sının bu karmaşık lezyon grubunu teşhis etmek için doğru ve etkili bir araç olarak ortaya çıkması oldukça etkileyicidir. Şu anda, İİA, tükürük bezi kitlesinin değerlendirilmesinde birinci basamak prosedür olarak geniş kabul görmektedir ³⁴.

İİA ilk olarak 1847'de Kun tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra 1930'larda Martin ve Ellis tarafından yeniden tanıtılmıştır. Şu anda, İİA, çoğu anatomik bölgede hem palpabl hem de derin yerleşimli lezyonların değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır. İİA, ele gelen kitlelerin değerlendirilmesi için sitopatologlar, klinisyenler ve cerrahlar tarafından

manuel olarak yapılır. Ele gelmeyen derin yerleşimli veya kistik lezyonlar içinse ultrason veya BT kılavuzluğunda yapılmaktadır³⁴.

İİAS, %87 ile %96 arasında değişen bir doğrulukla yüksek bir sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Ancak sensitivite teknik operatöre de bağlıdır. Sensitivite hem kötü huylu hem de iyi huylu tümörlerde %73 ile %86,6 arasında değişirken, spesifitenin genellikle iyi huylu tümörlerde kötü huylu tümörlere göre daha iyi olduğu bilinmektedir (%97'ye karşı %85). Yetersiz örneklemeden kaynaklanan yanlış negatif teşhisler en sık görülen hatadır¹.

2.6. Tükürük Bezi Sitolojilerinde Milan Raporlama Sistemi

İnce iğne aspirasyonu (İİA), tükürük bezi lezyonlarının tedavisinde etkili bir birinci basamak tanı testi olarak geniş çapta kabul görmüş durumdadır. Neoplastik ve neoplastik olmayan tükürük bezi lezyonlarını ayırt edebilir. Bir neoplazm durumunda, İİA birçok yaygın iyi huylu tümörü teşhis edebilir. Çoğu durumda, İİA ayrıca düşük ve yüksek dereceli karsinomları ayırt edebilmektedir. Neoplastik tükürük bezi lezyonları genellikle cerrahi olarak tedavi edilirken neoplastik olmayanlar genellikle cerrahi müdahale olmaksızın konservatif tedavi edilmektedir. Bir karsinomun düşük veya yüksek dereceli olup olmadığını bilmek, parotis tümörleri durumunda fasiyal sinirin korunmasına ilişkin kararlar ve boyun diseksiyonu endikasyonları dahil olmak üzere cerrahinin kapsamını belirlemektedir. Pleomorfik adenom (PA) ve Warthin tümörü (WT) gibi iyi huylu neoplazmaların bir alt kümesinde, spesifik İİA tanısı, hastanın isteklerine ve sağlık durumuna bağlı olarak tümörün cerrahi olmayan bir şekilde klinik takip ve görüntüleme yoluyla yönetilmesi seçeneğine izin vermektedir. Tükürük bezi kitlesi için İİA öncesi malignite riski (ROM) boyutuna ve konumuna bağlı olarak değişmektedir. Malignite riski parotis bezinde %20-25, submandibular bezde %40-50 ve sublingual ve minör tükürük bezlerinde %50-81 civarındadır. Tükürük bezi İİA testi performansı İİA'yı gerçekleştiren operatörün teknik deneyimi, sitolojik preparatların kalitesi, değerlendiren sitopatoloğun deneyimi, lezyonun morfolojik heterojenliği ve kistik bir bileşen içermesi dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlı olarak bir dizi hassasiyet ve özgüllük gösterir. Tükürük bezi İİA'sının çoğu seride bildirilen genel sensitivitesi %86 ila %100 arasında değişirken spesifitesi %90 ila %100 arasındadır. Yanlış negatif ve yanlış pozitif tanımlar nadir gözlenir. Neoplastik tükürük bezi lezyonlarını neoplastik olmayan tükürük bezi lezyonlarından ayırma sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %79-100 ve %71-100 iken, İİA'nın tükürük bezi lezyonlarını benign ve malign olarak ayırt etmedeki doğruluğu %81 ila %100

arasında değişir. Tersine, tükürük bezi İİA'sının doğruluğu, bir neoplazmayı spesifik olarak alt tiplendirmek için kullanıldığında, %48 ila %94 arasında değişen daha geniş bir aralık göstermektedir. Tükürük bezi İİA'sının karmaşıklığının ortaya çıkardığı zorluklar, tükürük bezi İİA'sının rapor edilebileceği standart kademeli bir teşhis sisteminin olmaması nedeniyle daha da karmaşık hale gelir. Tükürük bezi İİA'sının raporlanması için bir sınıflandırma sisteminin oluşturulması, tükürük bezi İİA'sının genel etkinliğinin iyileştirilmesine yönelik önemli bir adımı temsil eder. Böylece hasta bakımının iyileştirilmesine yol açar. Raporlama sisteminin belirli teşhisler yerine risk sınıflandırmasını vurgulaması ve her bir vaka için ikili bir iyi huylu veya kötü huylu değerlendirme yerine artan her bir risk kategorisi için ROM sağlaması gerekmektedir. Tükürük bezi sitoloji örnekleri için bir raporlama sistemi deneyimli sağlık profesyonellerinden oluşan uluslararası bir konsensus tarafından geliştirilmiştir ve Tükürük Bezi Sitopatolojisini Raporlamak için Milano Sistemi (MSRSGC) olarak belirlenmiştir. MSRSGC'nin amacı, genel hasta bakımını iyileştirmek için klinisyenler ve kurumlar arasında daha iyi iletişimi sağlamaktır. MSRSGC'de bir "Neoplastik Olmayan" kategorisi ile "Benign" ve "Belirsiz Malign Potansiyele Sahip Tükürük Bezi Neoplazmı (SUMP)" olarak ikiye ayrılan bir "Neoplazma" kategorisi dahil olmak üzere 1-Nondiagnostik (ND), 2-Nonneoplastik (NN), 3-Önemi Belirsiz Atipi (AUS), 4-Neoplazm, 5-Malignite şüphesi (Mş) ve 6-Malign (MN) şeklinde altı teşhis kategorisi bulunmaktadır. Milan sistemi tanı kategorilerini malignite riski (ROM) ve klinik yönetim stratejileri ile ilişkilendiren, literatürden türetilen kanıta dayalı bir sistemdir². Milan Sistemi tanı kategorileri, tanımlar ve açıklayıcı notlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Tükürük Bezi Sitopatolojisi Raporlamak için Milano Sistemi: tanı kategorileri, tanımlar ve açıklayıcı notlar ²

<i>Teşhis kategorisi ve tanımı</i>	<i>Açıklayıcı notlar</i>
1.Non-diagnostik (ND); Sitolojik tanı için yetersiz hücresel materyal	-Bu teşhis kategorisi yalnızca tüm materyal işlenip incelendikten sonra kullanılmalıdır. -İstisnalar arasında matriks materyali ve müsinoz kist içerikleri bulunur.
2.Non-neoplastik (NN); Kronik sialoadenit, reaktif lenf nodu, granülomlar ve enfeksiyon gibi iyi huylu antiteler	-Katı dahil etme kriterleri uygulanırsa, bu kategori için ROM'un düşük olması beklenir. -Numuneler, neoplastik bir sürecin sitomorfolojik kanıtı olmayanları içerecektir. -Enflamatuar, metaplastik ve reaktif değişiklikler -Reaktif lenfoid doku kanıtı gösteren örnekler (klinik ve morfolojik şüphe temelinde flow sitometrisi önerilir)
3.Önemi Belirsiz Atipi (AUS); (tüm tükürük bezi İİA örneklerinin $\leq 10\%$ u); sınırlı atipi içeren; bir neoplazm için belirsiz	-Örnekler bir neoplazma için belirsizdir; tüm hücresel materyalin incelenmesinden sonra bir neoplastik süreç dışlanamaz. -Bu İİA'ların çoğu, reaktif atipi veya yetersiz örneklenmiş neoplazmaları temsil edecektir.
4.Neoplastik;	
A. Benign (BN); Yerleşik sitolojik kriterlere dayalı olarak teşhis edilen iyi huylu neoplazmalar için ayrılmıştır.	-Bu kategori, klasik PA, WT, lipom vb. vakalarını içerecektir.
B. Belirsiz Malignite Potansiyelli Tükürük Bezi Neoplazmı (SUMP); Bir neoplazmin teşhisi olan İİA numuneleri için ayrılmıştır, ancak, belirli bir antitenin teşhisi yapılamaz.	-Bu tanı, malign bir neoplazmin dışlanamadığı durumlarda kullanılmalıdır. -Bu vakaların çoğu, sellüler benign neoplazmaları, atipik özelliklere sahip neoplazmaları ve düşük dereceli karsinomları içerecektir.
5. Malignite Şüphesi (MS); Bu kategori, maligniteyi yüksek oranda düşündüren ancak kesin olmayan özellikleri gösteren İİA numuneleri içindir.	-İİA raporu, hangi tip malign tümörden şüphelenildiğini belirtmeli veya ayırıcı tanı sağlamalıdır. -Bu kategorideki örneklerin çoğu, histopatolojik takipte yüksek dereceli karsinom çıkacaktır (Sitolojik-histolojik korelasyon için, tam cerrahi eksizyonu takiben neoplazmayı belirli karsinom tiplerine ve derecelerine göre alt sınıflandırmak için histopatolojik incelemede bulunulmalıdır.)
6.Malign (MN); Bu kategori, malignite tanımlayıcı olan İİA örnekleri içindir.	-Neoplazmı, karsinomun belirli türleri ve derecelerine göre alt sınıflandırmak için bir girişimde bulunulmalıdır: örneğin, düşük dereceli (düşük dereceli MEK) ve yüksek dereceli (TBDK) -Lenfomalar, metastazlar ve sarkomlar gibi “diğer” maligniteler de bu kategoriye dahildir ve özel olarak belirtilmelidir.

2.6.1.Non-Diagnostik kategori (ND): Yeterli hücresel materyal içeren tükürük bezi aspiratları, İİA için yanlış negatif oranın azaltılması yanı sıra uygun yönetim için hastaların triyajını sağlamak açısından gereklidir. Literatürde spesifik kriterler (örn. minimum sayıda epitel/lezyon hücresi veya minimum miktarda matriks) henüz net oluşturulmamıştır. Lezyonu temsil eden minimum 60 hücrenin hücresellik kriteri olarak kullanılması önerilmektedir. Yalnızca benign, neoplastik olmayan tükürük bezi dokusu (duktal hücreler ve diğer normal tükürük bezi elemanları ile lobüler bir düzende benign asiner hücreler) içeren İİA örnekleri, muhtemel bir örnekleme hatası olduğundan "Non diagnostik" olarak yorumlanmalıdır ve ilgili lezyonu temsil etmemektedir. Bu, özellikle tanımlanmış bir kitlenin klinik veya radyolojik

kanıtı var olduğunda doğrudur. Bununla birlikte, sadece neoplastik olmayan tükürük bezi elemanlarından oluşan bir aspirat, sialadenoz, aksesuar parotis bezi dokusu, sialolitiazis, lipomatozis ve hamartom dahil olmak üzere çeşitli durumları da temsil edebilir. Gereksiz cerrahi müdahaleden ve tekrarlanan İİA'lardan kaçınmak için bu neoplastik olmayan durumların tükürük bezi şişmesinin bir nedeni olarak tanınmasına yardımcı olacak iyi bir klinik korelasyona sahip olmak çok değerlidir. Tanımlanmış bir kitle olmadan ve yalnızca benign tükürük bezi elemanları içeren bilateral tükürük bezi büyümesi nedeni yapılan aspirasyon uygun klinik korelasyon ile "Non diagnostik" yerine "Non Neoplastik" olarak sınıflandırılabilir. Muhtemel bir numune alma hatası hakkında bir uyarı notunun vakaya eklenmesi iyi olacaktır. Tükürük bezi aspiratının yetersizliğinden bağımsız olarak, sitolojik atipinin varlığı her zaman yeterli kabul edilmeli ve AUS veya diğer tanı kategorilerinden biri olarak bildirilmelidir. Bu durumlarda, sınırlayıcı faktörleri (örn. yetersiz hücresellik) ve atipik özelliklerin doğasını açıklayan bir yorum eklenmesi de faydalıdır ².

Tükürük bezi aspiratı, hücresel komponent içermeyen bol miktarda matriks materyalinden oluştuğunda, bulgular “Non diagnostik” dışındaki Milan Sistemi kategorilerinden birinde sınıflandırılmalıdır. Bu sitolojik özelliğe sahip aspiratlar matriks kalitelerine bağlı olarak neoplazinin göstergesidir. Muhtemel bir mukoepidermoid karsinom (MEK) veya kistik değişiklik gösteren diğer tükürük bezi neoplazmaları göz önünde bulundurulduğunda, histiositler ve inflamatuvar hücreler içeren veya içermeyen sadece kist sıvısı içeren bir aspiratın müsinöz veya non müsinöz olarak karakterize edilmesi önemlidir. Kist sıvısının doğası net değilse açıklayıcı bir yorumla belirtilmelidir. Tükürük bezi kistlerinin tüm aspirasyonları en iyi klinik ve ultrason verileri bağlamında yorumlanır. Biyokimyasal testler ile kist sıvısı analizi tanı raporuna dahil edilebilmektedir. Yetersiz hücreler ve çok yetersiz mukoid materyal içeren solid bir kitleden alınan tükürük bezi İİA örnekleri "Non diagnostik" olarak sınıflandırılmalıdır. Ek olarak, canlı hücre içermeyen sadece nekrotik debri içeren tükürük bezi kitlelerinin aspirasyonları da "Non diagnostik" olarak sınıflandırılmalıdır. Sitolojik bulgular Warthin tümörü, onkositom veyahut karsinom gibi enfarktüsli bir neoplazmayı temsil edebileceğinden tanıya bir yorum eklenebilir. Yazarların kendi deneyimlerinin yanı sıra diğer sitoloji raporlama sistemleri için Non diagnostik oranlara dayanarak, diagnostik olmayan tükürük bezi İİA'larının oranının yaklaşık %10 veya daha düşük olması gerektiği tahmin edilmektedir ².

2.6.2.Non-Neoplastik kategori (NN): Tükürük bezlerinin neoplastik olmayan lezyonları nispeten yaygındır ve farklı bir kitlenin varlığı nedeniyle klinik olarak bir neoplazmayı taklit

edebilmektedir. Granüloamatöz hastalığı da içeren akut ve kronik sialoadenitler, neoplastik olmayan en yaygın rastlanan lezyonlardır. Akut sialoadenit tipik olarak bakteriyel enfeksiyondan kaynaklanır ve tipik klinik bulguları nedeniyle nadiren ince iğne aspirasyonu (İİA) ile örneklenir. Kronik sialoadenit, tükürük bezi duktus tıkanıklığına yol açan nedenlerden kaynaklanabilir. Çoğunlukla sialolitiazis, ancak bazı durumlarda IgG4 ile ilişkili otoimmün hastalık gibi sistemik nedenlerle ilişkili olabilmektedir. Tükürük bezinin granüloamatöz iltihabı nadir olup nedenler arasında mukoseller, enfeksiyonlar ve sarkoidoz bulunur. "Neoplastik Olmayan" olarak sınıflandırılan tükürük bezi lezyonlarının aspiratları için ortalama malignite (ROM) riski yaklaşık %10'dur ve çalışmalara göre %0 ila %20 aralığında değişmektedir. Genellikle malignite şüphesi olduğundan, ROM'un tükürük bezi İİA'sı yapılan hasta popülasyonu bağlamında yorumlanması çok önemlidir. Neoplastik olmayan tükürük bezi durumlarının çoğu, eşzamanlı neoplastik süreçlere sekonder de olabilir. Milan Sisteminin amaçlarından biri, test performansını iyileştirmektir. Tükürük bezi İİA'sını "Neoplastik Olmayan" olarak bildirirken yanlış negatif İİA sonucu tuzağından kaçınmak için dikkatli bir klinik ve radyolojik korelasyon gerekmektedir ².

2.6.3.Önemi belirsiz atipi (AUS): Tükürük bezi ince iğne aspirasyonunun (İİA) bir amacı, aspire edilen lezyonun neoplastik olup olmadığını belirlemektir. Çünkü bu klinik yönetimi etkileyebilir. Milan Sisteminde, neoplastik bir durum için belirsiz olan tükürük bezi İİA örnekleri "Önemi Belirsiz Atipi" (AUS) olarak sınıflandırılmaktadır. AUS kategorisi potansiyel olarak "Neoplastik Olmayan" kategorisindeki yanlış negatif teşhislerin sayısını ve "Neoplazma" kategorisindeki yanlış pozitif teşhislerin sayısını azaltmayı sağlayacaktır. AUS kategorisi doğası gereği heterojen bir gruptur. Bu kategorideki İİA'lar genellikle preanalitik faktörlerle (örn. İİA tekniği, yayma tekniği, havada kurutma artefaktı, arka planın gizlenmesi) veya lezyonun doğal özellikleriyle (örn. kistik, fibrotik, nekrotik) ilişkilendirilerek yetersiz sayıda iyi korunmuş hücreye neden olmaktadır. "AUS" olarak sınıflandırılan numuneler genellikle neoplastik olmayan ve neoplastik süreçler arasında morfolojik örtüşme göstermektedir ².

AUS teşhisi aşağıdaki durumlarda kullanılabilir;

- Bir neoplazma için belirsiz reaktif ve reperatif atipi.
- Bir neoplazma için belirsiz skuamöz, onkositik veya diğer metaplastik değişiklikler.
- Bir neoplazmayı düşündüren ancak tanısal olmayan düşük sellüleritede örnekler.
- Neoplastik olmayan ve neoplastik süreç arasındaki ayrımı engelleyen hazırlama

artefaktlarına sahip numuneler.

- Epitelial komponenti olmayan veya çok az olan müsinöz kistik lezyonlar.
- Lenfoproliferatif bir bozukluk için belirsiz olan tükürük bezi lenf düğümleri veya lenfoid lezyonlar ².

2.6.4. Neoplastik: Tükürük bezi neoplazmları nadirdir. Daha çok parotis bezinde görülür ve tüm baş boyun tümörlerinin yaklaşık %6'sını ve tüm malignitelerin ise %0,3'ünü oluşturur. Parotis bezinde ortaya çıkan tükürük bezi neoplazmlarının %80 kadarı benigndir. Diğer majör ve tüm minör tükürük bezlerinde malign tümör insidansı önemli ölçüde artar. Yetişkinlerde, pleomorfik adenomlar (PA) tüm tükürük bezi neoplazmalarının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. Warthin tümörü (WT), ikinci sırada en sık görülen benign tümördür. Çalışmaların çoğu mukoepidermoid karsinomu hem çocuklarda hem de yetişkinlerde en yaygın malign tümör olarak belirtmektedir. Ancak bu anatomik bölgeye ve hasta grubuna bağlı olarak değişmektedir. Tükürük bezi ince iğne aspirasyonu (İİA), neoplastik olmayan bir lezyonu neoplazmdan ve benign bir neoplazmı malign bir neoplazmdan yüksek spesifite ile (%97-98) etkili bir şekilde ayırt edebilir. Genel olarak İİA, tükürük bezinin en yaygın iyi huylu tümörleri olan PA ve WT'yi yüksek spesifite ile (>%98) teşhis eder. Bununla birlikte, İİA, tükürük bezinin diğer bazı epitelial neoplazmaları için spesifik bir tanı sağlamada genellikle daha az etkilidir. Bu sınırlamanın ana nedeni, bazen aynı tümör içinde bile birçok farklı tükürük bezi tümörü türü arasındaki morfolojik örtüşme ve çeşitlilikten kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, özellikle yardımcı çalışmalar için materyal mevcut olmadığında, bir İİA numunesinde tamamen hücrel ve mimari özelliklere dayanan benign ve düşük dereceli malign neoplazm arasındaki ayrım zor olabilir. Sonuç olarak, bu tür numuneler, hem hücrel benign bir neoplazmı hem de düşük dereceli bir epitelial maligniteyi içeren geniş bir ayırıcı tanı ile "tükürük bezi neoplazmı" veya "neoplazm için şüpheli" olarak tanımlanmalıdır. Literatüre ve yayınlanmış meta-analizlere dayanarak, açıkça malign olmayan bir tükürük bezi neoplazmının İİA tanısı aşağıdaki iki genel tanı kategorisine ayrılabilir ².

2.6.4.1. Benign neoplazi (BN): Bu tanı, yalnızca bir İİA örneğinin tükürük bezinin belirli bir benign epitelial veya mezenkimal neoplazmasının karakteristik sitomorfolojik özelliklerini göstermesi halinde konur. En yaygın olanları Pleomorfik adenom ve Warthin tümörüdür ².

2.6.4.2. Belirsiz Malign Potansiyelli Tükürük Bezi Neoplazmı (SUMP): Bu tanı, sitomorfolojik özelliklerin bir neoplastik sürece ait olduğu ancak sitolojik bulguların benign ve malign bir neoplazmayı etkili bir şekilde ayırt edemediği İİA örnekleri için ayrılmıştır. Bu

tanı kategorisine dahil edilen malign tümörlerin çoğu, düşük dereceli karsinomlar çıkmaktadır².

2.6.5.Malignite şüphesi (MŞ): "Önemi Belirsiz Atipi (AUS)," "Neoplazm: Belirsiz Malign Potansiyelli Tükürük Bezi Neoplazmı (SUMP)" ve "Malignite için Şüpheli (MŞ)" kategorileri Milan Sisteminde belirsiz tanı kategorilerini temsil eder. Bunlar, malignite riskini (ROM) sınıflandırmak ve tedavi eden klinisyene, düşük sellülerite veya çeşitli numune artefaktları gibi sınırlamalar nedeniyle numunenin daha spesifik bir benign veya malign kategorisine yerleştirilemeyeceğini bildirmek için kullanılır. MŞ kategorisi, neredeyse tüm sitoloji raporlama sistemlerinde kullanılan klasik bir teşhis kategorisidir ve bu nedenle özellikleri sitologlar tarafından iyi bilinmektedir. MŞ'yi malign kategorisinden ayırmanın amacı, malign olarak sınıflandırılan bir ince iğne aspirasyonunun yüksek pozitif prediktif değerini (PPD) korumakla birlikte bu İİA'lar için nispeten yüksek ROM'lu bir teşhis seçeneği sunmaktır. Sitomorfolojik kriterler, malign bir teşhis için nicelik ve/veya nitelik açısından yetersiz görülür. Milan Sistemi'nde MŞ kategorisi için malignite riski (ROM) %60'a yaklaşmaktadır. Tükürük bezi tümörleri için immünohistokimyasal ve moleküler belirteçlerin artan mevcudiyetiyle birlikte, MŞ olarak sınıflandırılan bir İİA alt kümesinde daha spesifik bir yorum elde etmek için yardımcı test uygulamasından yararlanılabilir².

2.6.6.Malign (MN): Malign tükürük bezi tümörleri, hem majör hem de minör tükürük bezlerini kapsayan çeşitli primer neoplazm grubunu içerir. Ek olarak metastatik kutanöz skuamöz hücreli karsinom gibi çeşitli sekonder neoplazmlar tükürük bezlerini veya tükürük bezleriyle yakından ilişkili olan lenf düğümlerini de içerebilir. Malign tümörlerin çoğunluğu parotis ve submandibular bezlerde meydana gelir. Bazı düşük dereceli tükürük bezi kanserleri, iyi huylu muadilleriyle sitomorfolojik olarak örtüşmesine karşın yardımcı çalışmalar için yeterli materyale sahip iyi örneklenmiş ve hazırlanmış İİA'lardaki daha yaygın birincil kanserlerin birçoğu, yeterince ayırt edici özellikler sergileyecektir. Böylece de "Malign" olarak sınıflandırılabilirler. Tükürük bezi İİA'ları "Malign" olarak teşhis eşiğine ulaşıldığında, klinik yönetimi etkileyebileceğinden, bunu derecelendirmek için bir girişimde bulunulmalıdır².

3. MATERYAL-METOT

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivine kayıtlı, Aralık 2005-Mart 2023 tarihleri arasında tükürük bezi İİAB uygulanmış ve tükürük bezi rezeksiyonu yapılmış 170 olgu çalışma kapsamına alındı. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22-KAEK-144 kayıt numarası ile onay alındıktan sonra olgulara ait sitolojik yaymalar ve rezeksiyonlarına ait histolojik kesitler taranarak tekrar gözden geçirildi. Olguların yaş, cinsiyet, anatomik lokasyon ve diğer klinik verileri için hastane otomasyon sistemindeki kayıtlarına başvuruldu.

Olgulara ait İİAB materyalleri lama yayıldıktan sonra havada kurutulup gönderilmiş yaymalardı. May-Grünwald giemsa boyama tekniğinde 4 dakika metanolde bekletildikten sonra May Grünwald boyası ile 5 dakika boyanan yaymalar akan suda 1 dakika yıkanmış ve takiben 1/3 oranında sulandırılmış giemsa boyası 18-20 dakika lamalar üzerine uygulanmış idi. Takiben 10 dakika akan suda yıkanmış olan yaymalar lamelle kapatılmıştı.

Olguların yayma preparatları sitolojik ve histopatolojik tanıları bilinmeden tekrar değerlendirildi ve Milan Sistemi tanı kategorilerine dağılımları yapıldı. Arşiv sitolojik tanılarımız da, Milan Sistemi tanı kategorileri ile karşılaştırabilmek için Milan Sistemi ile uyumlu olacak şekilde kategorize edildi. Olguların histopatolojik tanıları da tekrar gözden geçirildi.

Olgularımızın Milan Sınıflaması'na göre kategorizasyonu ve histopatolojik tanılarıyla birlikte klinikopatolojik özelliklerinin analizini yapmak, istatistiksel değerlendirme ve çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Sürekli değişkenlere ait veriler ortalama±standart sapma şeklinde; kategorik değişkenlere ilişkin veriler ise n (%) şeklinde verilmektedir. Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ortalamalarını karşılaştırırken Tek Yönlü Varyans Analizinden yararlanıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişki olup olmadığını değerlendirmek için çapraz tablolardan ve ki-kare testlerinden yararlanıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişki için kontenjans katsayısından yararlanıldı. *p* değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. *Kontenjans katsayısı (KK)* nitel iki değişken arasındaki ilişkinin derecesini belirleyen bir katsayı olup ki-kare değerinin gösterdiği ilişki düzeyini belirlemede kullanılmıştır. İki değişken arasında bir ilişki bulunmuyor ya da önemsizmeyecek düzeyde ise *KK değeri* 0-0,19, zayıf

ilişki; 0,2-0,39, orta düzeyde ilişki; 0,4-0,69, kuvvetli ilişki; 0,7-0,89, çok kuvvetli ilişki ise 0,90-1 arası değerlerin varlığında kabul edilmiştir. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanıldı (SPSS 22.0 Chicago, IL, USA). Sensitivite (duyarlılık), spesifite (özellik), pozitif prediktif değer (PPD), negative prediktif değer (NPD) ve tanısal doğruluk (TD) oranlarının hesaplamaları için Altın Standart Testi kullanılmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Altın standart testi

	ALTIN STANDART			
TANI TESTİ		HASTALIK VAR	HASTALIK YOK	TOPLAM
	POZİTİF	GERÇEK POZİTİF HASTALAR (a)	YANLIŞ POZİTİF HASTALAR (b)	TOPLAM POZİTİF (a+b)
	NEGATİF	YANLIŞ NEGATİF HASTALAR (c)	GERÇEK NEGATİF HASTALAR (d)	TOPLAM NEGATİF (c+d)
	TOPLAM	TOPLAM HASTA (a+c)	TOPLAM SAĞLAM (b+d)	TOPLAM (a+b+c+d)
	SENSİTİVİTE (DUYARLILIK) SPESİFİTE (ÖZGÜLLÜK) POZİTİF PREDİKTİF DEĞER (PPD) NEGATİF PREDİKTİF DEĞER (NPD)			a / (a+c) x 100 d / (b+d) x 100 a / (a+b) x 100 d / (d+c) x 100
TANISAL DOĞRULUK	Gerçek Pozitif Hastalar + Gerçek Negatif Hastalar			
	Gerçek Pozitif Hastalar + Gerçek Negatif Hastalar + Yanlış Pozitif Hastalar + Yanlış Negatif Hastalar			

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 170 olgunun ortalama yaşı 52,21 ($\pm 17,7$) ve yaş aralığı 10-87 arasında idi. Olguların 81'i (%47,6) erkek, 89'u (%52,4) kadındı. Erkek olguların ortalama yaşı 54,2($\pm 15,4$) iken kadın olguların 50,42($\pm 19,5$) idi (Tablo 5). Kategorize yaşa göre olguların %58,2'si (99 olgu) 26-60 yaş aralığında iken, %9,4'ü (16 olgu) 25 yaş ve altı, %32,4'ü (55 olgu) ise 61 yaş ve üzerindeydi (Tablo 6).

Tablo 5. Olgularımızın cinsiyet dağılımı ve ortalama yaş değerleri

Cinsiyet	(n) (%)	Ortalama Yaş
Erkek	81 (47,6)	54,2 ($\pm 15,4$)
Kadın	89 (52,4)	50,4 ($\pm 19,5$)
Toplam	170 (100)	52,2 ($\pm 17,7$)

**Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı.*

Tablo 6. Olgularımızın kategorize edilmiş yaş gruplarına dağılımı

Kategorize Yaş Grupları	(n) (%)
25 yaş ve altı	16 (9,4)
26-60 yaş arası	99 (58,2)
61 yaş ve üstü	55 (32,4)
Toplam	170 (100)

Tükürük bezlerinin lokasyonlarına göre olguların dağılımı 60 olgu (%35,3) sol parotis, 59 olgu (%34,7) sağ parotis, 19 olgu (%11,2) sol submandibular gland, 19 olgu (%11,2) sağ submandibular gland ve 2 olgu (%1,2) minör tükürük bezleri şeklinde idi. Olgulardan 7'si (%4,1) tarafı belirtilmemiş parotis ve 4'ü (%2,4) tarafı belirtilmemiş submandibular glanda ait idi (Tablo 7). Tükürük bezlerinin lokasyonlarına göre ortalama yaş değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark görülmezken minör tükürük bezi olgularının ortalama yaşı 32,5 ($\pm 4,95$) ile diğer lokasyonlardan daha düşük kalmaktaydı. Ancak minör tükürük bezi grubunda sadece iki olgu yer almaktaydı.

Tablo 7. Olgularımızın tükürük bezi lokasyonlarına dağılımı

Tükürük Bezleri	(n) (%)	Tükürük Bezleri	(n) (%)
Sol parotis glandı	60 (35,3)	Parotis glandı	126(74,1)
Sağ parotis glandı	59 (34,7)		
Tarafı belli olmayan parotis glandı	7 (4,1)		
Sol submandibuler gland	19 (11,2)	Submandibular gland	42(24,7)
Sağ submandibuler gland	19 (11,2)		
Tarafı belli olmayan submandibuler gland	4 (2,4)		
Minör tükürük bezi	2 (1,2)	Minör tükürük bezi	2(1,2)
Toplam	170 (100)		170 (100)

Arşivde yer alan olgularımızın sitolojik tanıları, verbal/tanımlayıcı tanı niteliğinde olup herhangi bir sınıflandırma sistemi temelinde değildi. Bu tanılarımız (*bundan böyle arşiv tanısı; AT kısaltması ile gösterilecektir*) Milan Sistemi ile korele olacak şekilde kategorize edildikten sonra AT temelinde olgularımızın dağılımı, büyükten küçüğe doğru, şöyleydi; **benign neoplazi grubu (BN)**; 85 olgu (%50), **non-diagnostik grup (ND)**; 46 olgu (%27,1), **non-neoplastik grup (NN)**; 23 olgu (%13,5), **malign neoplazi grubu (MN)**; 10 olgu (%5,9), **malignite şüphesi grubu (MŞ)**; 3 olgu (%1,8), **şüpheli/önemi belirsiz atipi grubu (ŞA/AUS)**; 2 olgu (%1,2) ve **sellüler benign neoplazi grubu (SBN/SUMP)**; 1 olgu (%0,6) (Tablo 8).

Tablo 8. Olgularımızın arşiv sitolojik tanılarına göre dağılımı

Arşiv Sitolojik Tanılarına Göre Olguların Dağılımı	(n) (%)
Non-Diagnostik (ND)	46 (27,1)
Non-Neoplastik (NN)	23 (13,5)
Şüpheli/Önemli Belirsiz Atipi (ŞA/AUS)	2 (1,2)
Benign Neoplazi (BN)	85 (50)
Sellüler Benign Neoplazi (SBN/SUMP)	1 (0,6)
Malignite Şüphesi (MŞ)	3 (1,8)
Malign Neoplazi (MN)	10 (5,9)
Toplam	170 (100)

Milan Sistemi'ne (MS) göre olgularımızın sitolojik tanıları revize edildikten sonra olguların dağılımı, yine en büyük gruptan küçüğe doğru, şöyleydi: **BN**; 74 olgu (%43,5), **ND**; 30 olgu (%17,6), **ŞA/AUS**; 27 olgu (%15,9), **SBN/SUMP**; 14 olgu (%8,2), **NN**;12 olgu (%7,1), **MN**; 10 olgu (%5,9) ve **MŞ**; 3 olgu (%1,8) (Tablo 9).

Tablo 9. Olgularımızın Milan Sistemi tanılarına göre dağılımı

Milan Sistemine Göre Olguların Dağılımı	(n) (%)
Non-Diagnostik (ND)	30 (17,6)
Non-Neoplastik (NN)	12 (7,1)
Önemli Belirsiz Atipi (AUS)	27 (15,9)
Benign Neoplazi (BN)	74 (43,5)
Malignite Potansiyeli Belirsiz Tükürük Bezi Neoplazm (SUMP)	14 (8,2)
Malignite Şüphesi (MŞ)	3 (1,8)
Malign Neoplazi (MN)	10 (5,9)
Toplam	170 (100)

Rezeksiyon sonrası verilen histopatolojik tanı kategorilerine göre olgularımızın dağılımı şöyleydi; BN; 101 olgu (%59,4), MN; 35 olgu (%20,6) ve NN; 34 olgu (%20) idi.

BN olgularımızın spesifik tümör tiplerine dağılımı şöyleydi; pleomorfik adenoma (PA); 67 olgu (%66,3), Warthin tümörü (WT); 26 olgu (%25,7), onkositoma; 2 olgu (%1,9), kanaliküler adenoma (KA); 2 olgu (%1,9), miyoepitelyoma; 1 olgu (%0,9), bazal hücreli adenoma (BHA); 1 olgu (%0,9), lipoma; 1 olgu (%0,9), onkositik lipoadenoma; 1 olgu (%0,9) (Tablo 10).

Tablo 10. Histopatolojik tanı kategorilerine göre benign neoplazi grubundaki olgularımızın tümör tiplerine dağılımı

Benign Neoplazm Kategorileri	(n) (%)
Pleomorfik Adenoma (PA)	67 (66,3)
Warthin Tümörü (WT)	26 (25,7)
Onkositoma	2 (1,9)
Kanaliküler Adenoma (KA)	2 (1,9)
Miyoepitelyoma	1 (0,9)
Bazal Hücreli Adenoma (BHA)	1 (0,9)
Lipoma	1 (0,9)
Onkositik Lipoadenoma	1 (0,9)
Toplam	101 (100)

MN olgularımızın spesifik tümör tiplerine dağılımı şöyleydi; metastatik malign neoplazmlar (metMN); 9 olgu (%25,7) [8 olgu skuamöz hücreli karsinoma-SCC ve 1 olgu renal hücreli karsinoma-RCC], sınıflandırılmayan malign tükürük bezi neoplazmı (SMTBN); 6 olgu (%17,1), malign miks tümör (MMT); 4 olgu (%11,4), adenoid kistik karsinoma (AKK); 4 olgu (%11,4), lenfoid malign neoplazmlar (LMN); 4 olgu (%11,4) [Hodgkin lenfoma; 1 olgu, ektranodal marjinal zon lenfoma; 1 olgu, B hücreli non-Hodgkin lenfoma-NHL; 1 olgu, folliküler dendritik hücreli sarkoma-FDHS; 1 olgu], mukoepidermoid karsinoma (MEK); 3 olgu (%8,57), tükürük bezi duktus karsinomu (TBDK); 2 olgu (5,71), asinik hücreli karsinoma (AHK); 2 olgu (%5,71), Adenokarsinoma-NOS; 1 olgu (2,85) (Tablo 11).

Tablo 11. Histopatolojik tanı kategorilerine göre malign neoplazi grubundaki olgularımızın tümör tiplerine dağılımı

Malign Neoplazm Kategorileri	(n) (%)
Metastatik Malign Neoplazi (metMN)	9 (25,7)
Sınıflandırılmayan Malign Tükürük Bezi Neoplazmı (SMTBN)	6 (17,1)
Malign Miks Tümör (MMT)	4 (11,4)
Adenoid Kistik Karsinoma (AKK)	4 (11,4)
Lenfoid Malign Neoplazm (LMN)	4 (11,4)
Mukoepidermoid Karsinoma (MEK)	3 (8,57)
Tükürük Bezi Duktus Karsinomu (TBDK)	2 (5,71)
Asinik Hücreli Karsinoma (AHK)	2 (5,71)
Adenokarsinoma-NOS	1(2,85)
Toplam	35 (100)

NN grubundaki lezyonların dağılımı şöyleydi; kronik nonspesifik sialoadenitis (KSA); 10 olgu (%29,4), lenfoepitelial kist (LEK); 5 olgu (%14,7), granümatöz sialoadenitis (GSA); 5 olgu (%14,7), lenfoepitelial sialoadenitis (LESA); 2 olgu (%5,88), normal tükürük bezi (NTB); 2 olgu (%5,88), granümatöz lenfadenitis (GLA); 2 olgu (%5,88), hiyalinize materyal; 2 olgu (%5,88), reperatif dev hücreli granüloma (RDHG); 2 olgu (%5,88), apse formasyonu; 1 olgu (%2,94), nekrotizan siyalometaplazi (NSM); 1 olgu (%2,94), epidermal kist; 1 olgu (%2,94), kistik duktus yapısı içeren tükürük bezi; 1 olgu (%2,94) (Tablo 12).

Tablo 12. Histopatolojik tanı kategorilerine göre nonneoplastik grubundaki olgularımızın tümör tiplerine dağılımı

Non-Neoplastik Lezyon Kategorileri	(n) (%)
Kronik Nonspesifik Sialoadenitis (KSA)	10 (29,4)
Lenfoepiteliyal Kist (LEK)	5 (14,7)
Granülomatöz Sialoadenitis (GSA)	5 (14,7)
Lenfoepiteliyal Sialoadenitis (LESA)	2 (5,88)
Normal tükürük bezi (NTB)	2 (5,88)
Granülomatöz Lenfadenitis (GLA)	2 (5,88)
Hiyalinize materyal	2 (5,88)
Reperatif Dev Hücreli Granüloma (RDHG)	2 (5,88)
Apse formasyonu	1 (2,94)
Nekrotizan Siyalometaplazi (NSM)	1 (2,94)
Epidermal Kist	1 (2,94)
Kistik duktus yapısı içeren tükürük bezi	1 (2,94)
Toplam	34 (100)

Sitolojik tanı kategorilerinin klinik parametreler ile ilişkisi analiz edildiğinde her iki sitolojik tanı sisteminde bazı klinik parametrelerin anlamlı korelasyonu dikkati çekti. Milan Sistemi'ne göre ortalama yaş değeri MN kategorisinde 67,2 ($\pm 17,4$) iken BN kategorisinde 47,5 ($\pm 16,1$), NN kategorisinde 46,9 ($\pm 18,5$) idi. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$). Arşiv sitolojik tanı kategorileri arasında da aynı analiz yapıldığında MN grubunun ortalama yaşı ($70,8 \pm 12,4$) diğer tanı kategorilerinden belirgin derecede yüksek olmasına rağmen [en yüksek olanın 57,3 ($\pm 27,3$) ile MŞ kategorisinde] ŞA/AUS grubunda sadece 1 olgu bulunması nedeniyle p değeri hesaplanamadı (Tablo 13). Arşiv sitolojik tanı kategorileri ile kategorize yaş ve cinsiyet ile anlamlı korelasyon görülmezken lokasyon ile görülen anlamlı ilişki, 2 minör tükürük bezi olgusunun AUS ile BN kategorilerine dağılması nedeniyle idi. Ancak sadece 2 minör tükürük bezi olgusu mevcut idi. Lokasyonun sadeleştirilmesi ile yapılan analizde anlamlı korelasyon ortaya çıkmadı (Tablo 14). Milan Sistemine göre tanı kategorilerinin ise kategorize yaş ile korelasyonu anlamlı idi ($\chi^2=22,190$, $p<0,028$). MN ve MŞ kategorilerinde olguların sırasıyla %70 ve %66,7' si 61 ve üzeri yaş grubunda iken diğer kategorilerin her birinde olguların en az %50' si 25-60 yaş aralığında yer almaktaydı. Milan Sistemi tanı kategorileri ile cinsiyet ve tümör lokasyonu (sadeleştirilmiş lokasyon dahil) açısından anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 13. Arşiv ve Milan Sistemi sitolojik tanı ile histopatolojik tanı kategorileri ortalama yaşları

Arşiv ve Milan Sistemi Sitolojik Tanı Kategorileri								
	ND	NN	ŞA/AUS	BN	SBN/SUMP	MŞ	MN	p
Arşiv Sitolojik Tanı Kategorileri Ortalama Yaşı	55,9±15,8	53,8±16,9	35,5±9,2	47,8±17,6	53±.	57,3±27,3	70,8±12,4	---
Milan Sistemi Tanı Kategorileri Ortalama Yaşı	57,9±14,8	46,92±18,5	54,9±17,4	47,5±16,1	52,3±21,4	59,7±30,1	67,2±17,4	0,005
Histopatolojik Tanı Kategorileri								
Histopatolojik tanı kategorileri ortalama yaşı	NTB	NN	BN	MN	p			
	66,5±7,8	47,4±16,5	48,1±15,8	67,8±15,6	<0,001			

*Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. NTB: Normal tükürük bezi, ND: Nondiagnostik, NN: Nonneoplastik, AUS: Önemi belirsiz atipi, BN: Benign neoplazi, SUMP: Belirsiz malign potansiyelli tükürük bezi neoplazmi, MŞ: Malignite şüphesi, MN: Malign neoplazi

Tablo 14. Arşiv sitolojik tanı kategorilerinin klinik parametreler ile ilişkisi

		Arşiv Sitolojik Tanı Kategorileri								x ² p
		ND	NN	AUS	BN	SUMP	MŞ	MN	Toplam	
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)		
Kategorize Yaş	25 yaş ve altı	2(4,3)	2(8,7)	0	12(14,1)	0	0	0	16 (9,4)	x ² =19,599, p=0,075
	26-60 yaş	27(58,7)	14(60,9)	2(100)	52(61,2)	1(100)	1(33,3)	2(20)	99 (58,2)	
	61 yaş ve üstü	17(37)	7(30,4)	0	21(24,7)	0	2(66,7)	8(80)	55(32,4)	
	Toplam	46(100)	23(100)	2(100)	85(100)	1(100)	3(100)	10(100)	170(100)	
Cinsiyet	Erkek	21(45,7)	15(65,2)	1(50)	37(43,5)	1(100)	1(33,3)	5(50)	81(47,6)	x ² =4,869, p=0,561
	Kadın	25(54,3)	8(34,8)	1(50)	48(56,5)	0	2(66,7)	5(50)	89(52,4)	
	Toplam	46(100)	23(100)	2(100)	85(100)	1(100)	3(100)	10(100)	170(100)	
Lokasyon	Sol parotis	15(32,6)	9(39,1)	1(50)	30(35,3)	1(100)	1(33,3)	3(30)	60(35,3)	x ² =61,334, p=0,005
	Sağ parotis	13(28,3)	6(26,1)	0	34(40)	0	2(66,7)	4(40)	59(34,7)	
	Parotis (taraf ?)	2(4,3)	1(4,3)	0	4(4,7)	0	0	0	7(4,1)	
	Sol submandibuler	8(17,4)	3(13)	0	7(8,2)	0	0	1(10)	19(11,2)	
	Sağ submandibuler	8(17,4)	2(8,7)	0	8(9,4)	0	0	1(10)	19(11,2)	
	Submandibuler gland (taraf ?)	0	2(8,7)	0	1(1,2)	0	0	1(10)	4(2,4)	
	Minör tükürük bezleri	0	0	1(50)	1(1,2)	0	0	0	2(1,2)	
	Toplam	46(100)	23(100)	27(100)	85(100)	1(100)	3(100)	10(100)	170(100)	
Lokasyon (minör glandlar hariç ve taraf gözetmeksizin)	Parotis	30(65,2)	16(69,6)	1(100)	68(81)	1(100)	3(100)	7(70)	126(75)	x ² =6,097, p=0,412
	Submandibular gland	16(34,8)	7(30,4)	0(0)	16(19)	0(0)	0(0)	3(30)	42(25)	
	Toplam	46(100)	23(100)	1(100)	84(100)	1(100)	3(100)	10(100)	168(100)	

*Pearson ki-kare testi kullanıldı. İlişkinin kuvveti için Kontenjans katsayısı kullanıldı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ND: Nondiagnostik, NN: Nonneoplastik, AUS: Önemi belirsiz atipi, BN: Benign neoplazi, SUMP: Belirsiz malign potansiyelli tükürük bezi neoplazmi, MŞ: Malignite şüphesi, MN: Malign neoplazi

Tablo 15. Milan Sistemi tanı kategorilerinin klinik parametreler ile ilişkisi

		Milan Sistemi Sitolojik Tanı Kategorileri								χ^2 p
		ND	NN	AUS	BN	SUMP	MŞ	MN	Toplam	
		$n(\%)$	$n(\%)$	$n(\%)$	$n(\%)$	$n(\%)$	$n(\%)$	$n(\%)$		
Kategorize Yaş	25 yaş ve altı	1(3,3)	2(16,7)	2(7,4)	9(12,2)	2(14,3)	0	0	16 (9,4)	$\chi^2=22,190$, $p=0,028$
	26-60 yaş	15(50)	6(50)	14(51,9)	53(71,6)	7(50)	1(33,3)	3(30)	99 (58,2)	
	61 yaş ve üstü	14(46,7)	4(33,3)	11(40,7)	12(16,2)	5(35,7)	2(66,7)	7(70)	55(32,4)	
	Toplam	30(100)	12(100)	27(100)	74(100)	14(100)	3(100)	10(100)	170(100)	
Cinsiyet	Erkek	15(50)	6(50)	11(40,7)	37(50)	6(42,9)	1(33,3)	5(50)	81(47,6)	$\chi^2=1,171$, $p=0,978$
	Kadın	15(50)	6(50)	16(59,3)	37(50)	8(57,1)	2(66,7)	5(50)	89(52,4)	
	Toplam	30(100)	12(100)	27(100)	74(100)	14(100)	3(100)	10(100)	170(100)	
Lokasyon	Sol parotis	11(36,7)	3(25)	9(33,3)	28(37,8)	4(28,6)	0	5(50)	60(35,3)	$\chi^2=50,833$, $p=0,052$
	Sağ parotis	7(23,3)	4(33,3)	10(37)	28(37,8)	3(21,4)	2(66,7)	5(50)	59(34,7)	
	Parotis (taraf ?)	0	0	2(7,4)	4(5,4)	1(7,1)	0	0	7(4,1)	
	Sol submandibuler	6(20)	1(8,3)	4(14,8)	5(6,8)	3(21,4)	0	0	19(11,2)	
	Sağ submandibuler	6(20)	2(16,7)	2(7,4)	7(9,5)	2(14,3)	0	0	19(11,2)	
	Submandibuler gland (taraf ?)	0	2(16,7)	0	1(1,4)	0	1(33,3)	0	4(2,4)	
	Minör tükürük bezleri	0	0	0	1(1,4)	1(7,1)	0	0	2(1,2)	
	Toplam	30(100)	12(100)	27(100)	74(100)	14(100)	3(100)	10(100)	170(100)	
Lokasyon (minör glandlar hariç ve taraf gözetmeksizin)	Parotis	18(60)	7(58,3)	21(77,8)	60(82,2)	8(61,5)	2(66,7)	10(100)	126(75)	$\chi^2=12,203$, $p=0,058$
	Submandibular gland	12(40)	5(41,7)	6(22,2)	13(17,8)	5(38,5)	1(33,3)	0(0)	42(25)	
	Toplam	30(100)	12(100)	27(100)	73(100)	13(100)	3(100)	10(100)	168(100)	

*Pearson ki-kare testi kullanıldı. İlişkinin kuvveti için Kontenjans katsayısı kullanıldı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ND: Nondiagnostik, NN: Nonneoplastik, AUS: Önemi belirsiz atipi, BN: Benign neoplazi, SUMP: Belirsiz malign potansiyelli tükürük bezi neoplazmı, MŞ: Malignite şüphesi, MN: Malign neoplazi

Histopatolojik tanı kategorilerinin klinik parametreler ile korelasyonuna bakıldığında anlamlı ilişki ortalama yaş, kategorize yaş ve sadeleştirilmiş lokasyon analizlerinde görüldü. Malign neoplazm grubunun ortalama yaşı ($67,7\pm 15,6$), benign neoplazm grubunun ($48,1\pm 15,8$) ve inflamasyon/reaktif durum grubununkine ($47,3\pm 16,5$) göre belirgin derecede yüksekti. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Kategorize yaşa göre analizde de malign neoplazm grubu olgularının %68,6'sı 61 ve üzeri yaş grubuna dâhil olurken benign neoplazm grubunun %66,3'ü ve reaktif/inflamatuvar patoloji grubunun ise %65,6'sı 25-60 yaş aralığına kümüle olmaktaydı. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($\chi^2=33,416$, $p<0,001$). Sadeleştirilmiş lokasyon ile analizde parotis glandlarında benign ve malign neoplazmların büyük kısmı toplanırken (sırasıyla %83 ve %71,4'ü) submandibular glandlarda nonneoplastik lezyonların oranının belirgin derecede arttığı dikkati çekti. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($\chi^2=11,039$, $p<0,05$). Histolojik tanı kategorileri ile cinsiyet ve detaylı tükürük bezi lokasyonu arasında anlamlı korelasyon görülmedi (Tablo 16).

Tablo 16. Histopatolojik tanı kategorilerinin klinik parametreler ile ilişkisi

		Histopatolojik Tanı Kategorileri					χ^2 p
		NTB	NN	BN	MN	Toplam	
		$n(\%)$	$n(\%)$	$n(\%)$	$n(\%)$		
Kategorize Yaş	25 yaş ve altı	0	3(9,4)	13(12,9)	0	16 (9,4)	$\chi^2=33,416$, $p<0,001$
	26-60 yaş	0	21(65,6)	67(66,3)	11(31,4)	99 (58,2)	
	61 yaş ve üstü	2(100)	8(25)	21(20,8)	24(68,6)	55(32,4)	
	Toplam	2(100)	32(100)	101(100)	35(100)	170(100)	
Cinsiyet	Erkek	2(100)	14(43,8)	48(47,5)	17(48,6)	81(47,6)	$\chi^2=2,405$, $p=0,493$
	Kadın	0	18(56,3)	53(52,5)	18(51,4)	89(52,4)	
	Toplam	2(100)	32(100)	101(100)	35(100)	170(100)	
Lokasyon	Sol parotis	1(50)	7(21,9)	40(39,6)	12(34,3)	60(35,3)	$\chi^2=24,616$, $p=0,136$
	Sağ parotis	0	10(31,3)	36(35,6)	13(37,1)	59(34,7)	
	Parotis (taraf ?)	0	0	7(6,9)	0	7(4,1)	
	Sol submandibuler gland	0	6(18,8)	6(5,9)	7(20)	19(11,2)	
	Sağ submandibuler gland	1(50)	6(18,8)	10(9,9)	2(5,7)	19(11,2)	
	Submandibuler gland (taraf ?)	0	2(6,3)	1(1,0)	1(2,9)	4(2,4)	
	Minör tükürük bezleri	0	1(3,1)	1(1,0)	0	2(1,2)	
	Toplam	2(100)	32(100)	101(100)	35(100)	170(100)	
Lokasyon (minör glandlar hariç ve taraf gözetmeksizin)	Parotis	1(50)	17(54,8)	83(83)	25(71,4)	126(75)	$\chi^2=11,039$, $p=0,012$
	Submandibuler gland	1(50)	14(45,2)	17(17)	10(28,6)	42(25)	
	Toplam	2(100)	31(100)	100(100)	35(100)	168	

*Pearson ki-kare testi kullanıldı. İlişkinin kuvveti için Kontenjans katsayısı kullanıldı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. NTB:Normal tükürük bezi, NN:Nonneoplastik, BN:Benign neoplazi, MN:Malign neoplazi

Sitolojik tanılarımız ile histopatolojik tanılarımızın karşılaştırmasını hem MS temelinde hem de AT temelinde gerçekleştirdik. Ayrıca hem MS hem de AT tanı kategorilerimizi histopatolojik tanı kategorileri ile uyum açısından karşılaştırmak için bazı sitolojik tanı kategorilerini çıkartarak, bazılarını birleştirerek de analizler gerçekleştirdik. Her iki sistemde yer alan ND, ŞA/AUS ve SBN/SUMP sitolojik kategorileri histopatolojik karşılıkları olmadığı için analizin bu bölümünde analiz dışı tutuldu. MŞ ve MN sitolojik tanı kategorileri de birleştirilerek analize alındı. Buna göre hem AT hem de MS sitolojik tanıların kategorize edilmiş durumlarına göre olguların dağılımı Tablo 17’de sunulmuştur.

Tablo 17. Sitolojik tanı kategorilerinin sadeleştirilmesi ve gruplandırılması sonrası olguların dağılımı

Kategorize Sitolojik Tanı Grupları	Arşiv Sitoloji Tanıları n(%)	Milan Sistemi Tanıları n(%)
NN	23(19,0)	12(12,1)
BN	85(70,2)	74(74,7)
MŞ/MN	13(10,7)	13(13,1)

*NN: Nonneoplastik, BN: Benign neoplazi, MŞ/MN: Malignite şüphesi ve Malign noplazi

Histopatolojik tanı kategorileri ile arşiv sitoloji tanılarımızı karşılaştırdığımızda tanıların arasında istatistiksel anlamlı ilişki görüldü ($\chi^2=103,972$, $p<0,001$). Sitolojisi MN olarak

raporlanan 10 olgunun tamamının (%100), histopatolojisi de malign kategoride idi. Sitolojisi MŞ olarak raporlanmış 3 olgunun 2'si (%66,6) histolojik olarak malign kategoride iken 1 olgunun (%33,3) histolojisi inflamatuvar/reaktif grupta yer aldı. Sitolojisi BN ile uyumlu grubu oluşturan 85 olgunun 73'ünün (%85,9) histopatolojisi de benign tükürük bezi neoplazmı ile uyumlu iken 3 olgu (%3,5) inflamatuvar/reaktif durum histolojisi ile 9 olgu (%10,6) ise malign tükürük bezi tümörleri ile uyumlu geldi. Sitolojisi NN olan grupta yer alan 23 olgunun 12'si (%52,2) inflamatuvar /reaktif histopatolojiler grubunda iken, 7 olgu (%30,4) benign tükürük bezi neoplazmı, 4 olgu (%17,4) malign tükürük bezi neoplazmı histopatolojileri ile uyumlu idi. Sitolojisi ND kategorideki 46 olgunun ise 21'i (%45,7) benign tükürük bezi neoplazmı, 8'i (%17,4) malign tükürük bezi neoplazmı kategorisinde yer alırken 15 olgu (%32,6) inflamatuvar /reaktif histopatolojiler ile uyumlu idi. SBN/SUMP sitoloji grubundaki 1 olgu malign tükürük bezi neoplazmı kategorisinde, ŞA/AUS grubundaki 2 olgudan 1'i (%50) malign tükürük bezi neoplazmı, 1'i de (%50) reaktif/inflamatuvar patoloji kategorisinde idi (Grafik 1). Bu analizde *kontenjans katsayısı 0,616* olarak hesaplandı (Tablo 18).

Arşiv sitolojik tanılarımızı histopatolojik tanımlar ile birebir karşılaştırabilir şekilde dizaynederek analizleri tekrarladık. Buna göre sitolojik olarak NN, BN, MŞ ve MN gruplarını analize aldık. MŞ ve MN gruplarını birleştirerek tek grup haline getirdik. Oluşan NN, BN ve MŞ/MN sitolojik tanı gruplarının histopatolojik tanımlara dağılımını analiz ettiğimizde yine istatistiksel anlam ortaya çıkacak şekilde korelasyon izledik ($\chi^2=87,369$, $p<0,001$). Sitolojik MŞ/MN grubunda toplamda 13 olgunun 1'i (%7,7) dışında tamamı (%92,3) malign histopatoloji grubunda yer aldı. Bu gruptaki 1 olgu reaktif/inflamatuvar histopatoloji kategorisindeydi. NN ve BN sitolojik tanı kategorilerinin dağılımı bir önceki analizin aynısı idi (Grafik 2). Bu analizimizdeki *kontenjans katsayısı 0,648* olarak hesaplandı (Tablo 18).

Milan Sistemi'ne göre olgularımızı yeniden değerlendirip MS kategorilerine göre olguların tasnifinden sonra histopatolojik tanımlara göre dağılımına baktığımızda aşağıdaki sonuçları elde ettik;

Sitolojik MN ve MŞ kategorilerinde dağılım değişmezken (AT ile aynı) BN grubunda değerlendirilen 74 olgunun 70'i (%94,6) histopatolojik benign tükürük bezi neoplazmı kategorisinde, 4 olgu (%5,4) ise histopatolojik malign tükürük bezi tümörleri kategorisindeydi. Sitolojik ŞA/AUS kategorisinde değerlendirilen toplam 27 olgunun 12'si (%44,4) benign tükürük bezi neoplazmları histopatolojik grubunda, 9 olgu (%33,3) malign tükürük bezi neoplazmları kategorisindeydi. 6 olgu ise (%22,2) reaktif/inflamatuvar

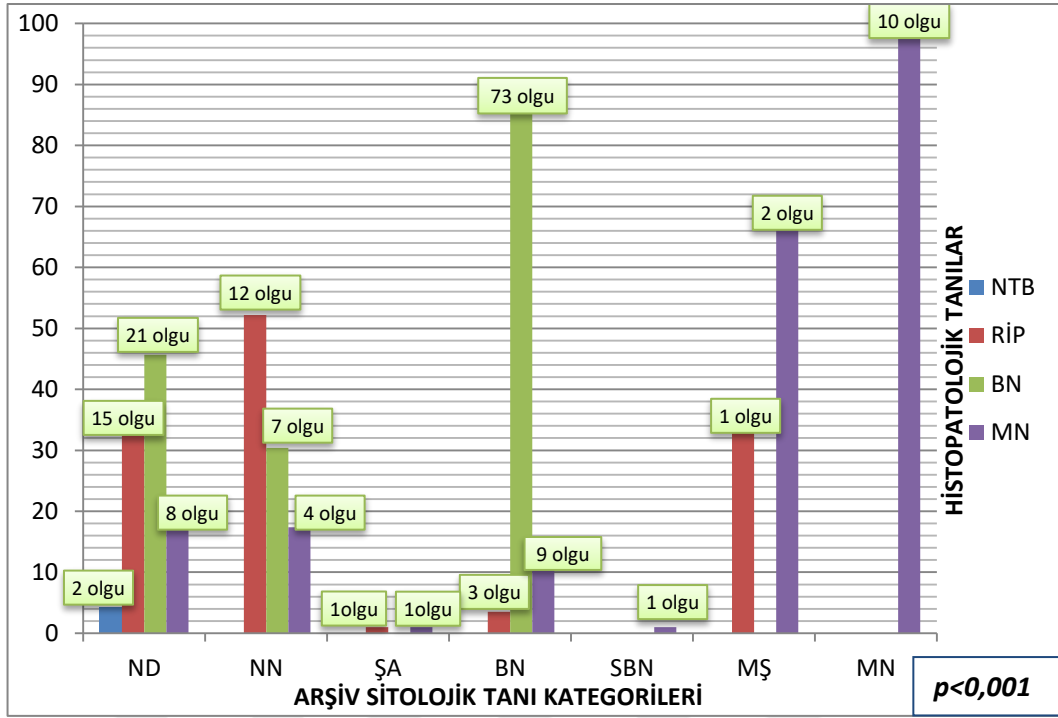
histopatoloji kategorisindeydi. SBN/SUMP grubuna dahil olan 14 olgunun ise 8'i (%57,1) benign neoplazm, 5'i (%35,7) malign neoplazm, 1 olgu (%7,1) ise reaktif/inflamatuvar histopatolojik tanı kategorisindeydi. NN kategorisindeki 12 olgunun 11'i (%91,7) reaktif/inflamatuvar patoloji grubuna girerken sadece 1 olgu (%8,3) histopatolojik malign tükürük bezi neoplazmı kategorisindeydi. ND kategorisinde yer alan 30 olgunun 13'ü (%43,3) reaktif/inflamatuvar patoloji, 11'i (%36,7) benign neoplazm kategorilerinde yer alırken 4 olgu (%13,3) malign tükürük bezi neoplazmı kategorisindeydi. 2 olgunun (%6,7) histopatolojik tanısı ise normal tükürük bezi dokusu idi (Grafik 3). Milan Sistemi'ne göre revize sitolojik tanıların histopatolojik korelasyon analizi de istatistiksel olarak anlamlı idi ($\chi^2=151,313$, $p<0,001$). Arşiv sitolojik tanılarınımıza göre anlamlı korelasyonun daha da güçlendiğini gördük. Ayrıca kontenjans katsayısı da daha yüksek bir değere ulaştı ($KK=0,686$) (Tablo 18).

Milan Sistemi'ne göre revize edilen olguları yine benzer şekilde gruplandırarak histopatolojik tanıların göre dağılımlarını yaptığımızda yine istatistiksel anlam ortaya çıkacak şekilde korelasyon izledik ($\chi^2=144,722$, $p<0,001$). Sitolojik MŞ/MN grubunda toplamda 13 olgunun 1'i (%7,7) dışında tamamı (%92,3) malign histopatoloji grubunda idi. Bu gruptaki 1 olgu reaktif/inflamatuvar histopatoloji kategorisindeydi. NN ve BN sitolojik tanı kategorilerinin dağılımı bir önceki analizin aynısı idi (Grafik 4). Bu analizimizdeki *kontenjans katsayısı* 0,771 olarak hesaplandı (Tablo 18).

Tablo 18. Sitolojik-histopatolojik tanı korelasyon analizi

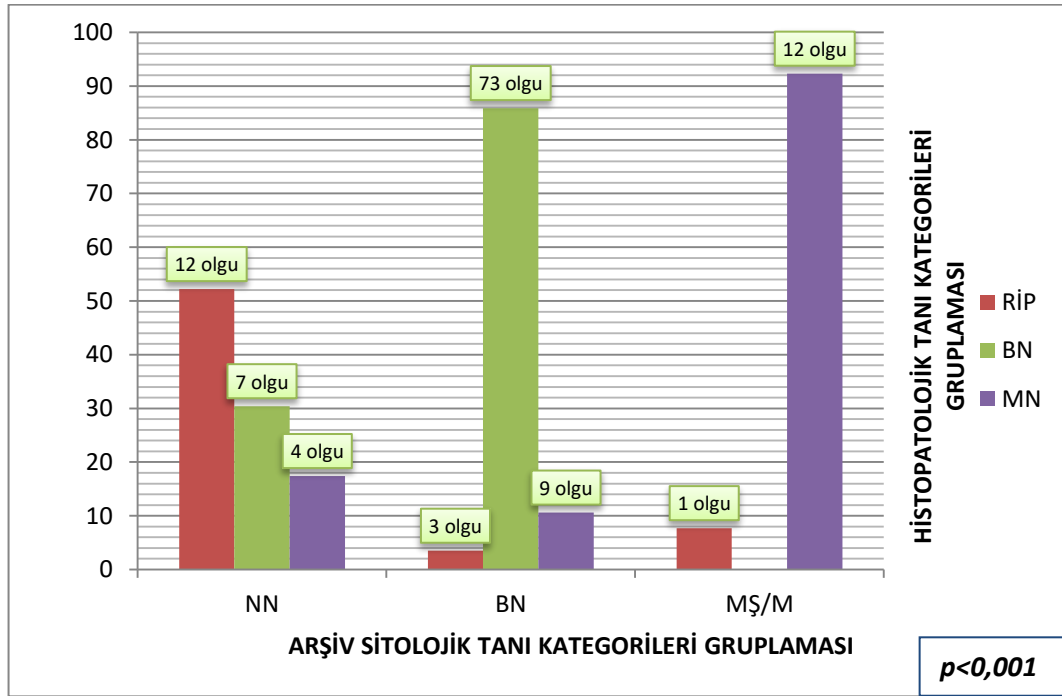
	HİSTOPATOLOJİK TANILAR						χ^2 p	Kontenjans Katsayısı
	Tanı Kategorileri	NTB	NN	BN	MN	Toplam		
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)			
Arşiv Sitoloji Tanıları	ND	2(100)	15(46,9)	21(20,8)	8(22,9)	46(27,1)	$\chi^2=103,972$ $p<0,001$	0,616
	NN	0	12(37,5)	7(6,9)	4(11,4)	23(13,5)		
	AUS	0	1(3,1)	0	1(2,9)	2(1,2)		
	BN	0	3(9,4)	73(72,3)	9(25,7)	85(50)		
	SUMP	0	0	0	1(2,9)	1(0,6)		
	MŞ	0	1(3,1)	0	2(5,7)	3(1,8)		
	MN	0	0	0	10(28,6)	10(5,9)		
	Toplam	2(100)	32(100)	101(100)	35(100)	170(100)		
Kategorize Arşiv Sitoloji Tanıları	NN	0	12(75)	7(8,8)	4(16)	23(19)	$\chi^2=87,369$ $p<0,001$	0,648
	BN	0	3(18,8)	73(91,3)	9(36)	85(70,2)		
	MŞ+MN	0	1(6,3)	0	12(48)	13(10,7)		
	Toplam	0	16(100)	80(100)	25(100)	121(100)		
Milan Sistemi Tanıları	ND	2(100)	13(40,6)	11(10,9)	4(11,4)	30(17,6)	$\chi^2=151,313$ $p<0,001$	0,686
	NN	0	11(34,4)	0	1(2,9)	12(7,1)		
	AUS	0	6(18,8)	12(11,9)	9(25,7)	27(15,9)		
	BN	0	0	70(69,3)	4(11,4)	74(43,5)		
	SUMP	0	1(3,1)	8(7,9)	5(14,3)	14(8,2)		
	MŞ	0	1(3,1)	0	2(5,7)	3(1,8)		
	MN	0	0	0	10(28,6)	10(5,9)		
	Toplam	2(100)	32(100)	101(100)	35(100)	170(100)		
Kategorize Milan Sistemi Tanıları	NN	0	11(91,7)	0	1(5,9)	12(12,1)	$\chi^2=144,722$ $p<0,001$	0,771
	BN	0	0	70(100)	4(23,5)	74(74,7)		
	MŞ+MN	0	1(8,3)	0	12(70,6)	13(13,1)		
	Toplam	0	12(100)	70(100)	17(100)	99(100)		

*Pearson ki-kare testi kullanıldı. İlişkinin kuvveti için Kontenjans katsayısı kullanıldı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. NTB: Normal tükürük bezi, ND: Nondiagnostik, NN: Nonneoplastik, AUS: Önemi belirsiz atipi, BN: Benign neoplazi, SUMP: Belirsiz malign potansiyelli tükürük bezi neoplazmi, MŞ: Malignite şüphesi, MN: Malign neoplazi



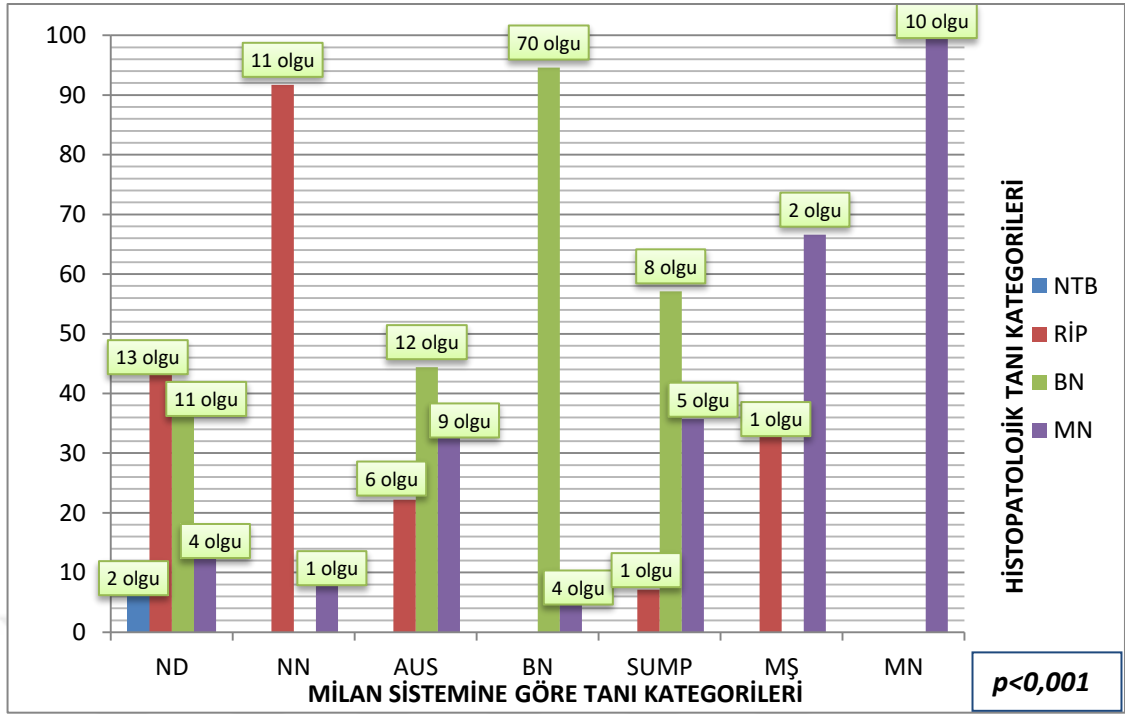
* NTB: Normal tükürük bezi, RİP: Reaktif inflamatuvar patolojiler, ND: Nondiagnostik, NN: Nonneoplastik, ŞA: Şüpheli atipi, BN: Benign neoplazi, SBN: Sellüler benign neoplazm, MŞ: Malignite şüphesi, MN: Malign neoplazi

Grafik 1. Arşiv sitolojik tanı-histopatolojik tanı korelasyonu



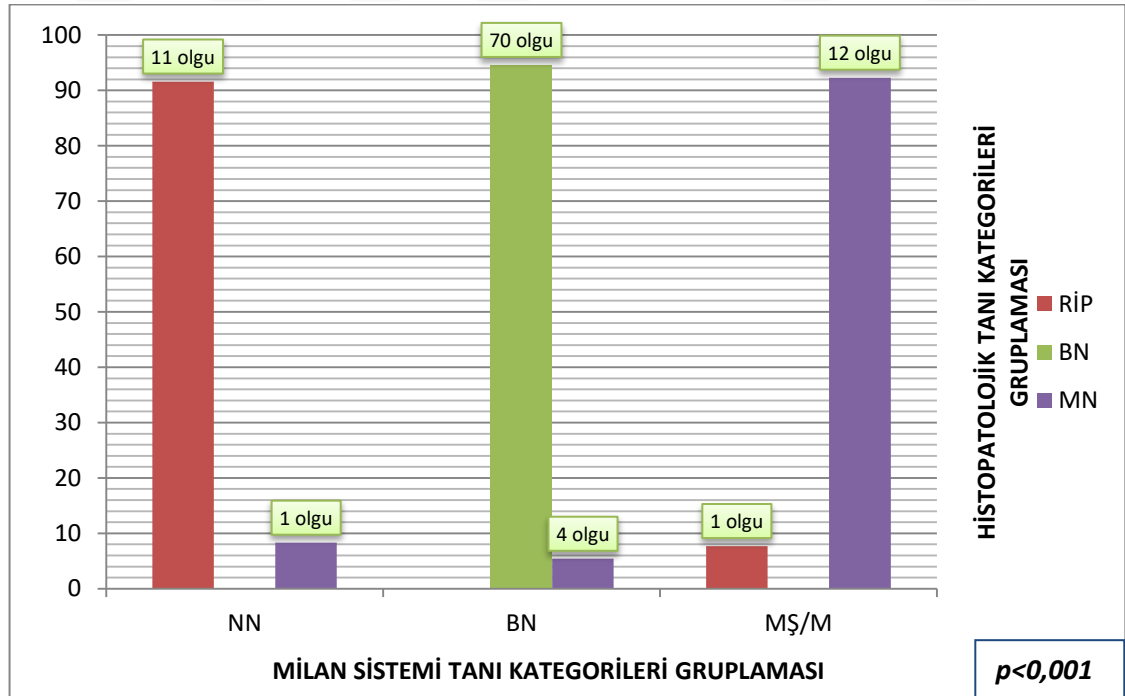
* RİP: Reaktif inflamatuvar patolojiler, NN: Nonneoplastik, BN: Benign neoplazi, MŞ/M: Malignite şüphesi/Malign, MN: Malign neoplazi

Grafik 2. Gruplandırılmış arşiv sitolojik tanı-histopatolojik tanı korelasyonu



* NTB: Normal tükürük bezi, RİP: Reaktif inflamatuvar patolojiler, ND: Nondiagnostik, NN: Nonneoplastik, AUS: Önemi belirsiz atipi, BN: Benign neoplazi, SUMP: Belirsiz malign potansiyelli tükürük bezi neoplazmı, MŞ: Malignite şüphesi, MN: Malign neoplazi

Grafik 3. Milan Sistemi sitolojik tanı-histopatolojik tanı korelasyonu



* RİP: Reaktif inflamatuvar patolojiler, NN: Nonneoplastik, BN: Benign neoplazi, MŞ/M: Malignite şüphesi/Malign, MN: Malign neoplazi

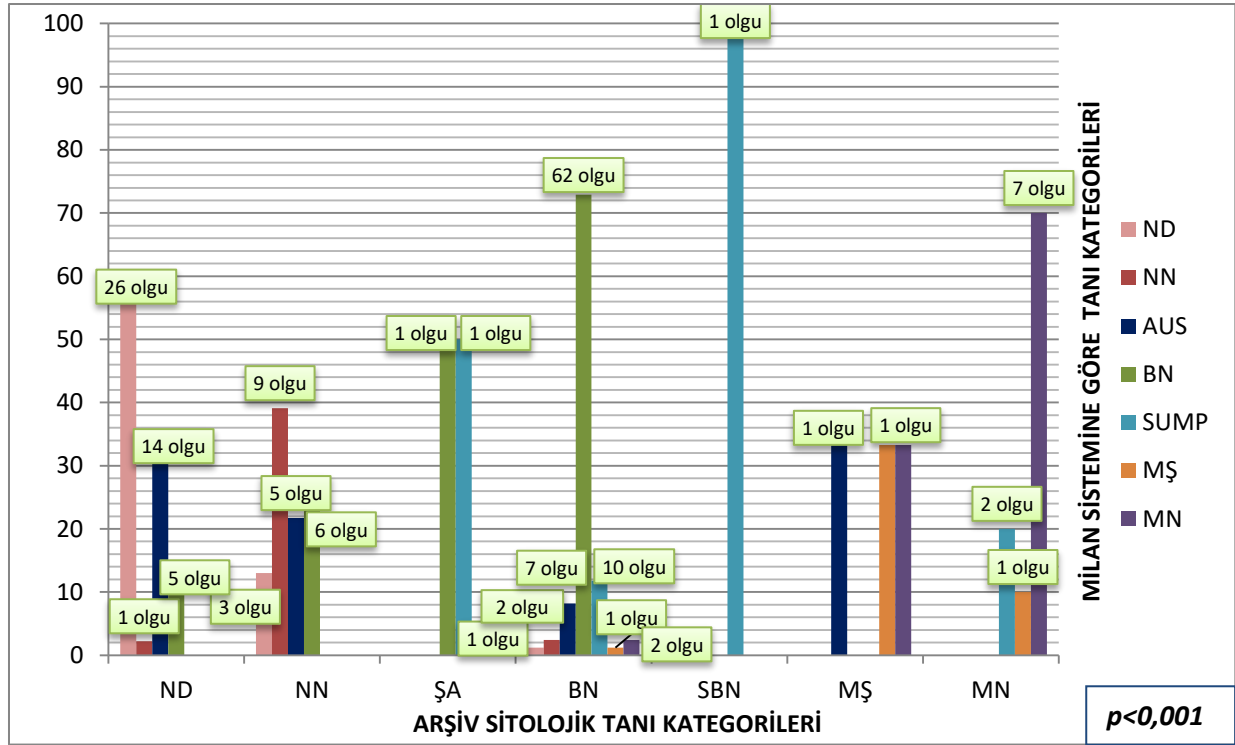
Grafik 4. Gruplandırılmış Milan Sistemi sitolojik tanı-histopatolojik tanı korelasyonu

Arşiv sitolojik tanılarımızı Milan Sistemi'ne göre revize ettikten sonra tanı uyumluluğunu analiz ettiğimizde istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($\chi^2=268,056$, $p<0,001$). *Kontenjans katsayısı* 0,782 olarak hesaplandı. Arşiv sitolojik tanılarımıza göre ND, NN ve BN kategorilerinde bulunan olguların, Milan Sistemi'ne göre dağılımında değişiklikler görüldü. ND kategorisinde değerlendirilmiş 46 olgunun 26'sı (%56,5) yine ND kategorisinde yer alırken 14 olgu (%30,4) AUS, 5 olgu (%10,9) BN, 1 olgu (%2,2) NN kategorilerinde değerlendirildi. NN kategorisindeki 23 olgunun ise 9'u (%39,1) yine NN kategorisine girerken 5'i (%21,7) AUS, 6'sı (%26,1) BN, 3'ü (%13) ND kategorilerinde yer aldı. BN kategorisindeki 85 olgunun 62'si (%72,9) BN, 10'u (%11,8) SBN/SUMP, 7'si (%8,2) AUS, 2'si (%2,4) NN, 2'si (%2,4) MN, 1'i (%1,2) MŞ ve 1'i (%1,2) ND kategorilerde yer aldı. MŞ kategorisindeki 3 olgu, AUS, MŞ ve MN kategorilerine 1'er olgu (%33,3) olarak dağılırken, MN kategorisindeki 10 olgunun 7'si (%70) MN, 2'si (%20) SUMP, 1'i (%10) MŞ kategorilerine dağıldı. ŞA kategorisindeki 1 olgu (%50) BN, 1 olgu (%50) SUMP kategorisinde yer alırken SBN kategorisindeki 1 olgu SUMP kategorisinde değerlendirildi (Tablo 19). Arşiv-Milan Sistemi sitolojik tanı korelasyonu Grafik 5'te sunulmuştur.

Tablo 19. Arşiv ve Milan Sistemi sitolojik tanı korelasyon analizi

		ARŞİV SİTOLOJİ TANILARI							Toplam	χ^2 p	Kontenjans Katsayısı
		ND	NN	AUS	BN	SUMP	MŞ	MN			
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)			
MİLAN SİSTEMİ TANILARI	ND	26(56,5)	3(13)	0	1(1,2)	0	0	0	30(17,6)	$\chi^2=268,056$ $p<0,001$	0,782
	NN	1(2,2)	9(39,1)	0	2(2,4)	0	0	0	12(7,1)		
	AUS	14(30,4)	5(21,7)	0	7(8,2)	0	1(33,3)	0	27(15,9)		
	BN	5(10,9)	6(26,1)	1(50)	62(72,9)	0	0	0	74(43,5)		
	SUMP	0	0	1(50)	10(11,8)	1(100)	0	2(20)	14(8,2)		
	MŞ	0	0	0	1(1,2)	0	1(33,3)	1(10)	3(1,8)		
	MN	0	0	0	2(2,4)	0	1(33,3)	7(70)	10(5,9)		
	Toplam	46(100)	23(100)	2(100)	85(100)	1(100)	3(100)	10(100)	170(100)		

*Pearson ki-kare testi kullanıldı. İlişkinin kuvveti için Kontenjans katsayısı kullanıldı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ND: Nondiagnostik, NN: Nonneoplastik, AUS: Önemi belirsiz atipi, BN: Benign neoplazi, SUMP: Belirsiz malign potansiyelli tükürük bezi neoplazmi, MŞ: Malignite şüphesi, MN: Malign neoplazi



*ND: Nondiagnostik, NN: Nonneoplastik, AUS: Önemi belirsiz atipi, BN: Benign neoplazi, SUMP: Belirsiz malign potansiyelli tükürük bezi neoplazmı, MŞ: Malignite şüphesi, MN: Malign neoplazi, ŞA: Şüpheli atipi, SBN: Sellüler benign neolazm

Grafik 5. Arşiv-Milan Sistemi sitolojik tanı korelasyonu

Arşiv sitolojik tanı kategorilerimizin RON (risk of neoplasia) oranları ND kategori için %63, NN kategori için %47,8, AUS kategorisi için %50, BN kategorisi için %96,4, SUMP kategorisi için %100, MŞ kategorisi için %66,7 ve MN kategorisi için %100 olarak hesaplandı. Aynı sırayla ROM (risk of malignancy) değerleri ise %17,4, %17,4, %50, %10,6, %100, %66,7 ve %100 idi (Tablo 20).

Tablo 20. Arşiv sitolojik tanı kategorilerimizin RON (risk of neoplasia) ve ROM (risk of malignancy) oranları ve MS'de önerilen ROM oranları ile karşılaştırması

Arşiv Sitolojik Tanı Kategorileri	RON (%)	ROM (%)	MS'de ROM için önerilen oranlar (%)
ND	63	17,4	25
NN	47,8	17,4	10
AUS	50	50	20
BN	96,4	10,6	<5
SUMP	100	100	35
MŞ	66,7	66,7	≥60
MN	100	100	≥90

* ND: Nondiagnostik, NN: Nonneoplastik, AUS: Önemi belirsiz atipi, BN: Benign neoplazi, SUMP: Belirsiz malign potansiyelli tükürük bezi neoplazmı, MŞ: Malignite şüphesi, MN: Malign neoplazi

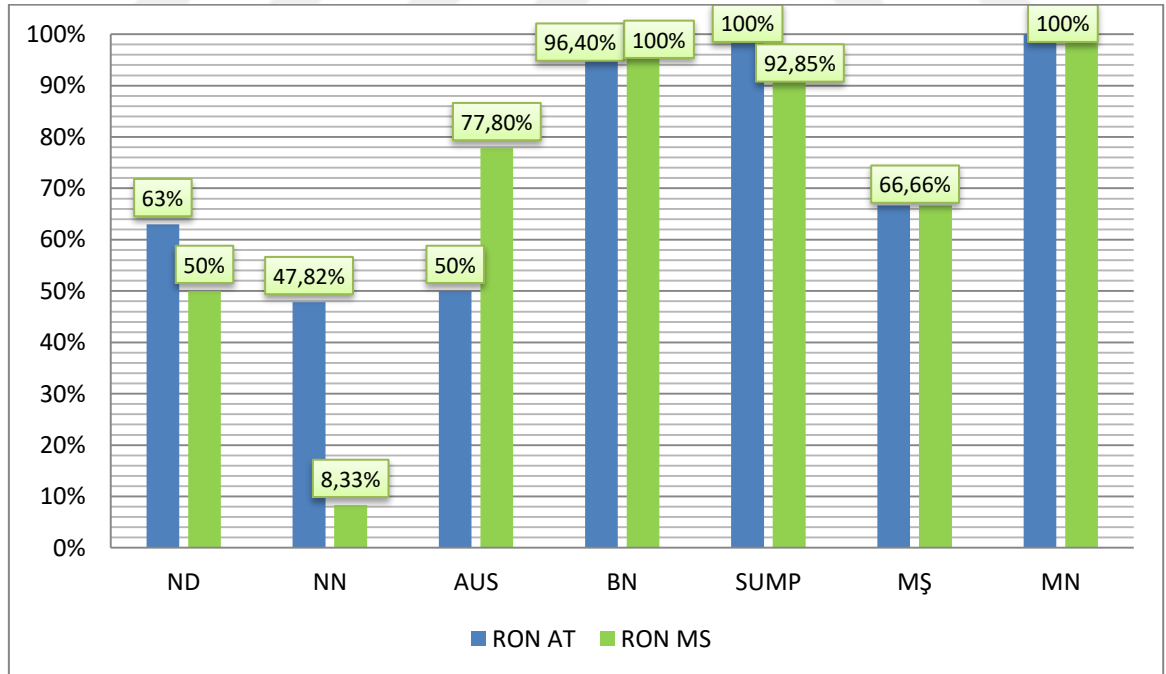
MS sitolojik tanı kategorilerimizin RON (risk of neoplasia) oranları ND kategori için %50, NN kategori için %8,3, AUS kategorisi için %77,8, BN kategorisi için %100, SUMP kategorisi için %92,6, MŞ kategorisi için %66,7 ve MN kategorisi için %100 olarak hesaplandı. Aynı sırayla ROM (risk of malignancy) değerleri ise %13,3, %8,3, %33,3, %5,4, %35,7, %66,7 ve %100 idi (Tablo 21).

Arşiv ve Milan Sistemi'nin RON oranları karşılaştırması Grafik 6'da, ROM oranları karşılaştırması Grafik 7'de sunulmuştur.

Tablo 21. Milan Sistemi sitolojik tanı kategorilerimizin RON (risk of neoplasia) ve ROM (risk of malignancy) oranları ve MS'de önerilen ROM oranları ile karşılaştırması

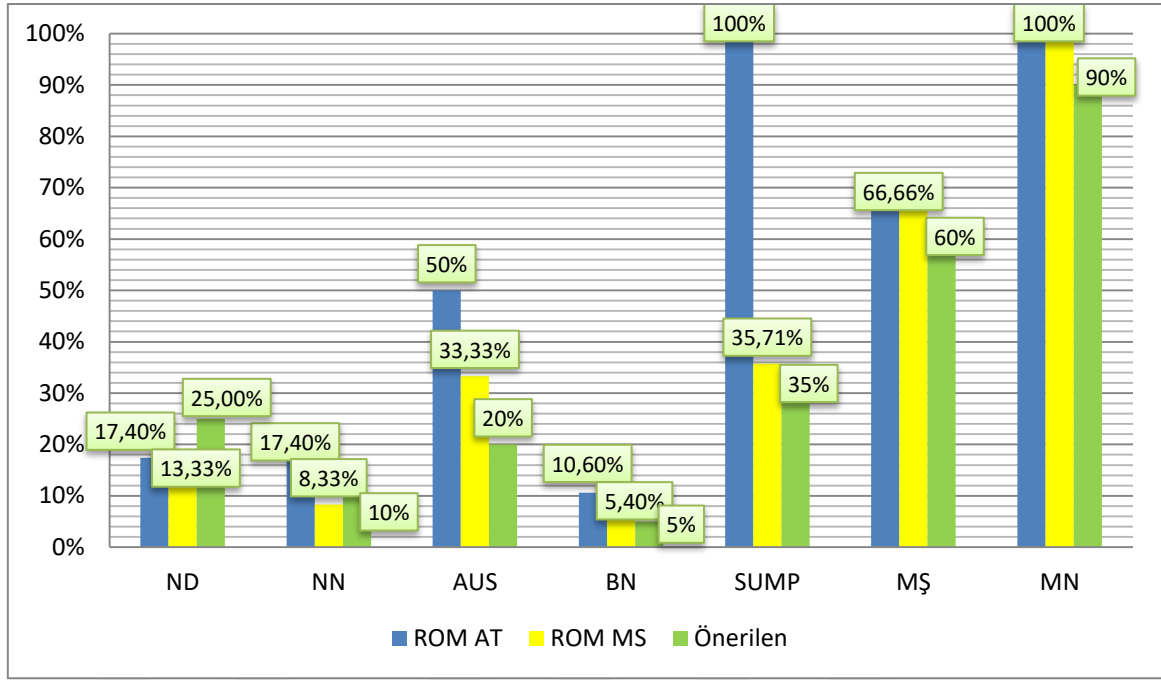
Milan Sistemi Tanı Kategorileri	RON (%)	ROM (%)	MS'de ROM için önerilen oranlar (%)
ND	50	13,3	25
NN	8,3	8,3	10
AUS	77,8	33,3	20
BN	100	5,4	<5
SUMP	92,9	35,7	35
MŞ	66,7	66,7	≥60
MN	100	100	≥90

* ND: Nondiagnostik, NN: Nonneoplastik, AUS: Önemi belirsiz atipi, BN: Benign neoplazi, SUMP: Belirsiz malign potansiyelli tükürük bezi neoplazmi, MŞ: Malignite şüphesi, MN: Malign neoplazi



* ND: Nondiagnostik, NN: Nonneoplastik, AUS: Önemi belirsiz atipi, BN: Benign neoplazi, SUMP: Belirsiz malign potansiyelli tükürük bezi neoplazmi, MŞ: Malignite şüphesi, MN: Malign neoplazi, RON AT: Arşiv tanıları neoplazi riski, RON MS: Milan sistemi tanıları neoplazi riski

Grafik 6. Arşiv ve Milan Sistemi sitolojik tanı kategorileri RON oranları karşılaştırması



* ND: Nondiagnostik, NN: Nonneoplastik, AUS: Önemi belirsiz atipi, BN: Benign neoplazi, SUMP: Belirsiz malign potansiyelli tükürük bezi neoplazmi, MŞ: Malignite şüphesi, MN: Malign neoplazi, ROM AT: Arşiv tanıları malignite riski, ROM MS: Milan sistemi tanıları malignite riski

Grafik 7. Arşiv ve Milan Sistemi sitolojik tanı kategorileri ROM oranları karşılaştırması

Arşiv tanılarımızı kategorize ettiğimizde neoplastik lezyonları neoplastik olmayanlardan ayırmadaki sensitivitesi %92,5 spesifitesi %87,2 PPD'si %96,5 NPD'si %75,5 ve tanısal doğruluğu %91,4 olarak hesaplandı. Belirsiz kategoriler AUS ve SUMP hesaplamadan çıkarıldığında ise sensitivite %90,5 spesifite %80 PPD %96,3 NPD %59,3 ve tanısal doğruluk %89 olarak bulundu (Tablo 22).

MS'ne göre tanılarımızı kategorize ettiğimizde neoplastik lezyonları neoplastik olmayanlardan ayırmadaki sensitivitesi %99,3 spesifitesi %81 PPD'si %94,4 NPD'si %97,1 ve tanısal doğruluğu %95 olarak hesaplandı. Belirsiz kategoriler AUS ve SUMP hesaplamadan çıkarıldığında ise sensitivite %98,9 spesifite %92,3 PPD %98,9 NPD %92,3 ve tanısal doğruluk %98 olarak bulundu (Tablo 22).

Tablo 22. Arşiv ve Milan Sistemi sitolojik tanılarımızın neoplazi için sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve tanısal doğruluk oranları

	Arşiv Tanı (%)	Arşiv Tanı (AUS, SUMP Hariç) (%)	Milan Sistemi (%)	Milan Sistemi (AUS, SUMP Hariç) (%)
Duyarlılık (Sensitivite)	92,5	90,5	99,3	98,9
Özgüllük (Spesifite)	87,2	80	81	92,3
Pozitif Prediktif Değer (PPD)	96,5	96,3	94,4	98,9
Negatif Prediktif Değer (NPD)	75,5	59,3	97,1	92,3
Tanısal Doğruluk (Diagnostic Accuracy)	91,4	89	95	98

* AUS: Önemi belirsiz atipi, SUMP: Belirsiz malign potansiyelli tükürük bezi neoplazmi

Arşiv tanılarımızı kategorize ettiğimizde malign neoplazileri ayırmadaki sensitivitesi %72,9 spesifitesi %98,5 PPD'si %94,6 NPD'si %91,2 ve tanısal doğruluğu %91,9 olarak hesaplandı. Belirsiz kategoriler AUS ve SUMP hesaplamaadan çıkarıldığında ise sensitivite %65,8 spesifite %99 PPD %96,2 NPD %88,1 ve tanısal doğruluk %89,6 olarak bulundu (Tablo 23). MS'ne göre tanılarımızı kategorize ettiğimizde malign neoplazileri ayırmadaki sensitivitesi %87,5 spesifitesi %94,4 PPD'si %81,4 NPD'si %96,4 ve tanısal doğruluğu %92,9 olarak hesaplandı. Belirsiz kategoriler AUS ve SUMP hesaplamaadan çıkarıldığında ise sensitivite %77,3 spesifite %98,8 PPD %94,4 NPD %94,3 ve tanısal doğruluk %94,3 olarak bulundu (Tablo 23).

Tablo 23. Arşiv ve Milan Sistemi sitolojik tanılarımızın malignite için sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve tanısal doğruluk oranları

	Arşiv Tanı (%)	Arşiv Tanı (AUS, SUMP Hariç) (%)	Milan Sistemi (%)	Milan Sistemi (AUS, SUMP Hariç) (%)
Duyarlılık (Sensitivite)	72,9	65,8	87,5	77,3
Özgüllük (Spesifite)	98,5	99	94,4	98,8
Pozitif Prediktif Değer (PPD)	94,6	96,2	81,4	94,4
Negatif Prediktif Değer (NPD)	91,2	88,1	96,4	94,3
Tanısal Doğruluk (Diagnostic Accuracy)	91,9	89,6	92,9	94,3

* AUS: Önemi belirsiz atipi, SUMP: Belirsiz malign potansiyelli tükürük bezi neoplazmi

Arşiv sitolojik tanılarıımıza göre yanlış negatiflik oranımız %8,9 iken yanlış pozitiflik oranımız %3,2 idi. Milan Sistemi'ne göre ise serimizde yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik oranlarımız aynı değerde, %0,8 olarak hesaplandı.

Arşiv ve Milan Sistemi'ne göre kategorize ettiğimiz olguların histopatolojik tanı dağılımı ayrıntılı olarak Tablo 24'te gösterilmiştir.

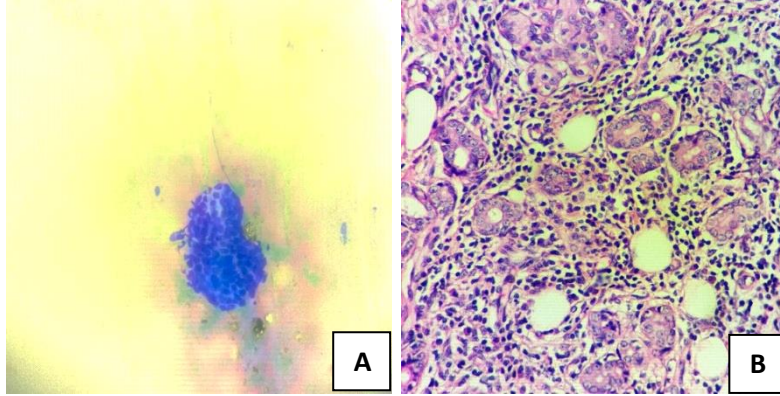
Tablo 24. Arşiv ve Milan Sistemi sitolojik tanılarına karşılık gelen olguların dağılımı

	HİSTOPATOLOJİK TANI			
	NTB (n;antiteler)	NN (n;antiteler)	BN (n;antiteler)	MN (n;antiteler)
MS' e göre ND olguların dağılımı	2; NTB	5; KSA 2; LEK 2; GSA 2; Hiyalinize materyal 1; Apse 1; Kistik duktuslu NTB	5; PA 4; WT 1; Onkositik LA 1; Lipoma	3; MetMN (SHK) 1; AKK
AT' ya göre ND olgularımızın dağılımı	2; NTB	5; KSA 3; LEK 2; GSA 2; Hiyalinize materyal 1; LESA 1; Kistik duktuslu NTB 1; Apse	11; PA 7; WT 1; Onkositik LA 1; Onkositoma 1; Lipoma	3; MetMN (SHK) 3; AKK 1; MMT 1; AdenoCa-NOS
MS' ne göre NN olguların dağılımı	YOK	4; KSA 2; GSA 2; GLA 1; Epidermal kist 1; LEK 1; Nekrotizan SM	YOK	1; LMN (NHL)
AT' ya göre NN olgularımızın dağılımı	YOK	4; KSA 2; GSA 2; LEK 1; LESA 1; Nekrotizan SM 1; GLA 1; Epidermal kist	7; WT	2; MetMN (SHK) 2; LMN (NHL, HL)
MS' ne göre AUS olguların dağılımı	YOK	2; LEK 2; LESA 1; KSA 1; GSA	6; PA 5; WT 1; Onkositoma	2; AKK 1; MEK (DD) 1; MetMN (SHK) 2; LMN (EMZL, HL) 1; AdenoCa-NOS 1; MMT 1; SMTBN
AT' ya göre AUS olgularımızın dağılımı	YOK	1; RDHG	YOK	1; AHK
MS' ne göre BN olgularımızın dağılımı	YOK	YOK	49; PA 17; WT 2; KA 1; BHA 1; Onkositoma	2; MetMN (SHK) 1; AHK 1; MEK (DD)
AT' ya göre BN olgularımızın dağılımı	YOK	1; KSA 1; GSA 1; GLA	56; PA 12; WT 2; KA 1; Onkositoma 1; Miyoeptilyoma 1; BHA	3; SMTBN 2; MEK (DD) 1; MMT 2; MetMN (SHK) 1; AKK

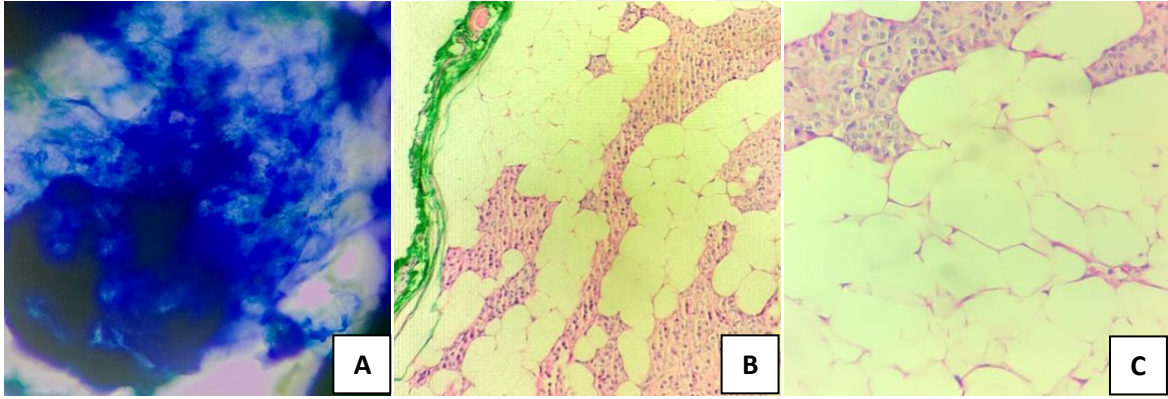
	NTB (n;antiteler)	NN (n;antiteler)	BN (n;antiteler)	MN (n;antiteler)
MS' ne göre SUMP olgularımızın dağılımı	YOK	1; RDHG	7; PA 1; miyoepiteliyoma	1; MMT 1; TBDK 1; SMTBN 1; MetMN (SHK) 1; AKK
AT' ya göre SUMP olgularımızın dağılımı	YOK	YOK	YOK	1; TBDK
MS' ne göre MŞ olgularımızın dağılımı	YOK	1; RDHG	YOK	2; SMTBN
AT' ya göre MŞ olgularımızın dağılımı	YOK	1; RDHG	YOK	1; MMT 1; LMN (EMZL)
MS' ne göre MN olgularımızın dağılımı	YOK	YOK	YOK	2; MMT 2; SMTBN 1; TBDK 1; MEK (YD) 1; AHK 1; MetMN (SHK) 1; MetMN (RHK) 1; LMN (FDHS)
AT' ya göre MN olgularımızın dağılımı	YOK	YOK	YOK	3; SMTBN 1; MMT 1; MEK (YD) 1; TBDK 1; AHK 1; LMN (FDHS) 1; MetMN (SHK) 1; MetMN (RHK)

* NTB: Normal tükürük bezi, ND: Nondiagnostik, NN: Nonneoplastik, AUS: Önemi belirsiz atipi, BN: Benign neoplazi, SUMP: Belirsiz malign potansiyelli tükürük bezi neoplazmı, MŞ: Malignite şüphesi, MN: Malign neoplazi, GLA: Granülomatöz lenfadenitis, GSA: Granülomatöz sialoadenitis, KSA: Kronik nonspesifik sialoadenitis, LEK: Lenfoepitelyal kist, LESA: Lenfoepitelyal sialoadenitis, Nekrotizan SM: Nekrotizan siyalometaplazi, RDHG: Reperatif dev hücreli granuloma, BHA: Bazal hücreli adenoma, KA: Kanaliküler adenoma, Onkositik LA: Onkositik lipoadenoma, PA: Pleomorfik adenoma, WT: Warthin tümörü, AdenoCa-NOS: Başka türlü sınıflandırılmayan adenokarsinoma, AHK: Asinik hücreli karsinoma, AKK: Adenoid kistik karsinoma, EMZL: Ekstranodal marjinal zon lenfoma, FDHS: Folliküler dendritik hücreli sarkoma, HL: Hodgkin lenfoma, LMN: Lenfoid malign neoplazm, MEK (DD): Mukoepidermoid karsinoma-düşük dereceli, MEK (YD): Mukoepidermoid karsinoma-yüksek dereceli, MetMN (RHK): Metastatik malign neoplazi (Renal hücreli karsinoma), MetMN (SHK): Metastatik malign neoplazi (Skvamöz hücreli karsinoma), MMT: Malign mikst tümör, NHL: Nonhodgkin lenfoma, SMTBN: Sınıflandırılmayan malign tükürük bezi neoplazmı, TBDK: Tükürük bezi duktus karsinomu.

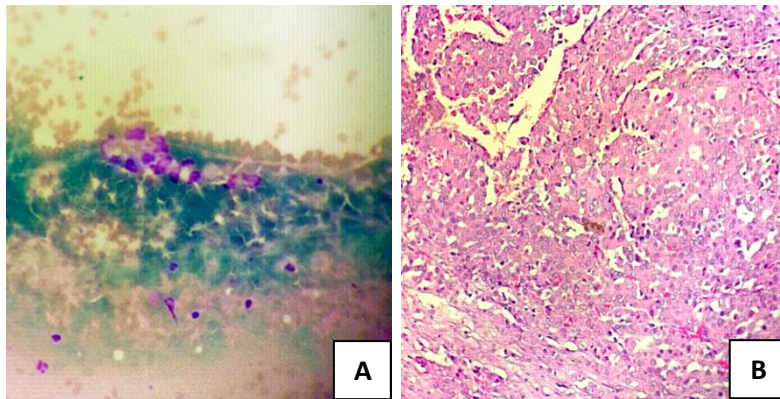
5. RESİMLER



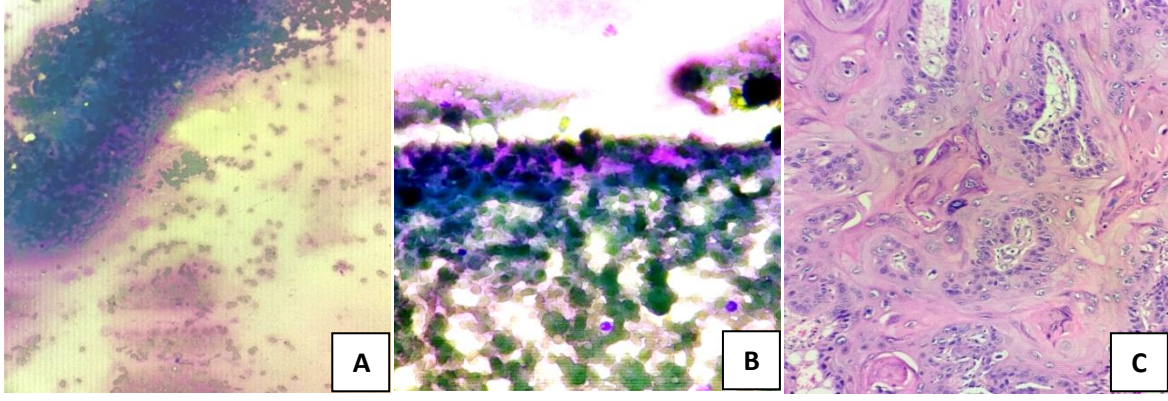
Resim 1. A. Kronik nonspesifik sialoadenitis olgusunun *ND (Kategori 1)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yayması. Bal peteği görünümünde normal asiner hücre grubu (MGG,x400), B. Kesitlerde tükürük bezi parankiminde yoğun stromal lenfositik infiltrasyon ve asiner destrüksiyon bulguları (H&E,x400).



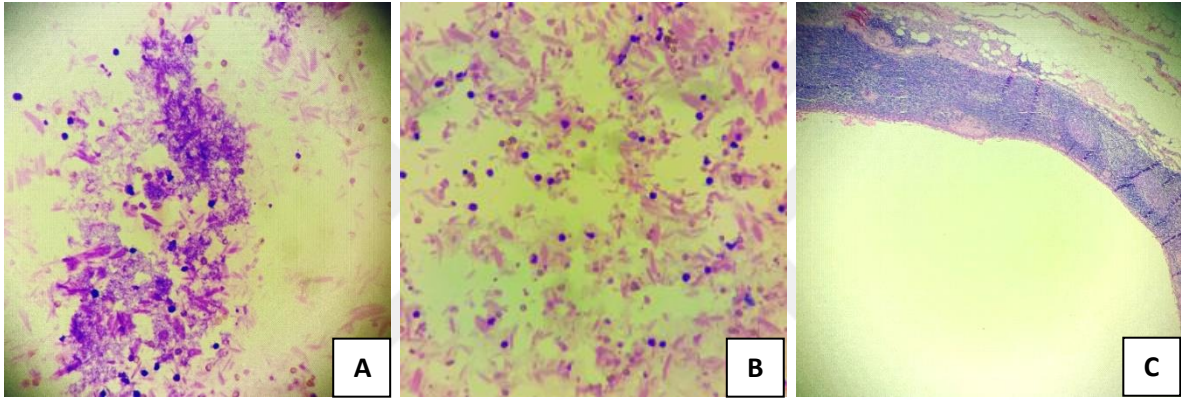
Resim 2. A. Onkositik lipoadenoma olgusunun *ND (Kategori 1)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yayması. Lipomatöz karakterde dejenere hücreler (MGG,x400), B,C. Kesitlerde matür lipositler ve onkositik epitelial hücrelerden oluşan benign tümöral lezyon B.(H&E,x200), C.(H&E,x400).



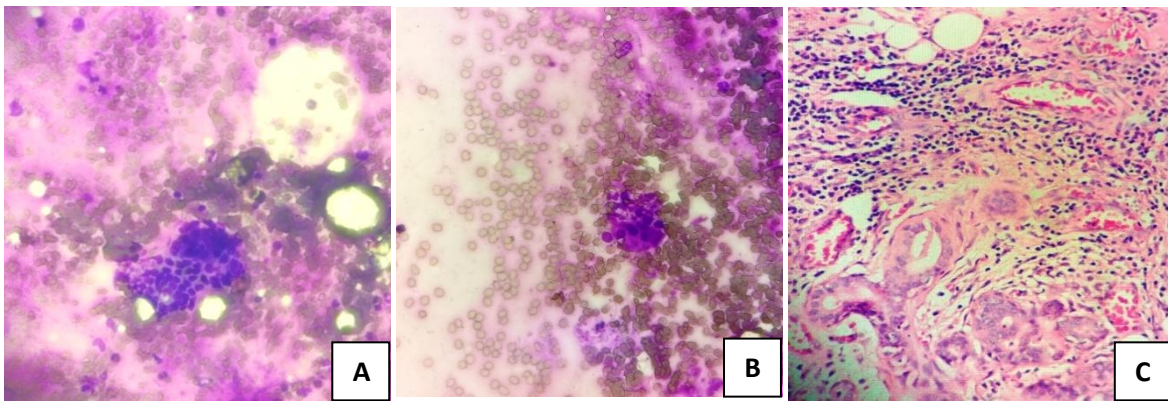
Resim 3. A. Adenokarsinoma-NOS olgusunun *ND (Kategori 1)* kategoride değerlendirilen aspirasyon yayması. Dejenere görünümde şüpheli atipik epitelial hücrelerin oluşturduğu tek bir hücre grubu (MGG,x200), B. Kesitlerde konfluen glandüler/kribriform mimaride atipik glandüler epitelial hücrelerin meydana getirdiği malign tümöral lezyon (H&E,x400).



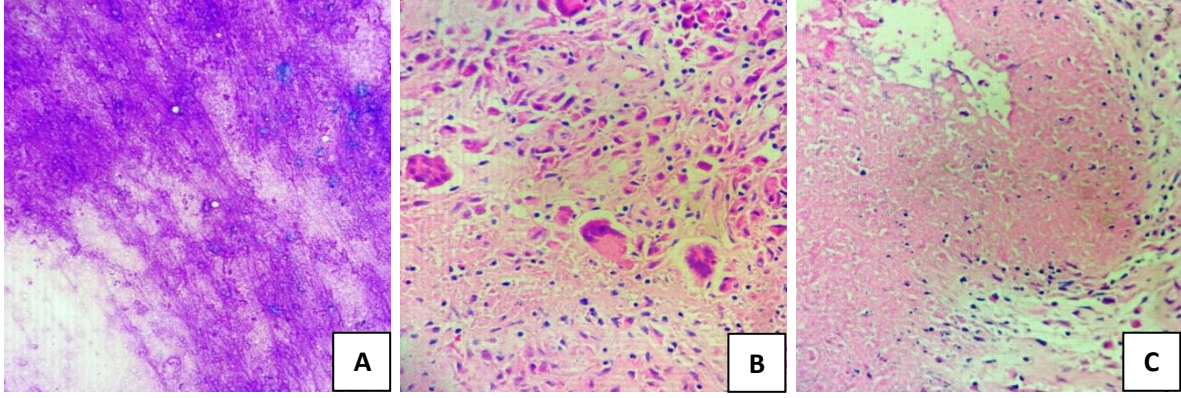
Resim 4. A,B. SHK olgusunun *ND (Kategori 1)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. Periferik kan elemanları dışında sellüler eleman görülüyor (MGG,x400), C. Kesitlerde pleomorfik veziküler nükleuslu, geniş sitoplazmalı atipik skuamöz hücrelerden oluşan ve keratinizasyon gösteren iyi differansiye SHK (H&E,x400).



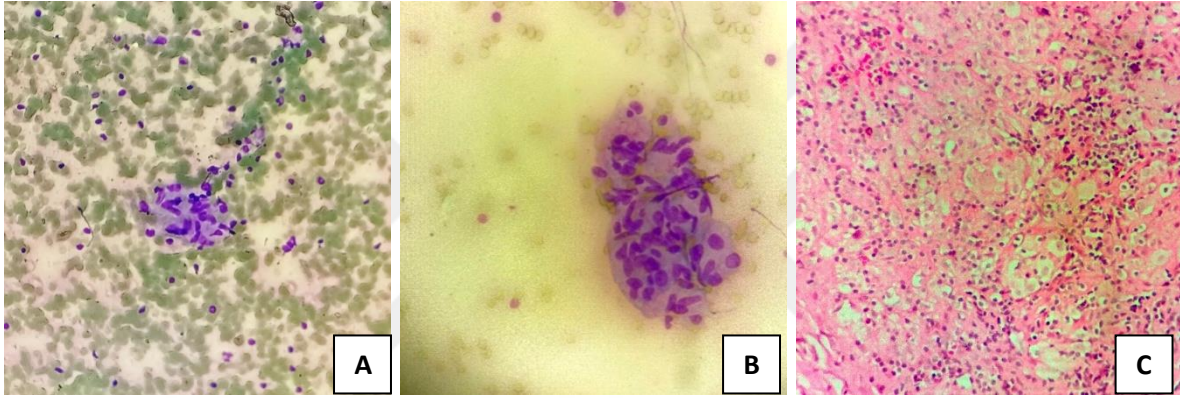
Resim 5. A,B. Lenfoepitelial kist olgusunun *NN (Kategori 2)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. Periferik kan elemanları arasında artmış sayıda lenfositler ve kristaloidler izleniyor (MGG,x400), C. Kesitlerde lüminal yüzü basıklaşmış epitel ile döşeli, germinal merkezleri belirgin organize lenfoid dokudan oluşan kist duvarı (H&E,x200).



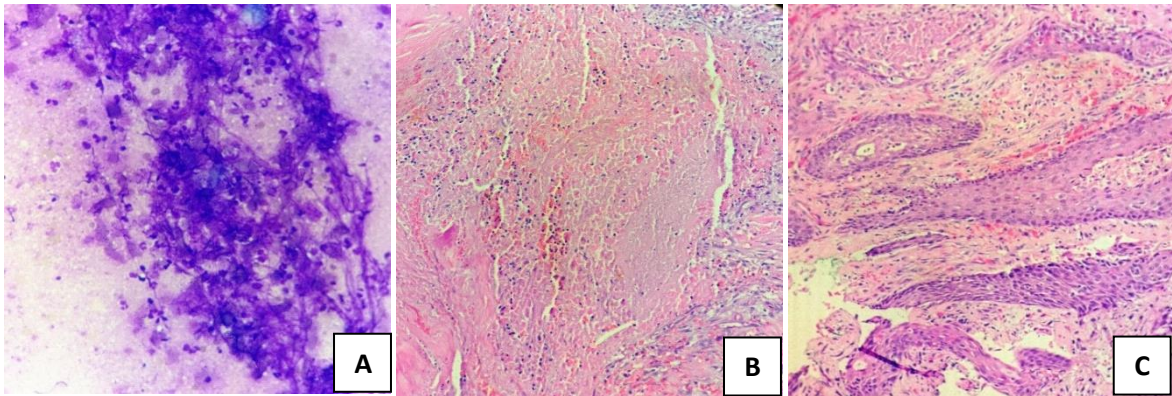
Resim 6. A,B. Kronik nonspesifik sialoadenitis olgusunun *NN (Kategori 2)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. Normal tükürük bezi asiner hücreleri ile karışık halde lenfositler izleniyor (MGG,x400), C. Kesitlerde lenfositik infiltrasyon gösteren atrofik tükürük bezi parankimi (H&E,x200).



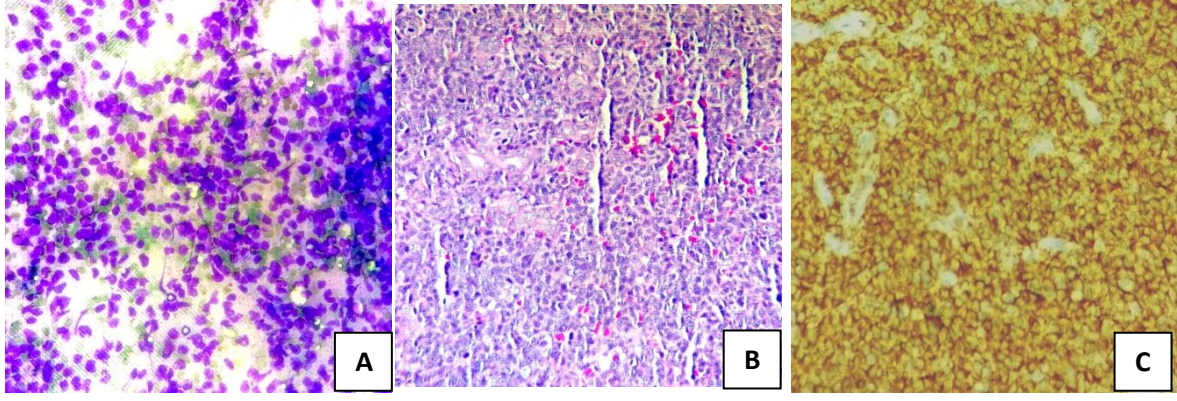
Resim 7. A. Granüloamatöz sialoadenitis olgusunun NN (Kategori 2) kategoride değerdendirilen aspirasyon yayması. Histiositler ve zeminde nekrotik sellüler debridenden oluşan materyal izleniyor (MGG,x400), B,C. Kesitlerde epitelooid histiositler, multinükleer dev hücrelerden oluşan granülo ve geniş nekroz alanı (H&E,x400).



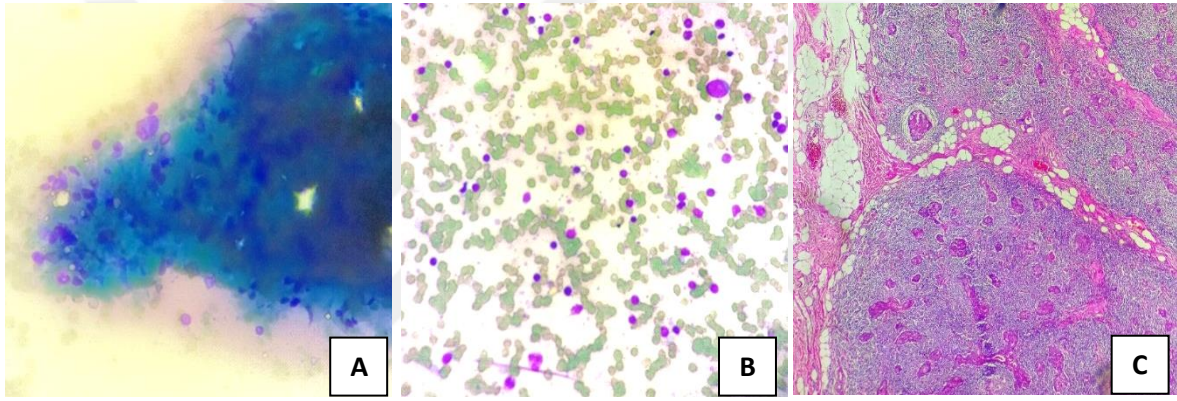
Resim 8. A,B. Granüloamatöz sialoadenitis olgusunun NN (Kategori 2) kategorisinde değerdendirilen aspirasyon yaymaları. Lenfositlerle karışık halde epitelooid histiositler görüldüyor (MGG,x200), B.Epitelooid histiosit topluluğu yakından görünümü (MGG,x400), C. Kesitlerde epitelooid histiositler, lenfositler ve multinükleer dev hücrelerin oluşturduğu granüloamatöz iltihabi reaksiyon (H&E,x400).



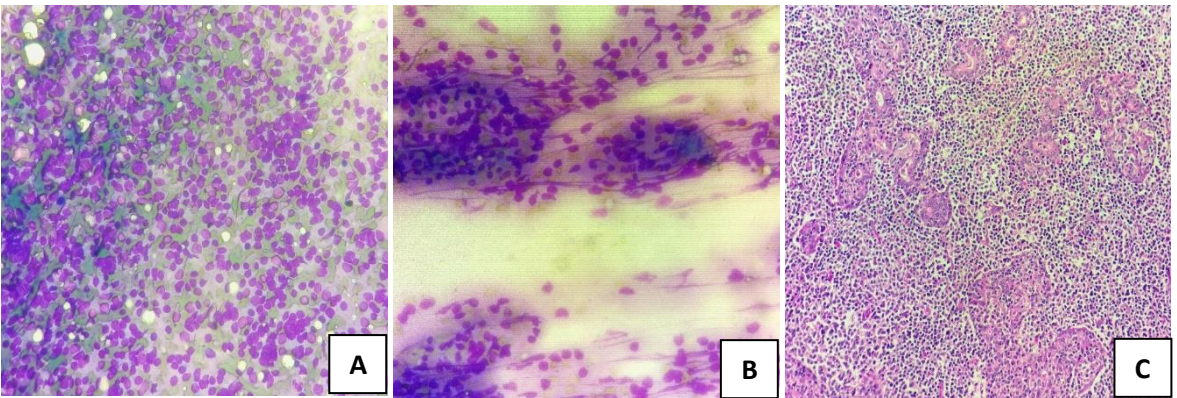
Resim 9. A.Nekrotizan siyalometaplazi olgusunun NN (Kategori 2) kategorisinde değerdendirilen aspirasyon yayması. Zeminde nekrotik debri içerisinde matür epitelooid karakterde hücreler (MGG,x200). B,C. Kesitlerde geniş nekroz alanları ve metaplastik skuamöz proliferasyon odakları izleniyor (H&E,x200).



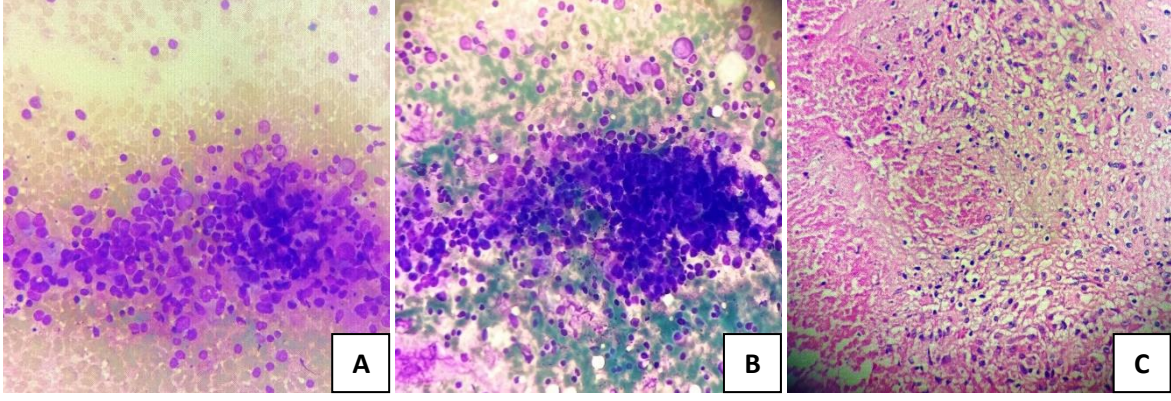
Resim 10. A. NHL olgusunun *NN (Kategori 2)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yayması. Belirgin bir pleomorfizm ve atipi göstermeyen monomorfik lenfositlerden oluşan sellüler yaymalar (MGG,x400), B. Kesitlerde diffüz infiltratif karakterde monoton görünümde atipik lenfoid hücre proliferasyonu izleniyor (H&E,x400) C. Atipik lenfoid proliferasyonda diffüz membranöz CD20 pozitifliği (AEC, x200).



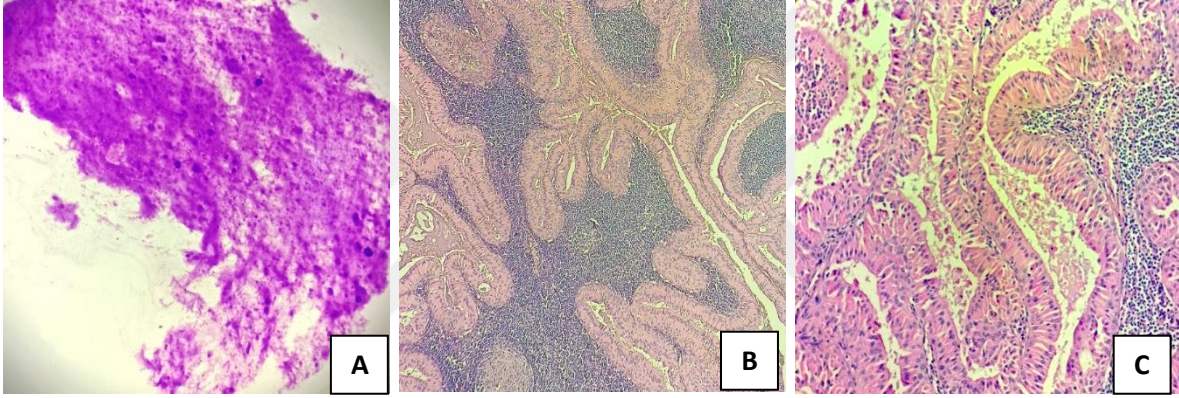
Resim 11. A,B. LESA olgusunun *AUS (Kategori 3)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. Zeminde lenfositler ile karışık halde seyrek benign tükürük bezi epitel hücreleri (MGG,x400), C. Kesitlerde tükürük bezi parankiminin yoğun lenfositik infiltratla silindiği, asiner atrofi ve multifokal epimiyoepitelyal hücre adaları ile karakterli lezyon izleniyor (H&E,x200).



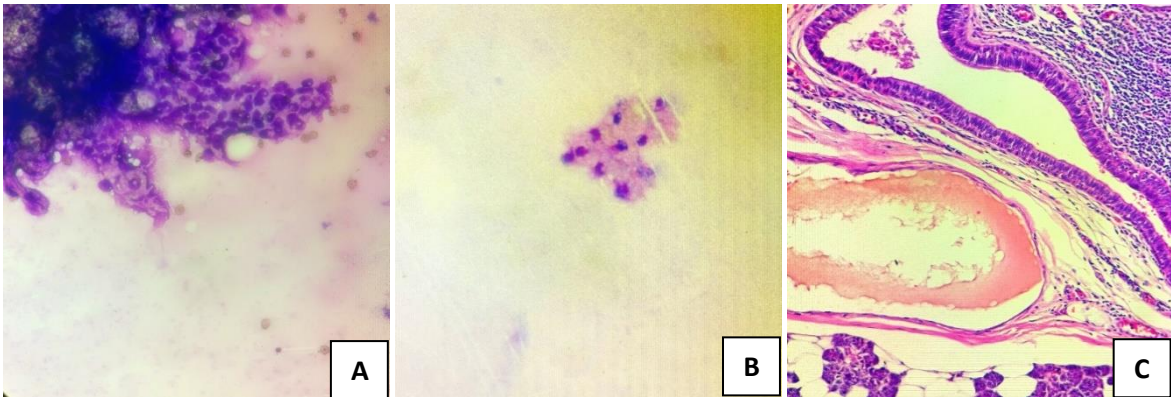
Resim 12.A,B. LESA olgusunun *AUS (Kategori 3)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yayması. Zeminde lenfositler ile karışık halde tükürük bezi epitel hücreleri (MGG,x400), C. Kesitlerde tükürük bezi parankiminin yoğun lenfositik infiltratla silindiği arada multifokal epimiyoepitelyal hücre adalarının kaldığı görülmektedir (H&E,x200).



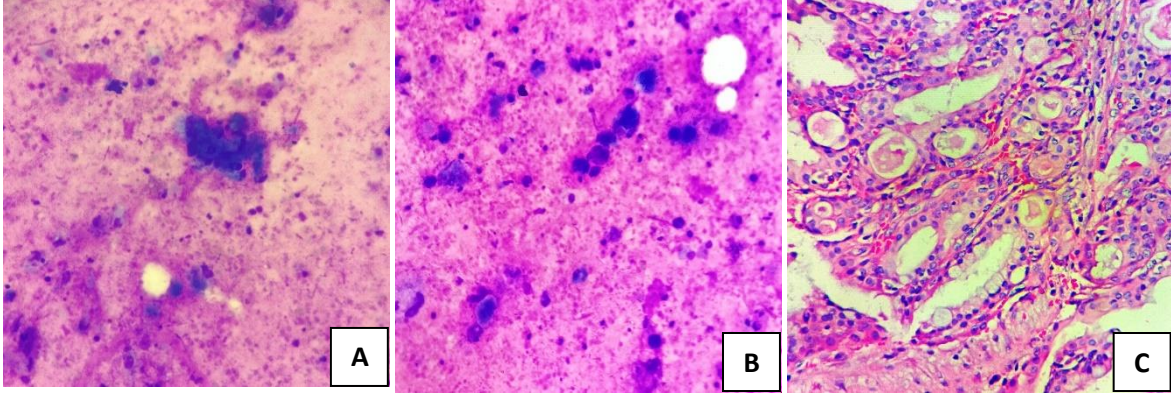
Resim 13. A,B.Granümatöz sialoadenitis olgusunun AUS (Kategori 3) kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. Epiteloid histiositlerle karışık halde lenfositler, plazma hücreleri ve arada atipi şüphesi uyandıran nükleuslu lenfoid hücresel elemanlar MGG,x400), C. Kesitlerde epiteloid histiositler, lenfositler, multinükleer dev hücreler, nekroz alanından oluşan granülom yapısı (H&E,x400).



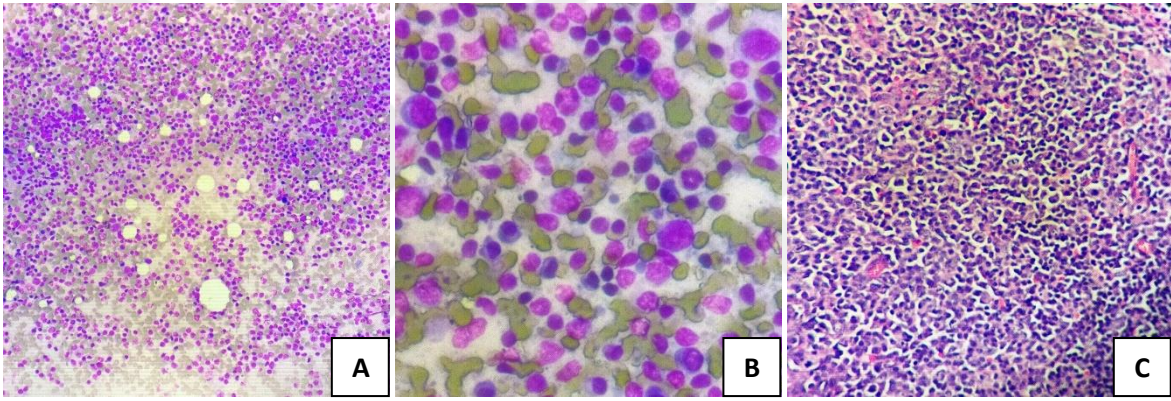
Resim 14. A. Warthin tümörü olgusunun AUS (Kategori 3) kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yayması. Zeminde proteinö granüler debris ile karışık halde lenfositler izlenmekte olup diagnostik sellüler eleman izlenmiyor (MGG,x200), B. Kesitlerde germinal merkezler içeren organize lenfoid stroma içinde çift sıralı onkositik hücre tabakalarının oluşturduğu glandüler ve papiller konfigürasyonlar (H&E,x200, H&E,x400).



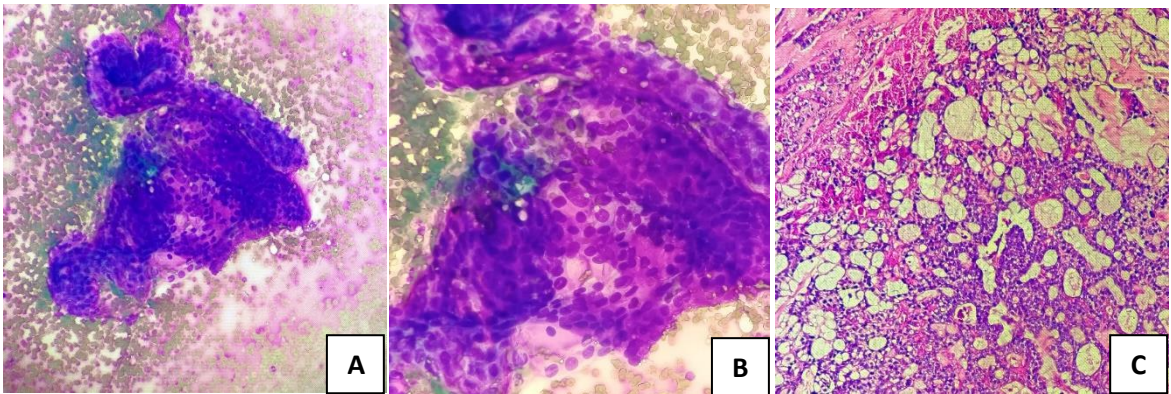
Resim 15. A,B. Warthin tümörü olgusunun AUS (Kategori 3) kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. Granüler sitoplazmalı onkositik karakterde papiller konfigürasyon yapan ve küçük küme oluşturan tümör hücreleri (MGG,x400), C. Kesitlerde çift sıralı içte kolumnar dışta kübik onkositik epitelle döşeli papiller, kistik yapılar ve organize lenfoid stromadan oluşan benign lezyon (H&E,x200).



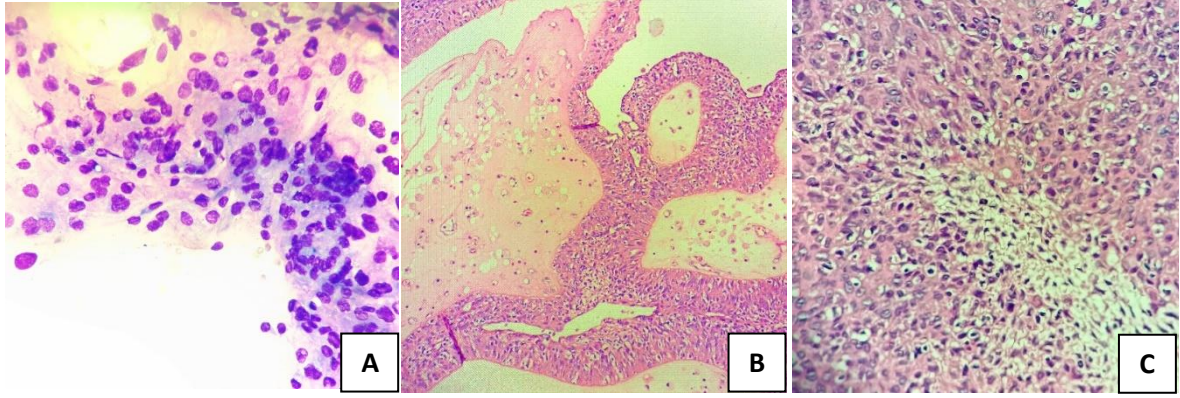
Resim 16. A,B.Mukoepidermoid karsinoma-düşük dereceli olgusunun AUS (Kategori 3) kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. Keratinize skuamöz karakterde atipik epiteliyal hücreler (MGG,x400), C. Kesitlerde skuamöz, müköz glandüler ve intermediate hücrelerden oluşan infiltratif karakterde kribriform mimaride malign epiteliyal tümöral lezyon (H&E,x400).



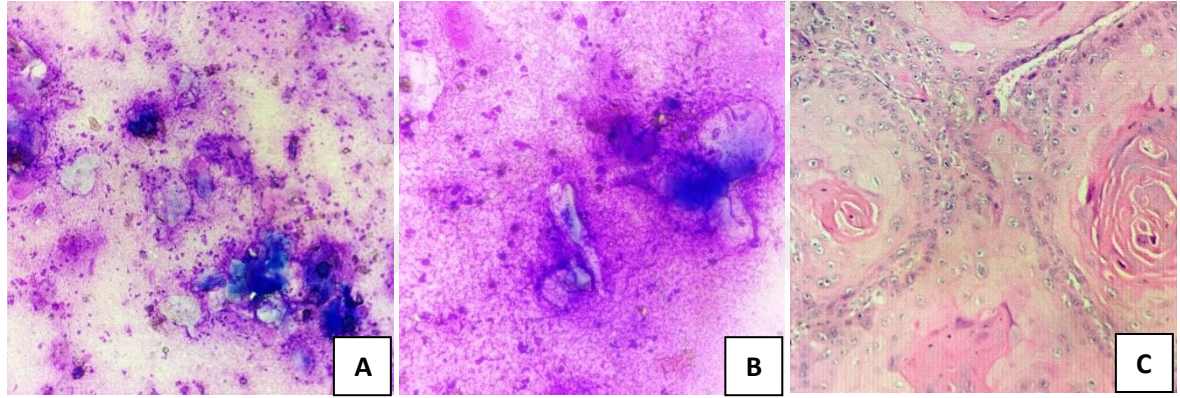
Resim 17. A,B. Ekstranodal MZL olgusunun AUS (Kategori 3) kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. Sellüleriteden zengin lenfoid hücre popülasyonu (MGG,x100), B. Plazmasitoid, monositoid ve sentroblast benzeri büyük nükleuslu lenfoid hücreler (MGG,x400), C. Kesitlerde lenfoid folliküllerin genişlemiş marjinal zon bölgesinde polimorfik görünümde lenfoid infiltrasyon (H&E,x400).



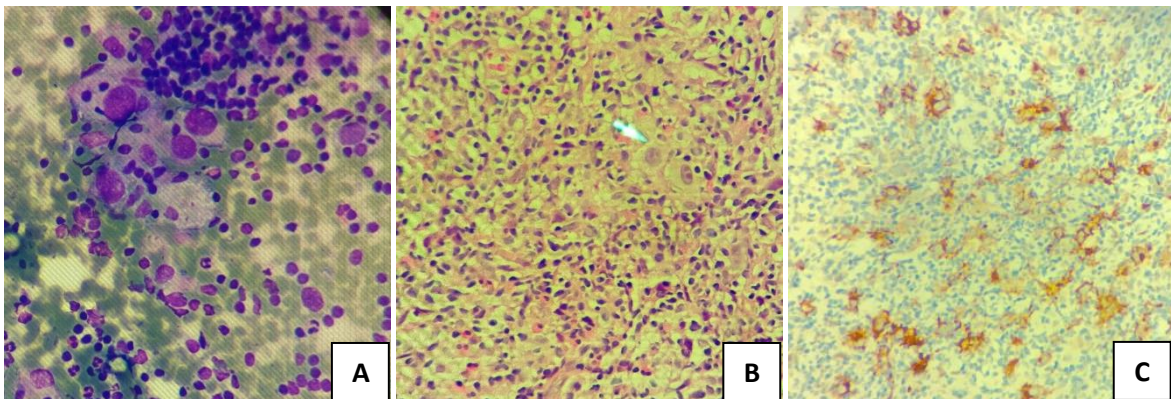
Resim 18. A,B. Adenoid kistik karsinoma olgusunun AUS (Kategori 3) kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. Hyalen globoidleri içiçe geçmiş bazaloid karakterde tümöral hücre grubu (MGG, x200), B. Aynı alanda büyük büyütmede sitoplazmaları net seçilemeyen bazaloid karakterde hücreler (MGG,x400), C. Kesitlerde içte duktal dışta miyoepiteliyal hücrelerden oluşan kribriform paternde miksoid globüllerle karışık halde infiltratif karakterde tümöral lezyon (H&E,x200).



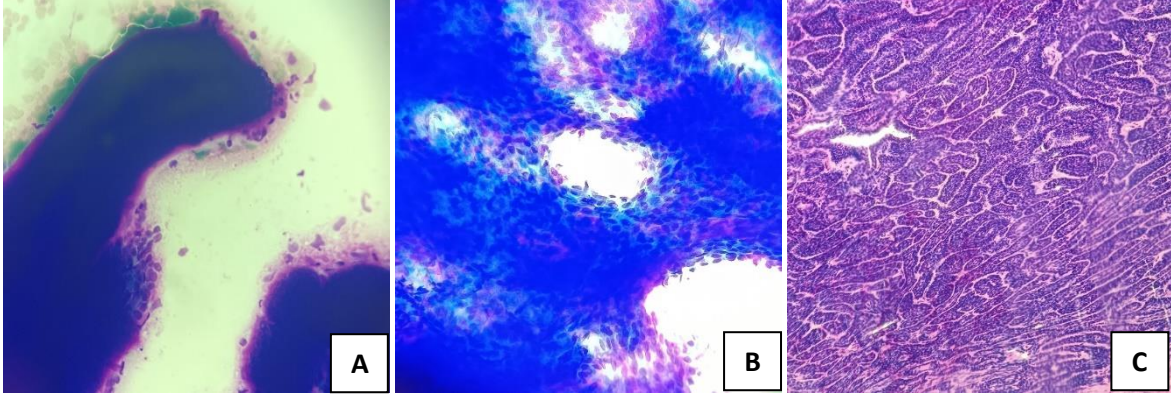
Resim 19. A. Sınıflandırılmayan malign tükürük bezi neoplazmı (SMTBN) olgusunun AUS (Kategori 3) kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yayması. Hafif pleomorfizm gösteren iri nükleuslu yer yer belli belirsiz granüler sitoplazmaya sahip hücre kümeleri (MGG,x400), B. Kesitlerde kistik mesafeleri ve glandları döşeyen ve tabakalar oluşturan, periferinde palizatlanma gösteren tümöral epiteliyal hücre proliferasyon sahaları (H&E,x100), C. Solid alanlarda artmış sellülerite ve nükleer pleomorfizm ile mitozlar dikkati çekiyor (H&E,x400).



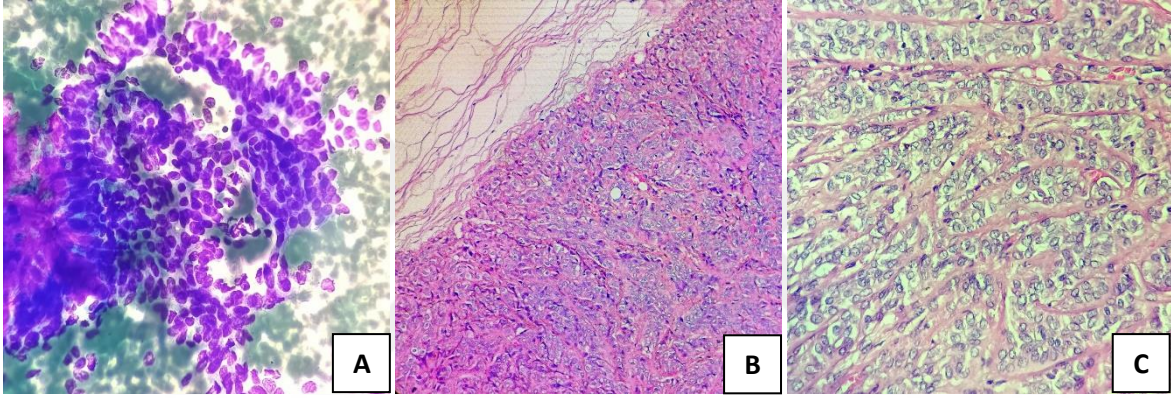
Resim 20. A,B. SHK olgusunun AUS (Kategori 3) kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. Kirli nekrotik zeminde keratinize materyal ve keratinize atipik skuamöz hücrelerden oluşan sellüleriteden fakir yaymalar (MGG,x400), C. Kesitlerde geniş eozinofilik sitoplazmalı hiperkromatik, pleomorfik nükleuslu epiteliyal hücrelerin oluşturduğu tümöral adaların ortasında keratin inci formasyonları (H&E,x400).



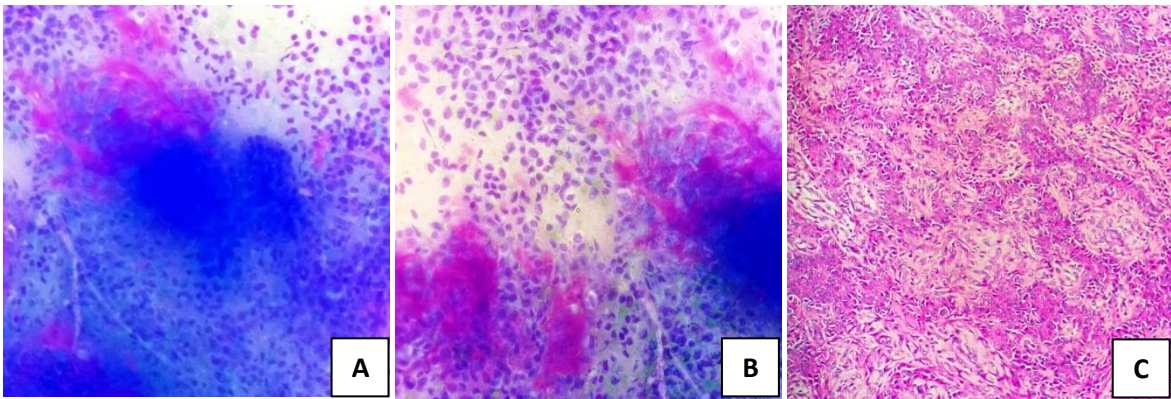
Resim 21. A. Hodgkin lenfoma olgusunun AUS (Kategori 3) kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yayması. Matür lenfositlerle karışık halde bizar, mononükleer atipik hücresel elemanlar (MGG,x400), B. Kesitlerde reaktif lenfoid hücresel zeminde mononükleer Hodgkin hücreleri (ok) (H&E,x400), D. Hodgkin hücrelerinde CD30 pozitifliği (AEC,x400).



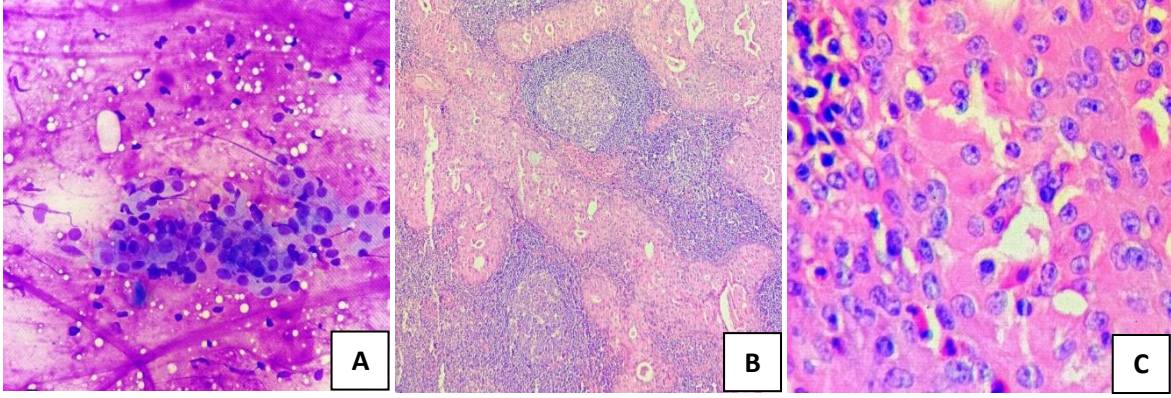
Resim 22. A,B.Bazal hücreli adenoma olgusunun *benign neoplazi (Kategori 4A)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. Belirgin bazal membran materyali ile çevrili yoğun hücresel kümeler (MGG,x200), B.Periferal palizatlanma gösteren bazaloid hücre kümeleri (MGG,x400), C. Kesitlerde trabeküler büyüme paterni gösteren, sellüler özellikte, periferde palizatlanma gösteren bazaloid hücreler ile içte luminal hücrelerden oluşan lezyon. İnvasyon ve kondromiksoid matriks izlenmedi (H&E,x200).



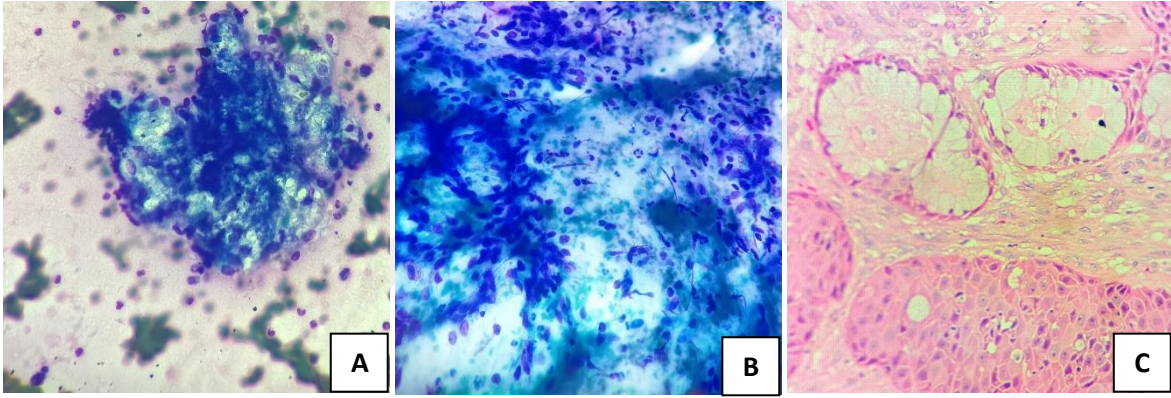
Resim 23. A.Kanaliküler adenoma olgusunun *benign neoplazi (Kategori 4A)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yayması. Oval-iğsi bazaloid hücrelerden oluşan dar sitoplazmalı psödo papiller kümeler (MGG,x400), B.Trabeküler büyüme paterni gösteren, iyi sınırlı, uniform karakterde hücre proliferasyonundan oluşan tümör (H&E,x100), C. Kesitlerde yuvarlak, uniform nükleuslu, nükleolü belirsiz, amfofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşan iyi sınırlı benign tümöral lezyon. Tümörde trabeküller/kordlar arası stromal matriks/bazal membran sahaları. Yer yer kanalikül benzeri yapılanmalar izleniyor. (H&E,x400).



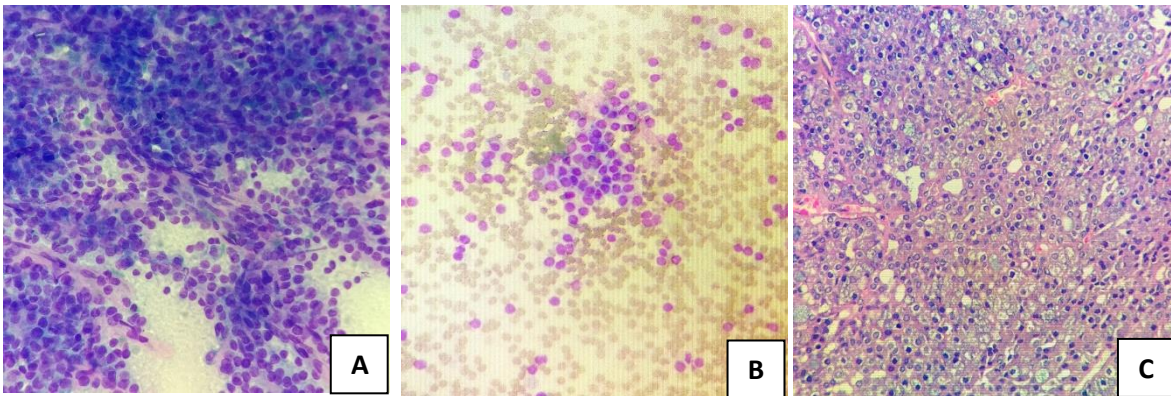
Resim 24. A,B.Sellüler pleomorfik adenoma olgusunun *benign neoplazi (Kategori 4A)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. Magenta rengi fibriler matriks ile karışık halde miyoepitelyal/epitelyal hücreler (MGG,x400),C. Kesitlerde tipik miksoid stromal komponent içinde yuvarlak, poligonal karakterde miyoepitelyal/epitelyal hücrelerden oluşan sellüleritenden zengin benign tümöral lezyon (H&E,x200).



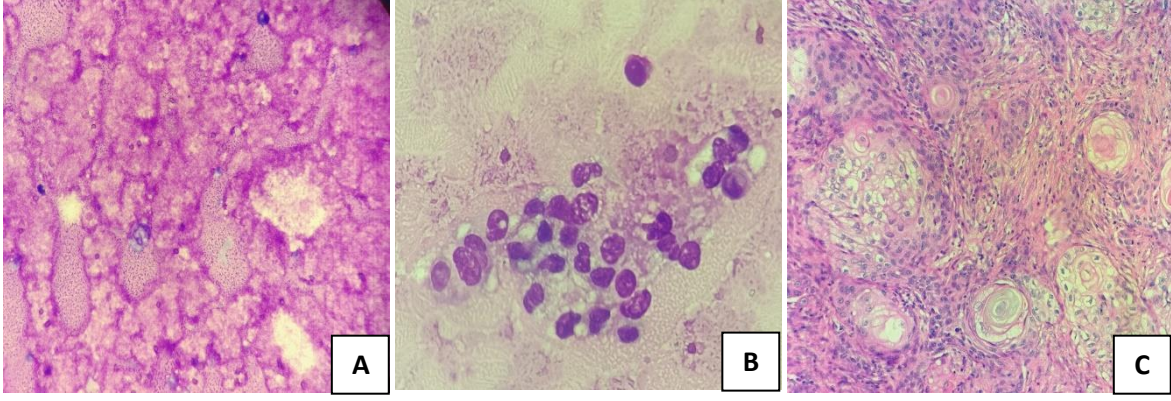
Resim 25. A. Warthin tümörü olgusunun *benign neoplazi (Kategori 4A)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yayması. Zeminde çok sayıda lenfositler ve granüler debris ile karakterli kist içeriği ve onkositik görünümde epiteliyal hücre toplulukları (MGG,x400), B. Kesitlerde germinal merkezleri belirgin organize lenfoid dokudan oluşan stroma içinde kolumnar morfolojide çift sıralı onkositlerle döşeli papiller ve duktal alanlar (H&E,x200), C. Onkositik hücrelerin yakından görünümü (H&E,x400).



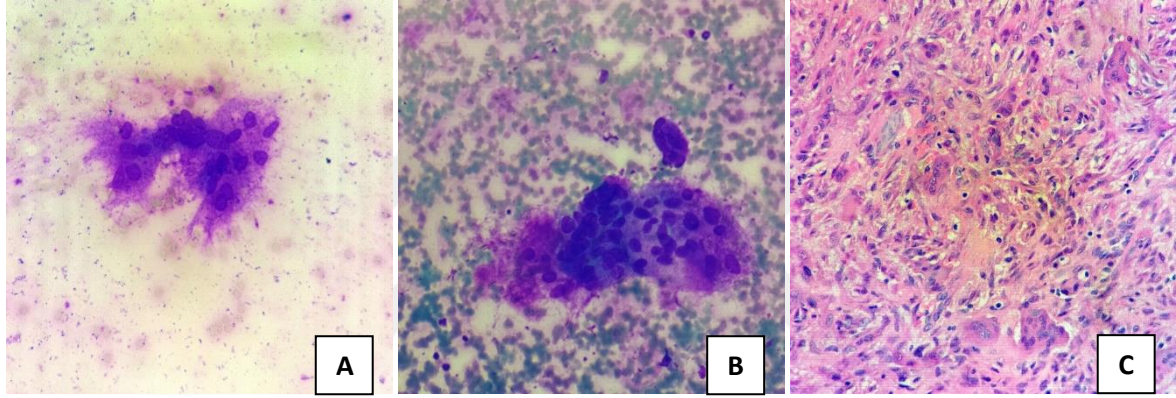
Resim 26. A,B. Düşük dereceli mukoeypidermoid karsinoma olgusunun *benign neoplazi (Kategori 4A)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. Belirgin nükleer pleomorfizm göstermeyen keratinize sitoplazmalı skuamöz hücre toplulukları. Müsinöz kist içeriği izlenmiyor (MGG,x400), C. Kesitlerde goblet hücreleri, müköz kolumnar hücrelerden oluşan glandlar ile atipik skuamöz epitel adalarından oluşan infiltratif karakterde tümöral lezyon (H&E,x400).



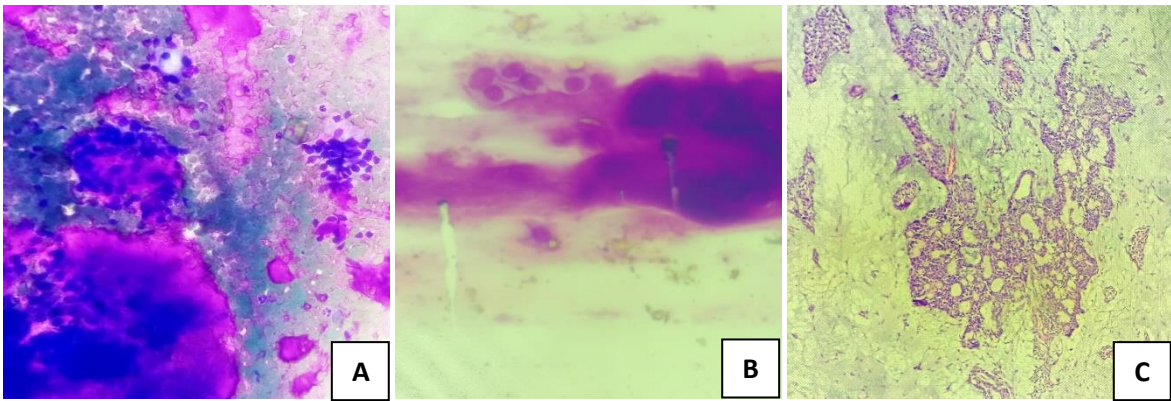
Resim 27. A,B. Asinik hücreli karsinoma olgusunun *benign neoplazi (Kategori 4A)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. Sellüleriteden zengin yaymalarda iri nükleuslu arada normal asiner mimaride, yer yer koheziv, yer yer gevşek hücre kümeleri (MGG,x400), C. Kesitlerde granüler, vakuolize sitoplazmalı, yuvarlak nükleuslu tümöral hücrelerin meydana getirdiği mikrokistik-solid büyüme paternine sahip tümöral lezyon izleniyor (H&E,x400).



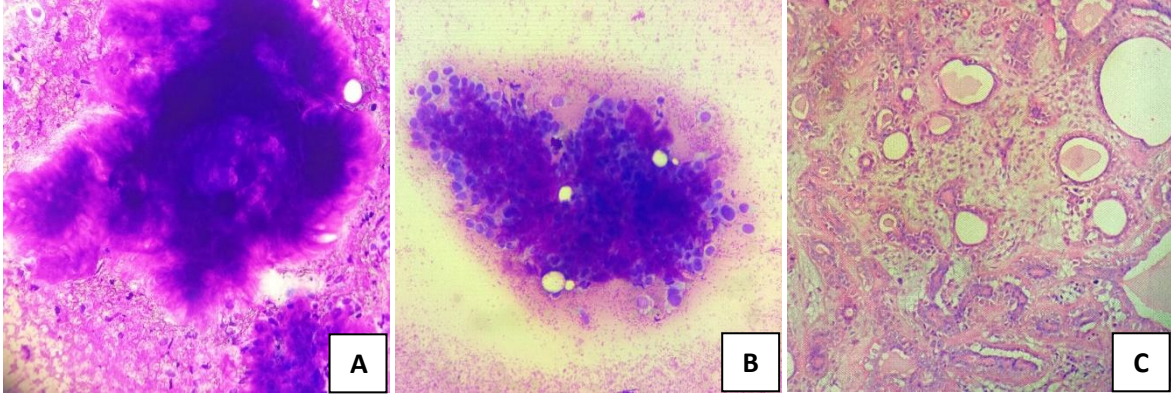
Resim 28. A,B. SHK olgusunun *benign neoplazi (Kategori 4A)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. Seyrek keratinize sitoplazma özelliği net seçilemeyen skuamöz hücreler (MGG,x400), B.Hafif-orta nükleer pleomorfizm gösteren skuamoid karakterde atipik hücreler (MGG,x400), C. Kesitlerde geniş eozinofilik sitoplazmalı, hiperkromatik, pleomorfik nükleuslu atipik skuamöz hücrelerden oluşan ve keratinizasyon odakları gösteren malign karakterde tümöral lezyon (H&E,x400).



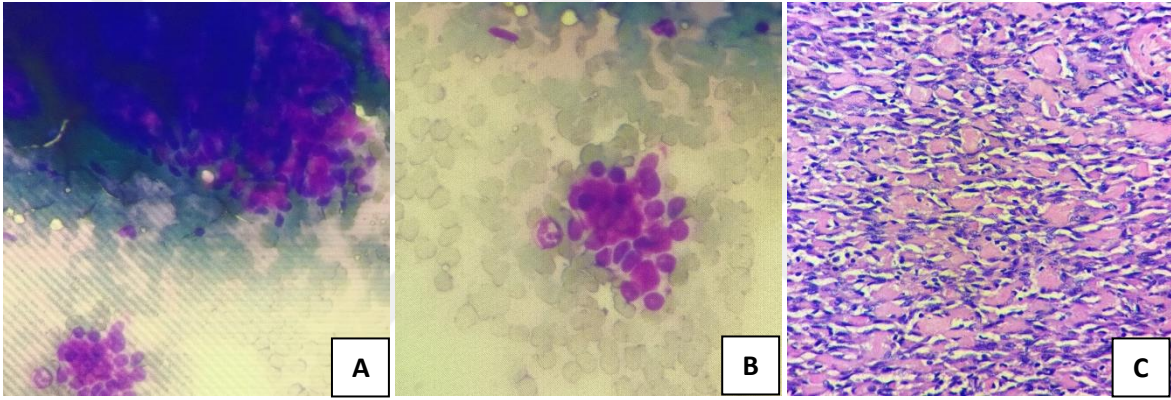
Resim 29. A,B. Reperatif dev hücreli granüloma olgusunun *SUMP (Kategori 4B)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. Multinükleer dev hücreler (MGG,x400), C. Kesitlerde genç fibroblastların proliferasyonu, endotel hücreleri ve inflamuar hücrelerden oluşan zeminde osteoklastik tipte multinükleer dev hücreler izleniyor (H&E,x400).



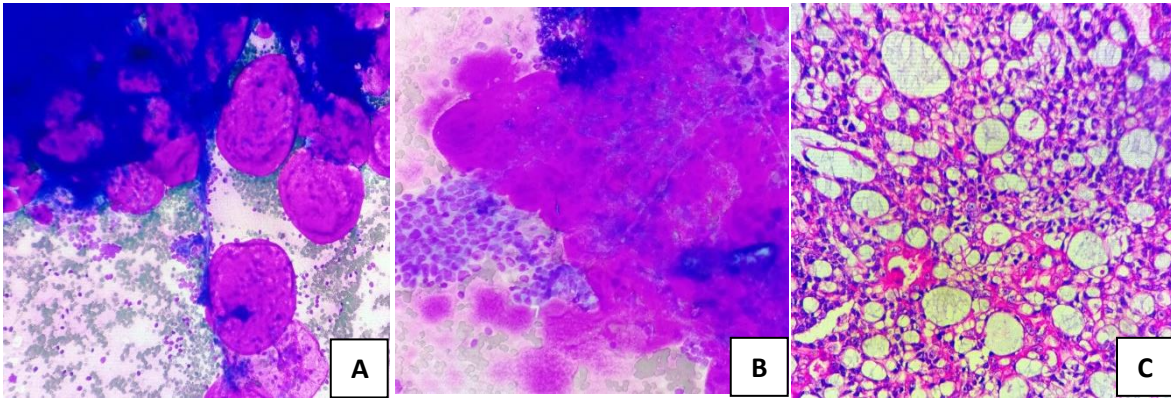
Resim 30. A,B.Pleomorfik adenoma olgusunun *SUMP (Kategori 4B)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. Fibriler matriksle karışık halde hafif nükleer pleomorfizm gösteren miyoepitelyal/epitelyal hücreler (MGG,x200), B.Parlak magenta rengi fibriler matriks içerisine gömülü yuvarlak hafif, iri nükleuslu miyoepitelyal/epitelyal hücreler (MGG,x400), C. Kesitlerde epitelyal/miyoepitelyal hücre proliferasyonu ile kondromiksoid matriksten oluşan bifazik iyi sınırlı lezyon(H&E,x200).



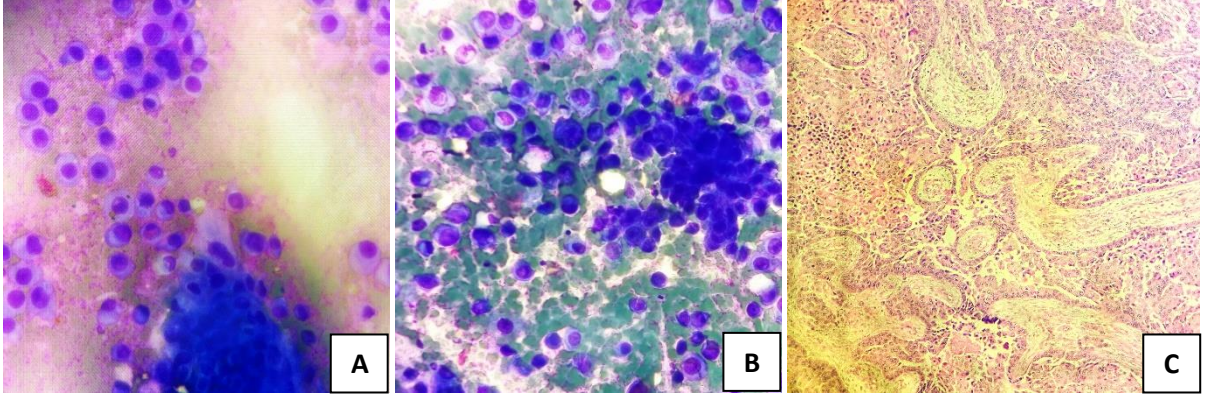
Resim 31. A,B. Sellüler Pleomorfik adenoma olgusunun *SUMP (Kategori 4B)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. Parlak magenta rengi fibriler matriks içine gömülü miyoepitelial/epitelial hücrelerin bazı alanlarda nükleer irileşme gösterdiği dikkati çekti (MGG,x400), C. Kesitlerde kondromiksoid matriks içinde miyoepitelial/epitelial hücrelerin tubül/duktül ve kordonlar halinde organizasyonundan oluşan benign tümöral lezyon (H&E,x200).



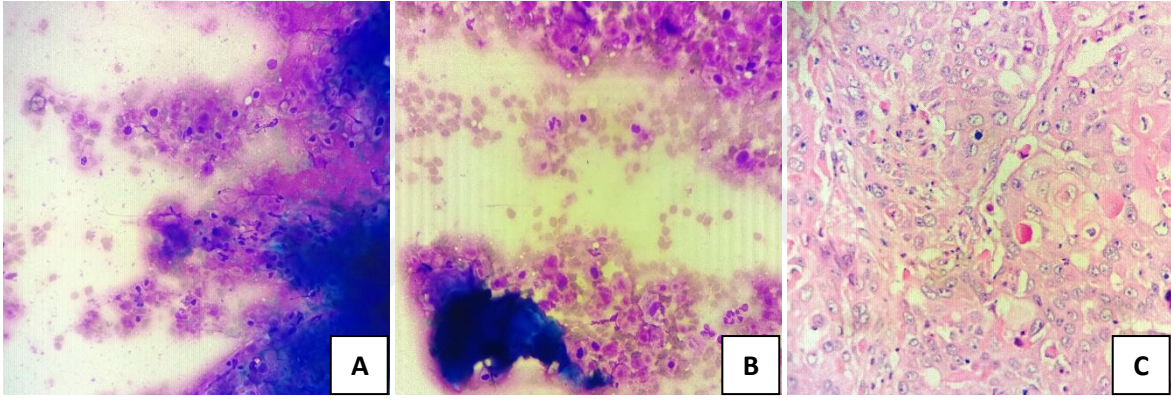
Resim 32. A,B. Miyoepiteliyoma olgusunun *SUMP (Kategori 4B)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. Monoton plazmasitoid karakterde yer yer nükleer irileşmenin dikkati çektiği miyoepitelial hücre kümeleri ve arada bazal membran benzeri matriks materyali (MGG,x400), C. Kesitlerde bazal membran benzeri materyalden oluşan stromada belirgin pleomorfizm ve atipi göstermeyen monoton plazmasitoid karakterde miyoepitelial hücre proliferasyonu (H&E,x400).



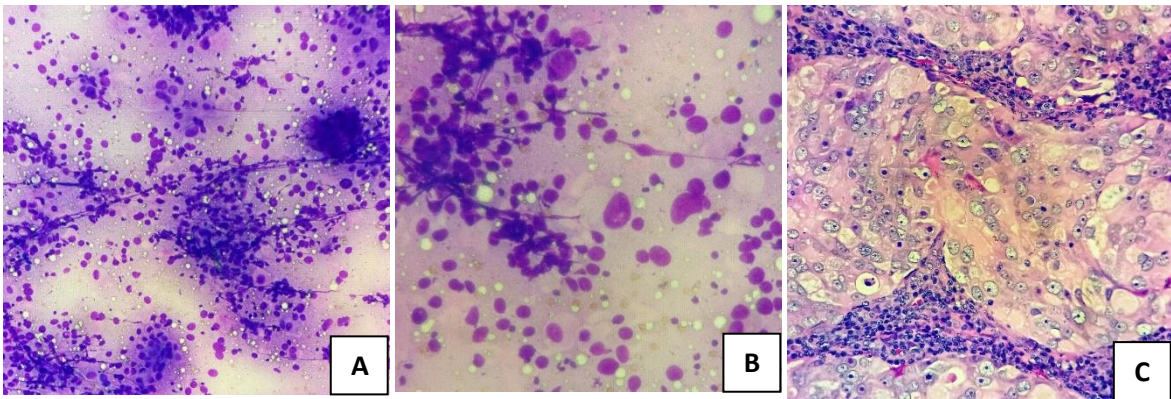
Resim 33. A,B. Adenoid kistik karsinoma olgusunun *SUMP (Kategori 4B)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. Bazaloid tümör hücreleri ile çevrili, düzgün kenarlı globoid matriks (MGG,x400), C. Kesitlerde hafif atipik nükleuslu epitelial ve miyoepitelial hücrelerden oluşan kribriform mimaride glandüler proliferasyon ile karakterli malign tümöral lezyon (H&E,x200).



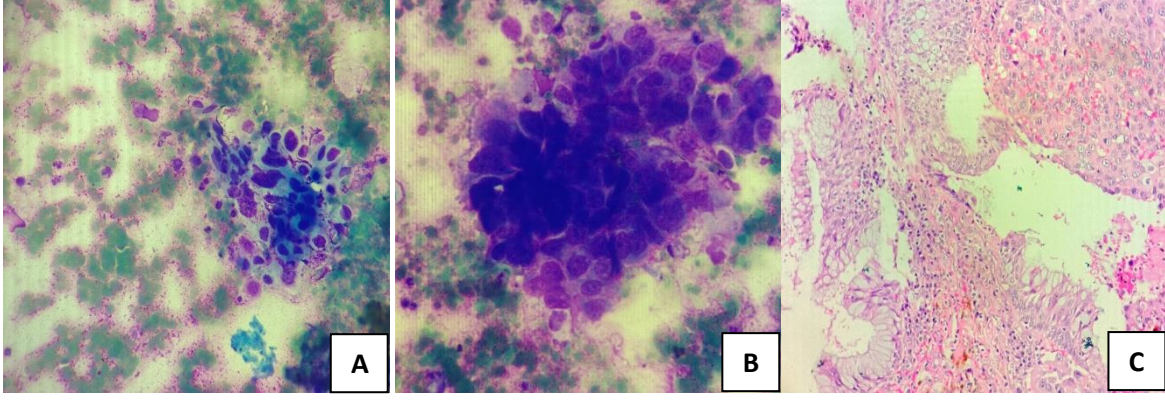
Resim 34. A, B. Sınıflandırılmayan malign tükürük bezi neoplazmı (SMTBN) olgusunun *SUMP (Kategori 4B)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. Hafif nükleer pleomorfizm ve atipi gösteren plazmasitoid karakterde miyoepitelyal hücrelerden oluşan sellüler yaymalar (MGG,x400), C. Kesitlerde nekroz odakları gösteren glandüler/psödoglandüler yapılar ve solid alanlardan oluşan sellüleriteden zengin spesifik tiplendirmenin yapılamadığı malign tümöral lezyon (H&E,x400).



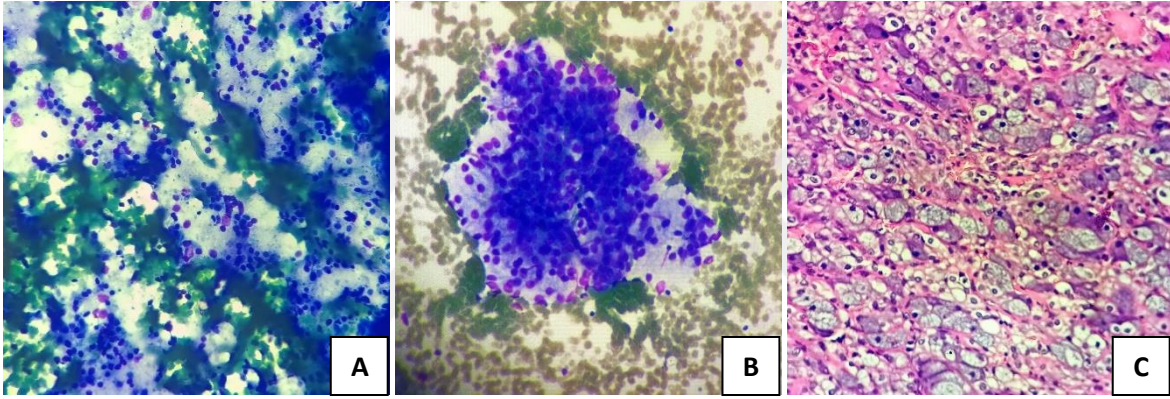
Resim 35. A,B. SHK olgusunun *SUMP (Kategori 4B)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. Magenta renginde boyanan stromal zeminde keratinize materyal ve atipik hücresel elemanlar (MGG,x400), C. Kesitlerde geniş, eozinofilik sitoplazmalı, veziküler, pleomorfik nükleuslu arada diskeratoz gösteren epitelial hücrelerden oluşan malign tümöral lezyon (H&E,x400).



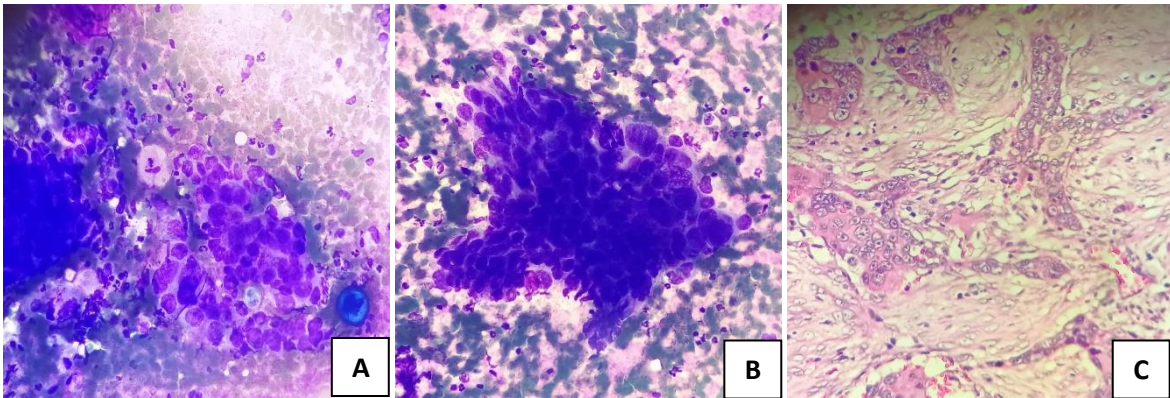
Resim 36. A,B. Sınıflandırılmayan malign tükürük bezi neoplazmı (SMTBN) olgusunun *malignite şüphesi (Kategori 5)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. A, B. Belirgin nükleer pleomorfizm gösteren sitoplazmaları seçilemeyen atipik hücrelerden oluşan sellüler yaymalar (MGG,x200 ve MGG,x400), C. Kesitlerde lenfoid stromayla çevrili belirgin hücresel atipisi ve belirgin nükleol yapıları izlenen skuamoid karakterde epitelial hücre adalarından oluşan malign tümöral lezyon (H&E,x400).



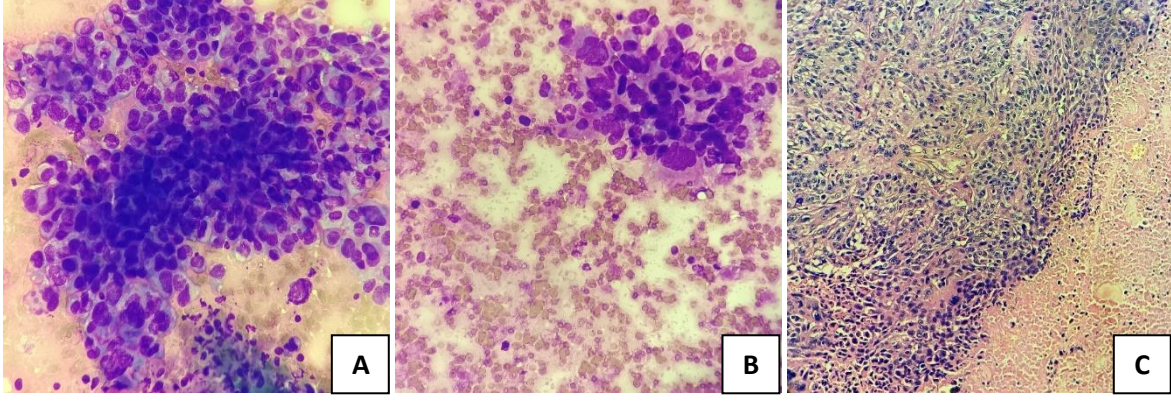
Resim 37. A,B. Yüksek dereceli mukoepidermoid karsinoma olgusunun *malign* (Kategori 6) kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. Belirgin nükleer atipi gösteren epitelial hücre kümeleri (MGG, x200, MGG, x400), C. Kesitlerde atipik müsinöz epitelial hücrelerin döşediği atipik mimaride glandüler yapılar ve atipik skuamöz epitelial adalar içeren malign epitelial tümör (H&E, x200).



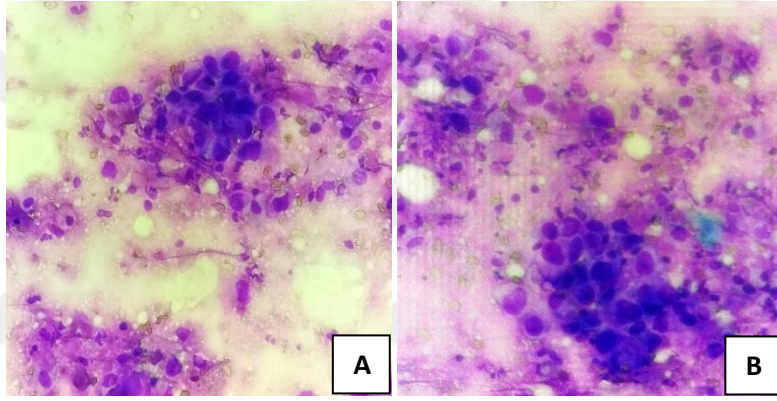
Resim 38. A,B. Asinik hücreli karsinoma olgusunun *malign* (Kategori 6) kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. A. Sellüleriteden zengin yaymada çıplak nükleuslu atipik hücrelerin asiner benzeri yapılanmaları görülüyor (MGG, x200), B. Asiner morfolojinin daha iyi seçilebildiği hafif atipik nükleuslu genişçe sitoplazmalı tümöral epitelial hücre toplulukları (MGG, x400), C. Kesitlerde mikrokistik-solid büyüme paterni gösteren atipik, yuvarlak nükleuslu, ince, vakuolize, granüler sitoplazmalı asiner epitelial hücrelerden oluşan malign tümöral lezyon (H&E, x400).



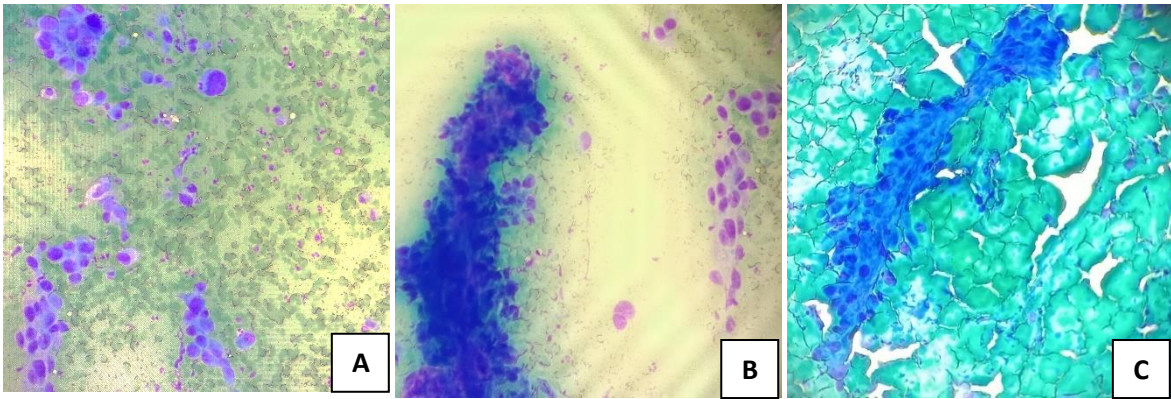
Resim 39. A,B. Tükürük bezi duktus karsinomu olgusunun *malign* (Kategori 6) kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. İleri derecede pleomorfik, hiperkromatik nükleuslu atipik hücresel elemanlardan oluşan üç boyutlu hücre kümeleri (MGG, x200, MGG, x400), C. Kesitlerde desmoplastik stroma içerisinde infiltratif karakterde kordonlar ve tübüllerden oluşan, ileri derecede atipik epitelial hücrelerden oluşan malign epitelial tümöral lezyon (H&E, x400).



Resim 40. A,B. MMT olgusunun *malign (Kategori 6)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. İleri derecede pleomorfik, hiperkromatik, bazıları plazmasitoid karakterde nükleuslu orta genişlikte sitoplazmalı atipik karakterde epiteliyal hücrelerden oluşan malign tümöral hücre grupları (MGG,x400), C. Kesitlerde pleomorfik adenoma ile uyumlu zeminde tümör nekrozu sahasına komşu atipik epiteliyal/miyoepiteliyal hücre topluluklarından oluşan malign tümöral lezyon (H&E,x200).



Resim 41. SHK olgusunun *malign (Kategori 6)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. A, B. Belirgin pleomorfik, koyu boyanan atipik nükleuslu, genişce, bazıları keratinize sitoplazmalı atipik epiteliyal hücrelerin kümelenmeleri izleniyor (MGG, x200, MGG,x400). Olgunun rezeksiyon materyaline ait preparatlara ulaşamadı.



Resim 42. Renal Hücreli Karsinoma metastazı olgusunun *malign (Kategori 6)* kategorisinde değerlendirilen aspirasyon yaymaları. A. Genişce sitoplazmalı, pleomorfik koyu boyanan atipik nükleuslu epiteliyal hücrelerin kümelenmeleri görülüyor (MGG, x200). B,C. Atipik epiteliyal hücrelerin papiller konfigürasyonu (MGG,x400). Olgunun rezeksiyon materyaline ait preparatlara ulaşamadı.

6. TARTIŞMA

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tükürük bezi kitle lezyonlarının ameliyat öncesi değerlendirmesinde güvenli, uygun ve maliyet etkin bir yöntemdir. Neoplastik ve neoplastik olmayan lezyonlar arasında ayırım yapmak ve sık görülen benign ve malign neoplazmalarda spesifik tanıya ulaşmakta faydalıdır. Bununla birlikte, tükürük bezi tümörlerinin çeşitliliği, aynı tümörde heterojenite ve farklı tümör tipleri arasında morfolojik örtüşme gibi özellikler ile sitolojik değerlendirmenin deneyim gerektirmesi, tükürük bezi aspirasyon sitolojilerinin değerlendirmesinde güçlükler olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün güncellenmiş 2017 baş ve boyun tümörleri sınıflandırmasında tanımlanan yeni antitelerin eklenmesi de bu zorluğa katkıda bulunmaktadır⁸. İlk olarak 1930'larda Martin ve Ellis tarafından tükürük bezinin palpe edilebilir lezyonlarında tanımlanmış olan İİAB yönteminin son 30-40 yıl içinde önemi daha iyi anlaşılmış olup bu süre zarfında yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir³⁵. Yakın geçmişte, tükürük bezi lezyonlarının İİAB teşhisleri genellikle tanımlayıcıydı ve sıklıkla net diagnostik ifadeler içermemekteydi. Kurum içi ve kurumlar arası tanı standardizasyonu mevcut değildi. Hatta sitomorfolojik değerlendirmede yaklaşımlar arası farklılıklar mevcuttu. Halen de tükürük bezi kitle lezyonlarının aspirasyon sitolojilerinin değerlendirmesinde bu yaklaşımın kısmen devam ettiği görülmektedir. Bu durum sitolog/patolog ile klinisyen arasında iletişimi olumsuz etkilemekte, klinisyenin lezyonun doğasını tam olarak anlamasına engel olmakta ve hastanın tedavisi ile takibi konusunda olumsuzluklara yol açabilmektedir. Dünya genelinde yaşanan bu sorunlardan dolayı 2015 yılında tükürük bezi kitle lezyonlarının sitomorfolojik değerlendirmesinde standardizasyonu sağlamak için girişimler başladı. Amerikan Sitopatoloji Derneği ve Uluslararası Sitoloji Akademisi 15 farklı ülkeden 40'dan fazla sitopatolog, cerrahi patolog ve baş-boyun cerrahının katılımı ile basamaklı (katmanlı) bir sınıflandırma sistemi oluşturmak için çalışmalara başladı. Sınıflandırma sisteminin sınırlı sayıda tanısal kategori içermesi ve tanı kategorilerinin günlük rutin pratikte uygulanan net sitomorfolojik kriterler ile tanımlanması planlandı. Ayrıca her bir tanı kategorisinin, literatür baz alınarak, malignite risk oranı (risk of malignancy; ROM) ve klinik tedavi algoritması sisteme eklendi^{36,37}.

Amerikan Sitopatoloji Derneği ve Uluslararası Sitoloji Akademisi tarafından oluşturulan çalışma grubu, kanıt bazlı ve basamaklı sınıflandırma sistemi geliştirmek amacıyla ilk toplantısını 2015 yılında İtalya'nın Milan kentinde Avrupa Sitoloji Kongresi kapsamında gerçekleştirdi. Terminolojiyi, diğer anatomik bölgelerinki (uterin serviks, tiroid,

pankreas, üriner sistem) ile uyumlu olacak şekilde standardize eden sistemde, taksonomi yapılandırması öncesi dünya çapındaki sitoloji ve histoloji/patoloji toplulukları, günlük pratikte sık karşılaşılan sorunlar ile ilgili görüşlerini bildirmeleri için davet edildi. Değerlendirmeler sonucunda 6 sitolojik tanısal kategoriden oluşan Tükürük Bezi Sitopatolojisi Raporlamasında Milan Sistemi (*Milan system for Reporting Salivary Gland Cytopathology; MSRSGC*) yapılandırıldı. Her bir tanısal kategori detaylı sitomorfolojik kriterler kullanılarak ve muhtemel ayırıcı tanı senaryoları ile yorum hataları dikkate alınarak tanımlandı. Bundan sonra Milan Sistemi temel alınarak yapılan analiz, inceleme ve çalışmalar özetlenerek Milan Sistemi çalışma grubu tarafından yayımlandı ³⁸.

Milan Sistemi kitap/atlas olarak 2018 yılında Uluslararası yayıncı Springer tarafından yayımlandı. Kitapta, Milan Sistemi'nin her bir diagnostik kategorisi detaylı olarak ve resimlerle tanımlanması yanında İİAB tekniği ve preperasyon yöntemleri de detaylı olarak verilmiştir ².

2015 ile 2017 yılları arasında Milan Sistemi birkaç ulusal ve uluslararası toplantı, webinarlar ve sosyal medya sitelerinde tanıtıldı. Yine bu yıllarda birkaç çalışma yapılarak sonuçları yayımlandı. Bu öncü çalışmalar ile genel sitoloji pratiğinde Milan Sistemi'nin uygulanabilirliği analiz edildi. 2017'den bu yana Milan Sistemi'nin sitoloji rutin pratiğinde kullanımının yaygınlaştığı ve literatürde çok sayıda, çok daha büyük ve uzun klinik takipli olgu serilerinin Milan Sistemi temelinde analiz edildiğini gösteren araştırma makalelerinin yayımlandığı görülmektedir ³⁷.

Tükürük bezinin aspirasyon sitolojisini raporlamada terminoloji ve tanıyı standardize etmek ve klinisyenler ile patologlar arasındaki iletişimi geliştirmek için yakın zamanda tasarlanan Milan Sistemi, ^{38,39} aspirasyonu yapan operatörün teknik tecrübesi, sitolojik preparatların kalitesi, sitopatoloğun deneyimi, lezyonun morfolojik heterojenitesi, lezyonda kistik bileşen, bazaloid hücre komponenti, onkositoid değişiklikler, skuamöz metaplazi ve ekstrasellüler matriks ile inflamatuvar komponentin varlığı gibi nedenlerden etkilenebilir ve sitolojik değerlendirme ve tanı komplike olabilir ^{40,41}. Bu nedenlerden dolayı tükürük bezi aspirasyon sitolojisinin tanısal doğruluğu (diagnostic accuracy), literatürde %48 ile %94 gibi geniş bir aralıkta değişmektedir ⁴²⁻⁴⁵. Malign lezyonların, benignlerden ayırımını hedefleyen analizlerde ise tanısal doğruluk oranı %81 ile %100 arasında değişmektedir ⁴⁶⁻⁴⁸.

Bizim amacımız, 2005-2023 yılları arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma Uygulama Merkezi Tıbbi Patoloji servisinde arşivlenmiş 170 olguda tükürük bezi

aspirasyon sitolojisi deneyimimizi, arşiv olgularımızı retrospektif olarak yeniden tarayarak gözden geçirmek, Milan Sistemi'ne göre yeniden değerlendirerek uygun tanı kategorilerine dağıtmak, arşivde yer alan olgularımızın tanılarını Milan Sistemi ile karşılaştırma yapabilmek için orijinal tanısına sadık kalacak şekilde kategorize etmek ve her iki sistemi karşılaştırmaktı. Ayrıca çalışma kapsamına alınan olgular rezeksiyon/eksizyonları yapılmış olgular olduğu için histopatolojik tanımlar ile sitolojik tanımları her iki sistemde karşılaştırarak sensitivite, spesifite, PPD, NPD, ROM ve tanısal doğruluk oranlarımızı hesaplayarak literatür eşliğinde tartıştık. Ayrıca 18 yıllık periyotta yanlış pozitif ve yanlış negatif olgularımızdaki hatalı değerlendirme ve yanlış tanı nedenlerimizi analiz ederek deneyimimizi de sorgulamayı hedefledik.

Çalışmamızın sonuçlarına göre tükürük bezi İİAB yapılmış olgularımızın çoğunluğu kadın (89 olgu, %52,4) olgulardı. Genelde tükürük bezinin hastalıkları, özellikle de inflamatuvar patolojiler, kadınlarda daha sık görülen hastalıklar olup literatürde de daha çok bu yönde veriler ile karşılaşmakla⁴⁹⁻⁵¹ beraber, bazı çalışmalarda erkek olguların daha yüksek oranda olduğu da rapor edilmiştir⁵²⁻⁵⁴. Özellikle malign tükürük bezi tümörlerinde hafif erkek baskınlığı görülmektedir⁵⁵. Histopatolojik tanımlarımıza göre malign, benign ve nonneoplastik tükürük bezi lezyonları kategorilerinin hepsinde kadın olgularımız daha fazla olmakla beraber fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Olgu serilerinde hastalıkların dağılım oranlarının değişmesi cinsiyette farklı sonuçların elde edilmesine neden olabilir.

Tükürük bezi hastalıklarında ortalama yaş da, olgu serilerinin özelliklerine göre farklılıklar gösterebilmektedir. Benign neoplazmlar ile inflamatuvar patolojiler görece daha genç yaşlarda görülürken malign neoplazmların daha ileri yaşlarda ortaya çıktığını görmekteyiz. Çalışmamızın sonuçları da bunu destekler nitelikte olup histopatolojik olarak malign grubun ortalama yaşı 67,7 iken benign neoplazi grubunun 48,1, nonneoplastik grubun ise 47,3 olup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Çalışmalardaki olguların dağılımına göre olgu serilerinin ortalama yaş değerleri farklılık gösterebilmektedir. Malign neoplazmların ağırlıklı olduğu serilerde ortalama yaşın daha yüksek çıkması beklenen bir durumdur. Bizim serimizin ortalama yaşı 52,2 idi.

Serimizdeki malign histopatoloji gösteren olguların oranı %20,6 iken benign neoplazmlar %59,4' lük paya sahip idi. Nonneoplastik grup ise %18,8 oranına sahipti. %1,2 oranında ise NTB tanısı mevcuttu. Serimizde benign neoplazmlar en büyük grubu oluşturduğu için ortalama yaş değerinin görece daha düşük bir değerde olduğunu söyleyebiliriz. Serimizde erkek olguların ortalama yaşı (54,2), kadınlarınkinden (50,4) biraz daha yüksekti.

Olgularımızın %58,2' si 26-60 yaş aralığında iken %32,4'ü 61 yaş ve üstüydü. Olgularımızın %9,4'ü ise 25 yaşın altındaki olgulardı. Mukundapai ve ark. larının çalışmasında olguların yaş grubu ağırlıklı olarak 5-6. dekatlardaydı⁵⁶. Kala ve ark.'nın çalışmasında ise olguların büyük kısmının 21-40 yaş aralığında dağıldığı görüldü⁴¹. Gaikwad ve ark.'nın çalışmasında ise olguların büyük kısmının üçüncü dördüncü dekatlarda yer aldığı görülmekteydi⁵⁷. Olgular serilerindeki nonneoplastik durumlar, benign ve malign neoplazilerin oranlarına bağlı olarak ortalama yaşın ve olguların ağırlıklı olarak dağıldığı yaş aralığının değişkenlik gösterebileceği düşünülebilir. Çalışmamızda benign ve nonneoplastik kategorideki lezyonlarda olguların sırasıyla %66,3 ve %65,6'sı 21-60 yaş arasında dağılırken malign kategorideki lezyonlarda 61 yaş ve üzeri gruba, olguların %68,6'sı dağılmaktaydı. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Yaşın tükürük bezi lezyonlarının doğası ile korele olduğu görülmektedir.

Tükürük bezleri içinde, tümör ve tümör benzeri lezyonlar baskın şekilde en çok parotiste görülmektedir. İkinci sıklıkta da submandibular gland gelmektedir. Minör tükürük bezleri tümöral lezyonların çok daha az görüldüğü bezler olmakla beraber minör tükürük bezlerinde ortaya çıkan bir kitle lezyonunun malign olma olasılığı parotis ve submandibular glanda göre görece daha yüksek bir olasılık taşımaktadır. Parotis tümörlerinin %25'i malign karakterde iken submandibuler gland, minör tükürük bezleri ve sublingual glandda saptanan tümöral lezyonlarda malignite oranları sırasıyla %40, %50 ve %90 olarak bildirilmiştir⁵⁸. Çalışmamızda olgularımızın çok büyük kısmı (%74,1) parotis lokasyonlu iken %24,8'i submandibüler gland lokasyonluydu. Serimizde sadece 2 olgu (%1,2) minör tükürük bezi lokasyonlu olduğundan minör tükürük bezi lokasyonunda lezyonların doğası hakkında yorum yapmak mümkün değildi. Literatürdeki serilerde de çalışmamızla uyumlu olacak şekilde çoğu olgunun parotis lokasyonlu olduğu görülmektedir^{52,54}. Major tükürük bezlerinin sağ ya da sol tarafı ile tümöral lezyonların ilişkisi analiz edildiğinde parotis glandı için yaklaşık benzer oranlarda benign ve malign neoplazmların sağ ve sol parotise dağıldığı görülürken submandibüler glandda ise benign neoplazmlar sağ tarafta yoğunlaşırken (%58,8) malign neoplazmların sol tarafta yoğunlaştığı dikkati çekmiştir (%70). Buna karşın fark anlamlı değildi ($p>0,05$). Çalışmamızda tükürük bezi lokasyonu ile yaş arasında da anlamlı ilişki görülmedi. Sol submandibuler gland lokasyonlu olgular görece daha yüksek ortalama yaşa (58,6) sahip iken minör tükürük bezi olguları belirgin derecede daha genç hastalardı (32,5). Ancak minör tükürük bezi lokasyonlu sadece 2 olgumuz bulunduğu için daha ileri yorum yapmamız mümkün değildi. Lokasyonlar ile ortalama yaş arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi ($p>0,05$).

Tükürük bezi neoplazmaları nadir görülen tümörler olup malign tükürük bezi neoplazmaları çok daha nadirdir. İnsidansı 0,5-2/100.000'dir. Tüm tükürük bezi tümörlerinin %20'ye yakını malign neoplazmlardır. Baş-boyun kanserlerinin %1-7'sini meydana getirirler. Tüm vücut malignitelerin %0,3'ünü oluştururlar⁵⁸. Tükürük bezinin hem benign hem de malign neoplazmaları büyük çoğunlukla parotis ve ikinci sırada da submandibuler glandlarda görülür. Minör tükürük bezlerinde çok daha az sıklıkla görülen neoplazmaların malign olma olasılıkları ise daha yüksektir. Tükürük bezi neoplazmalarının %80 kadarı iyi huyludur ve en sık görülen benign tükürük bezi neoplazması pleomorfik adenomadır. Tüm tükürük bezi neoplazmalarının yaklaşık %50'sini oluşturur; Warthin tümörü ikinci en sık görülen benign tükürük bezi neoplazmasıdır². Üçüncü sıklıkta görülen benign tümör/tümörler ise bazal hücreli adenoma ve kanaliküler adenomadır⁵⁵. Benign tükürük bezi tümörleri daha genç yaş grubunda ve kadınlarda daha sık görülmektedir. Çalışmamızda da benzer bir sonuç ortaya çıkmıştır. Benign tümörlerin büyük kısmı parotis glandında (%70) lokalize olurken minör glandlar (%23), submandibuler glandlar (%7) ve sublingual gland (<%1) bunu takip etmektedir. Pleomorfik adenoma en sık parotiste (%67) görülürken Warthin tümörü hemen tamamen parotiste (%100) görülmektedir. Bazal hücreli adenomalar ise minör glandlarda parotise göre daha sık raporlanmıştır (%55'e karşı %40)⁵⁵.

Malign tükürük bezi tümörleri içinde mukoepidermoid karsinoma en sık tip olarak karşımıza çıkmaktadır. Alsanie ve ark nın uluslararası çok merkezli çalışmasında mukoepidermoid karsinomanın oranı %26 olarak raporlanmıştır. Aynı çalışmada ikinci en sık malign tümör adenoid kistik karsinoma (%17) olarak saptanmıştır. Literatürde birçok çalışmanın raporladığı oranlar da bu oranlara yakındır⁵⁹⁻⁶⁵. Polimorföz adenokarsinoma, malign mikst tümör (pleomorfik adenoma ex karsinoma), asinik hücreli karsinoma ve adenokarsinoma-NOS, sırasıyla %12, %11, %9 ve %7 oranları ile Alsanie ve ark nın çalışmasında rapor edilmiştir. Diğer çalışmalarda olgu serilerinin epidemiyolojik özellikleri ve serinin olgu sayısına göre bu sıralamada bazı değişiklikler görülmektedir^{59,60}. Malign tükürük bezi tümörleri daha ileri yaşta görülmektedir. Çoğu malign tükürük bezi tümörü parotis glandını tutmaktadır. Alsanie ve ark nın serisinde bu oran %42 olarak bildirilmiş olup diğer yayınlarda da buna yakın oranlar bildirilmiştir^{62,66}. Minör tükürük bezlerinde görülen malign tümörlerin insidansı daha yüksek olma eğilimindedir (%47). Alsanie ve ark nın serisinde sublingual gland tümörlü 46 olgunun 42'si malign tümörler olup Tian ve ark nın serisinde de sublingual tümörlerin %95'inin malign tümörler olduğu rapor edilmiştir⁶⁷. Bizim serimizde sublingual gland lokasyonlu herhangi bir lezyona sahip olgumuz mevcut değildi.

Sadece 2 minör tükürük bezi lokasyonlu olgumuz vardı. Bu nedenle minör tükürük bezi lokasyonu ile ilgili neoplazmların karakteri hakkında kendi serimiz temelli bir yorum yapamamaktayız. Alsanie ve ark nın serisinde mukoepidermoid karsinoma en sık minör tükürük bezlerinde (%56) rapor edilirken parotis, submandibuler gland ve sublingual glandda sırasıyla %34, %7 ve %3 oranlarında saptandı⁵⁵. Literatürde mukoepidermoid karsinomun tükürük bezi glandlarına dağılımı konusunda farklı veriler ile karşılaşılmakta olup bunun nedenini sadece oral biyopsi ve cerrahi uygulayan oral-maksillofasiyal cerrahi merkezlerinin olgu serileri yanında daha geniş bir alanda çalışan baş-boyun cerrahisi merkezlerinden bildirilen olgu serilerinin farklı oranlara sahip olacağı gerçeği ile açıklayabiliriz.

Bizim çalışmamızda 170 olgunun 136'sının rezeksiyon histopatolojileri tükürük bezlerinin primer ve sekonder neoplazmları olarak raporlanmıştı. Bunlardan 101'i benign neoplazm (%59,4) tanısı alırken 35 olgu malign kategoride (%20,6) idi. Geri kalan 34 olgu (%20) nonneoplastik lezyonlar ile uyumluydu. Çalışmamızda en fazla görülen iki benign neoplazm, literatürde de raporlandığı gibi plemorfik adenoma (%66,3) ve Warthin tümörü (%25,7) idi. Diğer benign neoplazmlar (onkositoma, kanaliküler adenoma, bazal hücreli adenoma, lipoma ve onkositik lipoadenoma) çok nadir her biri %2'nin altında kalan oranlarda idi. Serimizin benign neoplazmlar açısından dağılımı literatürün çok büyük bölümü ile uyumlu görünümde idi^{59-61,63,64,66-68}. Alsanie ve ark nın dünya genelinde birçok kıta ve coğrafik bölgede gerçekleştirilen uluslararası çok merkezli çalışmasının sonuçlarına göre pleomorfik adenoma tükürük bezlerinin hem tüm neoplazmları (%45) hem de benign neoplazmları (%70) içinde en sık görülen neoplazmı olarak raporlanmıştır. Pleomorfik adenomun sıklığı coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. Alsanie ve ark nın çalışmasında pleomorfik adenomun sıklığı Avrupa'da %64 iken Güney Amerika'da %87 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada ikinci sıklıkta görülen Warthin tümörü %17' lik orana sahipti. Diğer benzer çalışmalarda da benzer sıralama ve oranlar görülmektedir^{61,62,65,68-70}. Alsanie ve ark' nın çalışmasında bazal hücreli adenomalar %5 ile üçüncü sırada, kanaliküler adenomalar ile %2 ile dördüncü sırada gelmektedir. Bu iki tümör morfolojik benzerlikleri nedeniyle yakın zamana kadar monomorfik adenoma adıyla tek bir kategori içinde toplanmaktaydı. Bu nedenle eski serilerle yapılan karşılaştırmalarda güçlükler mevcuttur^{64,71}. Asya ve Güney Amerikada bazal hücreli adenoma bildirimi saptamayan Alsanie ve ark bazal hücreli adenomaların benign tükürük bezi tümörlerinin Birleşik Krallık'ta %5'ini, Avrupa ve Afrika'da ise %3'ünü meydana getirdiğini bildirmişlerdir^{65,72,73}. Bizim serimizde de kanaliküler adenoma %1,9, bazal hücreli adenoma da %0,9 oranındaydı. İki tümör birlikte ele

alındığında %2,8' lik bir orana ulaşılmaktaydı. Bazal hücreli ve kanaliküler adenoma oranlarımız literatür verileri ile uyumlu görünmekteydi.

Malign neoplazm olgularımızın dağılımını incelediğimizde literatürde rapor edilen serilerde karşımıza çıkan dağılımlara göre farklılıklar dikkatimizi çekmekteydi. Serimizde en büyük malign neoplazm grubunu metastatik tümörler oluşturmaktaydı. Dokuz olgu (%25,7) tükürük bezlerine metastatik malign epiteliyal neoplazmlardı. İkinci sırada ise sınıflandırılmayan malign tükürük bezi neoplazmları yer almaktaydı (%17,1). Malign mikst tümör, adenoid kistik karsinoma ve lenfoma tanısı alan olgular, her biri aynı oranla (%11,4) üçüncü sırada yer alırken literatürde tükürük bezlerinin en sık görülen malign neoplazmı olarak bildirilen mukoepidermoid karsinoma^{60,61,64,65} serimizde 3 olgu (%8,57) ile dördüncü sırada görülmekteydi. Serimizde metastatik malignitelerin birinci sırada yer alması Felicelli ve ark ile Mazzola ve ark'nın çalışması ile bu anlamda benzerlik göstermektedir^{74,75}. Serimizde metastatik malign tümörler içerisinde skuamöz hücreli karsinoma 8 olgu ile ilk sırada gelmekteydi. Felicelli ve ark, Viswanathan ve ark, Wu ve ark ile Mazzola ve ark'nın serilerinde de metastatik skuamöz hücreli karsinomalar en büyük malign neoplazm grubunu oluşturmaktaydı^{39,74-76}. Metastatik maligniteleri analiz dışı bıraktığımız zaman bile mukoepidermoid karsinoma olgularımız daha aşağı sıralarda görülmekte, bu durumda sınıflandırılmayan malign tükürük bezi neoplazmları ilk sıraya yerleşmekte, mukoepidermoid karsinoma olgularımız üçüncü sırada yer almaktaydı. Bu durumun sebebi olarak olgu serimizin şekillenmesinde merkezimizin hasta özelliklerinin ve coğrafi farklılıkların rol oynadığını düşünebiliriz. Bunun dışında bizim çalışmamız sitoloji-histoloji korelasyonu yapılabilen 170 olgu temelinde gerçekleştirildiğinden literatüre göre farklılıkların temelinde serimizin bu özelliği de sorumlu olabilir. Alsanie ve ark geniş serili ve dünya genelinde birden fazla coğrafi bölgenin analizini içeren çalışmalarında, mukoepidermoid karsinomanın %26 ile en sık görülen malign tükürük bezi tümörü olduğunu rapor ederken Afrika'da çalışılan bölgelerde ise en sık olarak adenoid kistik karsinomanın %33 gibi bir oranla görüldüğünü bildirdiler⁵⁵. Bello ve ark da Finlandiya ve İsrail'i kapsayan çalışmalarında yine adenoid kistik karsinomanın en sık görülen neoplazm olduğunu raporladılar⁶⁸. Adenoid kistik karsinoma literatürde genelde en sık ikinci sırada görülen malign tükürük bezi neoplazmı olarak bildirilmektedir^{55,59,61-65}. Alsanie ve ark'nın birden fazla kıta ve coğrafi alana dayalı çalışmalarında adenoid kistik karsinoma oranı %17 olarak raporlanmıştır⁵⁵. Serimizde hem mukoepidermoid karsinoma hem de adenoid kistik karsinoma oranlarımız sırasıyla %8,6 ve %11,4 oranları ile literatüre göre düşük kalmaktaydı.

Mukoepidermoid karsinoma ve adenoid kistik karsinomada doğru tanıya ulaşmada artık moleküler tekniklere (FISH, PCR ve NGS gibi) ihtiyaç duyulduğundan, bu tekniklerin uygulanamadığı merkezlerin serileri ile uygulanan merkezlerin serileri arasında oransal farklılıkların olması kaçınılmazdır. Bununla birlikte bu teknolojilerin rutin olarak uygulanması gelişmiş ülkelerde dahi hala sınırlıdır. Bizim merkezimizde de moleküler analizler uygulanmamaktadır ve serimizde sınıflandırılmayan malign tükürük bezi neoplazmı tanısı verilmiş 6 olgu (%17,1) yer almaktadır. Alsanie ve ark'nın çalışmasında, bizim sınıflandırılmayan malign tükürük bezi neoplazmı olgularımıza karşılık gelen adenokarsinoma-NOS kategorisine dâhil ettikleri olguların oranı %7 idi⁵⁵. İki oran arasındaki farkı kısmen de olsa moleküler tekniklerin uygulanamamasına bağlayabiliriz. Tükürük bezi tümörlerinin immünokimyasal ve moleküler profilleri Tablo 25'te verilmiştir. Histomorfolojik olarak ayırım yapılamayan tükürük bezi primer tümörlerinde bugün moleküler analizlerin ayırıcı tanıda önemli rol aldıkları görülmektedir. Alsanie ve ark'nın çalışması temelinde sonraki sık görülen tanılar olan polimorföz adenokarsinoma ve malign miks tümör olgularının oranları sırasıyla %12 ve %11 idi. Serimizde polimorföz adenokarsinoma olgusu bulunmazken malign miks tümör olgu oranımız (%11,4), Alsanie ve ark'ninkine çok yakındı. Asinik hücreli karsinoma oranımız (%5,7) ise Alsanie ve ark'nın çalışmasına göre (%9) daha düşüktü. Buna karşın tükürük bezi duktus karsinomu olgu oranımız Alsanie ve ark'ninkinden yüksekti (%4'e karşı %5,71)⁵⁵. Çalışmamızda lenfoma olgularımızın analizi ile 1 olgunun parotisin ektranodal marjinal zon lenfoması olduğu, diğerlerinin ise sistemik bir lenfoma/lenforetiküler hastalığın parotis tutulumu ile uyumlu olduğu görüldü. Dolayısıyla serimizde tükürük bezlerinin sekonder neoplazmları, 3 olgudaki sistemik lenfomaların parotis tutulumu nedeniyle 12 olguluk (%34,3) bir alt grubu oluşturmaktaydı. Felicelli ve ark'nın serisinde de tükürük bezlerinin sistemik bir lenfoma ile tutulumu üçüncü büyük malign neoplazm grubunu oluşturmaktaydı⁷⁴.

Tablo 25. Tükürük Bezi Tümörlerinin İmmünokimyasal ve Moleküler Profilleri ³⁶

Tükürük Bezi Tümörü	İmmünokimyası	Moleküler Değişiklikler
Pleomorfik adenoma	Miyoepteliyal ve duktal belirteçler pozitif, PLAG1 pozitif, HMGA2 pozitif	PLAG1 yeniden düzenlemesi: t(3;8) (P21;q12) ve t(5;8) (p13;q12); HMGA2 yeniden düzenlemesi: T(3;12) (p14.2;q14-5)
Mukoepidermoid karsinoma	P63 pozitif	CRTC1-MAML2: t(11;19) (q21-22; p13); CRTC3-MAML2: t(11;15) (q21;p26)
Adenoid Kistik Karsinoma	Miyoepteliyal ve duktal belirteçler pozitif; MYB ve CD117 pozitif	MYB-NFIB: t(6;9) (q22-23;p23-24)
Sekretuar Karsinoma	Mammaglobin, GCDFP15, S100 pozitif	ETV6 yeniden düzenlemesi: t(12;15) (p13;q25)
Hyalinize berrak hücreli karsinoma	P63, HMWCK pozitif	EWSR1-ATF: t(12;22) (q13;q12)
Minör tükürük bezlerinin kribriiform karsinomu	P63 pozitif	PRKD1 yeniden düzenlemesi/mutasyonu

Çalışmamızda nonneoplastik lezyon grubunda 34 olgu (%20) yer almaktaydı. Bu grupta histopatolojik olarak en sık görülen ilk 3 lezyon kronik nonspesifik sialoadenitis (%29,4), lenfoepiteliyal kist (%14,7) ve granülomatöz sialoadenitis (%14,7) idi. Diğer lezyonlar Tablo 12’de gösterilmektedir. Benzer bir çalışma olan Mazzola ve ark’nın serisinde nonneoplastik grup tüm serinin sadece %6,5’ini meydana getirmekteydi. Onların nonneoplastik grubunun en büyük bölümünü de yine bizim çalışmamızdan farklı olarak normal tükürük bezi parankimi oluşturmakta, nonspesifik inflamasyon ikinci sırada gelmekteydi. Bu gruptaki lezyonların çeşitliliği de bizim serimizden daha sınırlı idi⁷⁵. Çalışmalar arasında nonneoplastik kategorinin oransal farklılığı ve lezyon çeşitliliğinde de yine olgu serilerinin özellikleri ve biyopsi işlemi için hasta seçim kriterlerinin uygulanmasındaki farklılıklar rol oynayabilir.

Organ aspirasyon sitolojilerinde primer amaç cerrahiye aday olguları en yüksek doğrulukla belirlemektir. Bu sayede daha az invaziv, daha az maliyetli ve hızlı bir yöntem ile cerrahiye aday olgular belirlenebilmektedir. Tiroid aspirasyon sitolojisi günlük pratikte en sık uygulanan ve sitomorfolojik olarak değerlendirilen organ aspirasyon sitolojisi yöntemidir. Bu sayede çok sayıda olguda gereksiz tiroidektomilerin önüne geçilebilmekte, malign olguların

da hızlıca cerrahi tedavileri planlanabilmektedir. Tiroid aspirasyon sitolojisi değerlendirmesinde son 20-30 yıl içerisindeki çabalar ile daha standardize bir değerlendirme ve tanı sisteminin (Bethesda Sistem) geliştirilmesi dünya genelinde etkin, standart ve daha yüksek bir doğrulukla tiroid lezyonlarının sitomorfolojik değerlendirmesine ve sınıflandırmasına imkân veren bir algoritma elde edilmiştir. Tiroide göre daha az kitle lezyonları ile karşılaştığımız ve buna bağlı olarak sitolojik materyalleri ile daha az oranda karşılaştığımız tükürük bezlerinin sitolojik değerlendirme gerektiren patolojilerinde de benzer sorunlar ve gereksinimler söz konusudur. 2015'e kadar herhangi bir standardize edilmiş sistem temelinde olmayan tükürük bezi aspirasyon sitolojisi değerlendirmesi sitolog/patolog ile klinisyen arasında olduğu kadar merkezler arasında da lezyonların doğası hakkında tam bir iletişim birliğinin sağlanamamasına yol açmaktaydı. Standardize edilmemiş değerlendirme yöntemleri ile lezyonların doğru kategorilere sınıflanamaması, tanı yeterliliği kıstaslarının tam belirlenmemiş olması ve uygulamada subjektiflik, kistik lezyonların ve kist içeriğinin değerlendirmesinde farklı yaklaşımlar, kitle lezyonlarının özellikle neoplazmların heterojen doğası, benign ve malign tükürük bezi tümörlerinde sitomorfolojik benzerlikler, sitomorfolojik malignite kıstaslarının daha silik kaldığı malign tükürük bezi lezyonları ve tükürük bezi aspirasyonlarının daha az uygulanması nedeniyle tiroide göre deneyimin sınırlı kalması gibi birçok faktör tükürük bezi aspirasyon sitolojilerinin doğru tanı almasında ve hasta yönetiminde ciddi sorunlara yol açmaktaydı. Yukarıda ayrıntılarına değindiğimiz, tükürük bezlerinin aspirasyon sitolojisi değerlendirmesi için geliştirilen Milan Sistemi, özetle bu gerekçelerle yapılandırıldı. Bugün yaygın olarak kullanıma girmiş olan Milan Sistemi'nin daha yüksek bir doğrulukla cerrahiye aday olguları belirleyebildiğini günlük rutin pratikten ve literatürde raporlanan, özellikle geniş serilerin sonuçlarından görebiliyoruz. Buna rağmen Milan Sistemi kategorilerine lezyonların tayininde, özellikle AUS ve SUMP kategorileri arasında görüş farklılıkları olabilmektedir. NN kategoriye olgunun tayininde de olası bir benign neoplazmın atlanması gibi (eğer örnekleme çok yeterli değilse) endişeler yaşanabilmektedir. Kistik lezyonlar, onkositik ve bazal/bazaloid hücre morfolojili lezyonlar/neoplazmlar ile inflamatuvar komponentin eşlik ettiği durumlarda uygun Milan kategorisine olgunun tayininde tartışmalı durumlar ortaya çıkabilmektedir. Biz de arşivimizdeki tükürük bezi kitle lezyonu nedeniyle yapılmış aspirasyon sitolojisi olgularının yeniden dökümünü yaparak histopatoloji karşılığı olan 170 olguda lezyonların dağılımı ile Milan Sistemi'ne göre yeniden değerlendirdiğimiz çalışmamızda hem eski sisteme hem de Milan Sistemi'ne göre histoloji korelasyonlarını gerçekleştirerek Milan Sistemi'nin etkinliğini kendi serimizde analiz ettik. Ayrıca sitolojik tanı kategorileri ile diğer klinikopatolojik

parametreler arasındaki ilişkileri irdeledik. Ana hedefimiz arşiv sitolojik tanılarımız ile Milan Sistemi'ne göre tanılarımızın histopatolojik tanılarımızla uyum oranları arasında fark olup olmadığını saptamak ve ortaya çıkan farklılıkların nedenlerini irdelemektir.

Öncelikle arşiv sitolojik tanılarımızın Milan Sistemi'ne göre yeniden değerlendirmesi yapıldığında karşılaştığımız değişiklikler şöyledir; ND, NN ve BN kategorilerine giren olgu sayılarında belirgin düşme ortaya çıktı (ND için %27,1 den %17,6'ya, NN için %13,5'dan %7,1'e, BN için %50'den %43,5'e). AUS ve SUMP kategorilerinde ise belirgin bir artış dikkati çekmekteydi (AUS için %1,2' den %15,9'a, SUMP için %0,6'dan %8,2'ye). MŞ ve MN kategorileri ise hem olgu sayısı hem de oransal olarak aynı kaldı. ND kategorideki belirgin azalma, karşılık geldikleri histopatolojik tanıların bazında ele alındığında histopatolojik BN ve MN kategorilerinde de neredeyse %50 idi. Sitolojik NN kategorisinde, Milan Sistemi ile görülen azalma ise daha da belirgindi. Karşılık geldikleri histopatolojik BN kategorisinde azalma %100 iken MN kategorisinde %75 idi. Milan sistemi ile diagnostik yeterlilik, NN, BN ve MN kriterlerinin daha iyi uygulanması ve AUS ile SUMP kriterlerinin değerlendirmeye eklenmesi ile gerçek benign ve gerçek malign olgularda, sitolojik ND ve NN kategorilerinin sayısında belirgin bir azalma ile bu olguların daha doğru sitolojik kategorilere dağılımlarının yapıldıklarını gördük. Histopatolojik BN kategorisindeki 20 olgu [arşiv sitolojik tanılarına göre ND (6 olgu), NN (1 olgu) ve BN (13 olgu) kategorilerinden] Milan Sistemi ile AUS (12 olgu) ve SUMP (8 olgu) kategorilerine dağıldılar. Benzer şekilde histopatolojik MN kategorisindeki 14 olgu da [arşiv tanı kategorileri ND (4 olgu), NN (2 olgu), BN (4 olgu), SUMP (1 olgu), MŞ (1 olgu) ve MN (2 olgu) kategorilerinden] Milan Sistemi ile AUS (9 olgu) ve SUMP (5 olgu) kategorilerine dağıldılar. Histopatolojik NN kategorisinin sitolojik değerlendirmesindeki Milan Sistemi ile görülen dağılım farklılığı (düzeltme), özellikle sitolojik BN grubunda (%100) dikkati çekmekteydi. Diğer iki gruptaki değişim çok daha küçük oranlardaydı (ND; %13,3 ve NN; %8,3). Histopatolojik NN kategorisinde yer alan 7 olgu [arşiv sitolojik tanı kategorileri ND (4 olgu), NN (2 olgu) ve AUS (1 olgu)] Milan Sistemi ile AUS (6 olgu) ve SUMP (1 olgu) kategorilerine dağıldılar. Çalışmamızda nonneoplastik lezyonlar, benign neoplazmlar ve malign neoplazmların sitolojik değerlendirmesindeki Milan Sistemi ile saptanan bu düzeltme sadece Milan Sistemi kriterleri ile değil aynı zamanda yaklaşık 20 yıllık arşiv materyalinin tekrar değerlendirmesinde 20 yıl sonraki artmış olan sitolojik değerlendirme deneyiminin de rolü olduğunu ifade etmemiz gerekmektedir. Gerçekten de, sitolojik MŞ ve MN gruplarında, hem arşiv tanılarımız hem de Milan Sistemi ile yapılan değerlendirmede histolojik korelasyon analizi sonucunda, dağılımda

bir değişiklik görülmezken (olguların hepsi aynı değil, sayıları aynı) en büyük değişim ND grubunda 16 olgu ile görüldü. Sitolojik NN ve BN gruplarında da aynı sayıda olgu (11'er olgu) yer değiştirdi. Toplamda 38 olgu Milan Sistemi'nde başka kategorilere dağıldı. Bu kategoriler çoğunlukla AUS ve SUMP kategorileri idi. Arşiv tanılarımızda AUS (2 olgu) ve SUMP (1 olgu) karşılığı toplam 3 olgu var iken Milan Sistemi'nde AUS (27 olgu) ve SUMP (14 olgu) kategorilerinin toplamı 41 çıkmaktaydı. Dolayısıyla, Milan sistemi ile ND, NN ve BN gruplarındaki olgu sayıları daha azalarak özellikle ND ve NN kategorilerinden çıkan olgular çoğunlukla klinik olarak cerrahi endikasyon ya da en azından yakın takip gerektirecek olan AUS kategorisine geçtiler. BN kategorisindeki olguların bir kısmı ise AUS ve SUMP kategorisine dağıldı. Bu durumda Milan Sistemi'ne göre AUS ve SUMP kategorisinde yer alan olguların histopatolojik tanı dağılımlarını analiz ettiğimizde, bu yer değiştirmenin amacına ne kadar ulaştığını görebiliriz. Milan Sistemi ile AUS kategorisindeki 27 olgunun 9'u (%33,3) malign histoloji (MN) gelirken 12'si (%44,4) benign neoplazm (BN) histolojisi ile uyumluydu. Altı olgu (%22,2) ise NN kategorisinde yer almaktaydı. Bu sonuçlar tartışmalı görünmektedir. AUS kategorimizin (Milan Sistemi'ne göre) ROM değeri %33,3 çıkmaktaydı. Arşiv tanılarımızdaki AUS kategorisinin ROM değerine (%50) göre önemli düzelme görülmekle beraber Milan Sistemi'nin AUS kategorisi için önerdiği %20 eşik değerinin yine de üstünde kalmaktaydı. Çalışmamızda Arşiv ve Milan Sistemi'ne göre farklı kategorilere alınan olguların histopatolojik tanılarına göre dağılımı Tablo 26'da sunulmuştur.

Tablo 26. Çalışmamızda Arşiv ve Milan Sistemi'ne göre farklı kategorilere alınan olguların histopatolojik tanılarına göre dağılımı

ARŞİV TANI	MİLAN SİSTEMİ TANI	HİSTOPATOLOJİK TANILAR		
		NN(n)	BN(n)	MN(n)
ND	NN	GSA (1)	-	-
ND	AUS	LEK (2), KSA (1), LESA (1)	WT (3), PA (2), Onkositoma (1)	AKK (2), MMT (1), AdenoCa-NOS (1)
ND	BN	-	PA (4), WT (1)	-
NN	ND	KSA (1 olgu), LEK (1)	WT (1)	-
NN	AUS	GSA (1), LESA (1)	WT (1)	MetMN (SHK) (1), HL (1)
NN	BN	-	WT (5)	MetMN (SHK) (1)
AUS	BN	-	-	Asinik Hücreli Karsinoma (1)
AUS	SUMP	RDHG (1)	-	-
BN	ND	GSA (1)	-	-
BN	NN	KSA (1), GLA (1)	-	-
BN	AUS	-	PA (4), WT (1)	SMTBN (1), MEK (1)
BN	SUMP	-	PA (7), Miyoepteliyoma (1)	MetMN (SHK) (1), AKK (1)
BN	MŞ	-	-	SMTBN (1)
BN	MN	-	-	SMTBN (1), MMT (1)
MŞ	AUS	-	-	EMZL (1)
MŞ	MN	-	-	MMT (1)
MN	SUMP	-	-	SMTBN (1), MMT (1)
MN	MŞ	-	-	SMTBN (1)

*ND: Nondiagnostik, NN: Nonneoplastik, AUS: Önemi belirsiz atipi, BN: Benign neoplazi, SUMP: Belirsiz malign potansiyelli tükürük bezi neoplazmi, MŞ: Malignite şüphesi, MN: Malign neoplazi, GLA:Granülomatöz lenfadenitis, GSA:Granülomatöz sialoadenitis, KSA:Kronik nonspesifik sialoadenitis, LEK:Lenfoepitelial kist, LESA:Lenfoepitelial sialoadenitis, RDHG:Reperatif dev hücreli granuloma, PA:Pleomorfik adenoma, WT: Warthin tümörü, AdenoCa-NOS:Başka türlü sınıflandırılmayan adenokarsinoma, AKK: Adenoid kistik karsinoma, EMZL:Ekstranodal marjinal zon lenfoma, HL: Hodgkin lenfoma, MEK: Mukoepidermoid karsinoma, MetMN (SHK):Metastatik malign neoplazi (Skumöz hücreli karsinoma), MMT: Malign mikst tümör, SMTBN:Sınıflandırılmayan malign tükürük bezi neoplazmi.

SUMP kategorisinde ise yer alan 14 olgunun 8'i (%57,1) BN gelirken 5 olgu (%35,7) MN grubunda yer aldı. Bir olgu (%7,2) ise NN kategorisinde yer almaktaydı. SUMP kategorisinin ROM değeri %35,7 olup Milan Sistemi'nin bu kategori için önerdiği eşik değerde idi. Tüm kategoriler için ROM değerlerimizi irdelediğimizde, Milan Sistemi

temelindeki değerlendirmede ND, NN, AUS, BN ve SUMP kategorilerindeki ROM değerlerimizin Milan Sistemi'nin önerdiği eşik değerlere uyumlu hale geldiğini veya bu değerlere yaklaştığını ya da daha da düzeldiğini gördük (Tablo 20, Tablo 21, Grafik 6, Grafik 7). SUMP kategorisinin ROM değeri, önerilen eşğin hafif üstünde olmakla beraber eşik değerde kabul edilebilir düzeydedir. Arşiv tanılarımızın ROM değerleri ise bu eşik değerlerin bir hayli üstünde olup (MŞ ve MN kategorileri hariç) Milan Sistemi ile tükürük bezi aspirasyon sitolojimizde ROM değerleri temelinde belirgin bir düzelmeden bahsedebiliriz. Literatürü taradığımızda ROM değerlerinin, her bir kategori için özellikle de ND, NN, AUS ve SUMP kategorilerinde geniş aralıklarda değiştiğini gördük (Tablo 27).

Tablo 27. Literatürde Bildirilmiş ROM Oranları

	ND (%)	NN (%)	AUS (%)	BN (%)	SUMP (%)	MŞ (%)	MN (%)
<i>Wu ve ark. 2019</i> ³⁹	18.3	8.9	37.5	2.9	40.7	100	98.3
<i>Sadullahoglu ve ark. 2019</i> ⁴⁰	22.2	22.2	60	0	14.3	79.2	89.9
<i>Chormier ve ark.</i> ⁴⁹	0	0	50	0	40	100	100
<i>Castro-Rodriguez ve ark. 2021</i> ⁵⁰	0	0	48	1.9	15.6	71.4	90.5
<i>Savant ve ark. 2018</i> ⁵¹	0	0	33.3	0.8	40.9	100	100
<i>Montezuma ve ark. 2018</i> ⁵²	25	33.3	9.1	1.6	40	50	100
<i>Hafez ve Abusinna 2020</i> ⁵³	33.3	11.8	37.5	2.1	44.4	60	100
<i>Chen ve ark. 2019</i> ⁵⁴	8.6	15.4	36.8	2.6	32.3	71.4	100
<i>Mazzola ve ark. 2019</i> ⁷⁵	19	11.8	25	5.6	50	71.4	94.6
<i>Viswanathan ve ark. 2018</i> ⁷⁶	6.7	7.1	38.9	5	34.2	92.9	92.3
<i>Hollyfield ve ark. 2018</i> ⁷⁷	37.5	16.7	33.3	3.8	33.3	66.7	100
<i>Lee ve ark. 2020</i> ⁷⁸	10	17.5	29.5	17.1	0.5	83.3	100
<i>Kaushik ve ark. 2020</i> ⁷⁹	50	0	11	3	14	60	94
<i>Lubin ve ark. 2020</i> ⁸⁰	20.7	30	45.8	3.3	50.7	100	100
<i>Rivera ve ark. 2020</i> ⁸¹	0	0	75	2.2	28.6	50	100
<i>Vallonthaiel ve ark. 2018</i> ⁸²	44.2	7.7	0	7.9	44.4	81.5	100
<i>Aksoy Altınboğa ve ark. 2021</i> ⁸³	13	10.7	22.2	1.1	53.3	100	100
<i>Hirata ve ark. 2020</i> ⁸⁴	5.1	0	12.9	0	32.1	85.7	100
Bizim çalışmamız	13,3	8,3	33.3	5.4	35.7	66.6	100

*ND: Nondiagnostik, NN: Nonneoplastik, AUS: Önemli belirsiz atipi, BN: Benign neoplazi, SUMP: Belirsiz malign potansiyelli tükürük bezi neoplazmi, MŞ: Malignite şüphesi, MN: Malign neoplazi

ND kategorisi Milan Sistemi'ne göre önemli kategorilerden biridir. Doğru tayini, yeterlilik kriterlerinin uygulanmasına bağlıdır. Milan Sistemi'ne göre 60 lezyonal hücre

görülmesi yeterlilik için bir kriter olup atipik bir hücre ya da şüpheli atipik bir hücre, aşırı asellüler matriks materyali, epitelial komponent olmaksızın aşırı lenfoid/inflamatuvar hücre komponenti ile müsinöz materyal görülmesi durumunda bu kural devre dışı kalmaktadır⁸⁵. Bu nedenle bu kriterlerin uygulanabilmesi için doğru sitomorfolojik değerlendirme kritiktir. Ayrıca klinikoradyolojik kitle lezyonu varlığında normal tükürük bezi parankim elemanları ile nonmüsinöz kist içeriği varlığında ND kategorisi uygulanmalıdır. Bu kategorinin suistimal edilme durumu ve bir çöp sepeti muamelesi görme durumu söz konusu olabileceğinden rutin pratikte ND kategorisinin %10'u geçmemesi önerilmektedir⁸⁵. Bizim serimizde arşiv sitolojik tanılarımızın esas alındığı seride bu kategori %27,1 gibi yüksek bir oranda kalmaktaydı. Milan Sistemi'ne göre revizyon yaptığımızda bu oran %17,6'ya inmekle beraber halen önerilen oranın üstünde idi. Literatürde de ND kategorisinin, raporlanan serilerdeki oranları arasında büyük farklılıklar dikkati çekmekteydi. Wei ve ark'nın derleme makalesinde 29 çalışmada ND olgularının oranı %1,1-%7,8 arasında değişirken⁴⁶, Hindistan'dan bildirilmiş serilerde %2,1-%6,1 arasında değişmekteydi^{41,57,86-89}. Bu oranlar ideal oranlar olup Chen ve ark, Thiryayi ve ark, Maleki ve ark ile Vallonthaiel ve ark bizimkine benzer daha yüksek oranlar (sırasıyla %18,4, %21,3, %21,4 ve %23) bildirmişlerdir^{54,82,90,91}. İşgör ve ark. çalışmalarında tanısal olmayan kategori tüm olguların %8,2'sini temsil ediyordu. Bizim çalışmamızda olduğu gibi İşgör ve ark' nın çalışmalarına da sadece cerrahi uygulanan hastalar dahil edilmişti ve aspirasyon yaymalarını tekrar değerlendirdiklerinde hem AKK hem de KSA yaymalarının tanı için yetersiz olduğunu, granülositik sarkom ve diğer KSA vakalarının yaymalarındaki hücresel elemanların normal tükürük bezi dokusunu temsil ettiği, WT'nin aspirasyon materyalinde ise sadece kist içeriğinin mevcut olduğunu gözlemlediklerini bildirdiler⁹². Milan Sistemi kriterlerinin daha katı uygulanmasının ND kategorisindeki olgu sayısını artıracığı açıktır. Bu durumda yanlış negatif olguların sayısı da düşecektir. Tükürük bezi lokasyonunun da ND kategorisinin oranını etkileyebileceğini bildiren yayınlar vardır. Maleki ve ark submandibular gland aspirasyonlarında ND oranının arttığını bildirmişlerdir. Bunun nedeni olarak da Küttner tümörünün (kronik sklerozan sialoadenitis) parotise göre daha sık görülmesi ve bu durumun da hipo ya da asellüler aspiratlarla sonuçlanmasını göstermektedirler. Bir diğer neden olarak da teknik olarak submandibular glandlardan parotise göre daha az sellüler yaymaların elde edilebilmesi gösterilmektedir⁹¹. Layfield ve ark. yüksek rezolüsyonlu radyolojik çalışmalar ile net tümöral kitle lezyonu olduğu değerlendirilen olguların aspirasyon sitolojisi ND kategorisinde olsa bile bu olgularda aspirasyon yaymalarının lezyonun doğasını temsil etmeme olasılığının yüksekliği nedeniyle radyolojik bulguların ön planda değerlendirilmesi ve aspirasyonun tekrarlanmasını önermektedirler⁹³.

ND kategorisinin ROM değerinin %25'i aşmaması önerilmektedir. Çeşitli çalışmalarda bu oran %0-%44 gibi geniş bir aralıkta değişmektedir^{2,41,51,54,57,76,82,87,89,90,92,94,95}. Yüksek oranlardan başlıca malign kitle lezyonu olmasına rağmen aspirata hücre gelmemesi sorumlu olup aspirasyon tekrarı veya biyopsi doku örnekleme ile bu olgularda sorun aşılabılır. ND kategorisindeki yüksek ROM oranlarından başlıca preanalitik süreçlerin (operatör deneyimi, radyoloji desteği, lezyon heterojenitesi, kistik lezyon gibi) etkili olduğu anlaşılmaktadır^{54,77,82}. Bizim çalışmamızın sonuçlarının da gösterdiği gibi, Milan Sistemi kriterlerinin uygulanması ND kategorisinde hem olgu sayısının düşmesini (dolayısıyla ND oranı) hem de ROM oranı düşmesini sağlamıştır. Çalışmamızda ND kategorisindeki olguların histopatolojik tanı dağılımlarını incelediğimizde, arşiv tanılarımız içinde ND kategorisinde değerlendirilmiş ancak histopatolojileri malign neoplazm gelen 4 olgunun (2 AKK, 1 MMT ve 1 adenoCa-NOS), Milan Sistemi ile tekrar değerlendirilmesi sonucunda AUS kategorisinde yer aldığı görüldü. Benzer şekilde ND kategorisinde değerlendirilmiş histopatolojileri benign neoplazm gelmiş 11 olgunun da (6 PA, 4 WT, 1 onkositoma) Milan Sistemi ile tekrar yapılan değerlendirmesinde AUS (6 olgu) ve BN (5 olgu) kategorilerine dağıldığı dikkati çekti. Yine arşiv tanılarında ND kategoride değerlendirilmiş histopatolojik tanısı NN gelen 5 olgu da (2 LEK, 1 KSA, 1 GSA, 1 LESA) Milan Sistemi ile tekrar yapılan değerlendirmesinde AUS (4 olgu) ve NN (1 olgu) kategorilerine dağıldılar. Bu dağılımlardaki değişim arşivimizde yer alan olguların ilk değerlendirmelerinde ND kategorisinin ciddi anlamda yanlış kullanıldığını, 4 malign ve 11 benign neoplazm ile 5 non-neoplastik olgunun aspiratlarının değerlendirme için yeterli iken ND kategorisine sokularak yanlış negatiflik, RON ve ROM oranlarının artmasına neden oldukları gibi, önerilen ND kategorisi oranının da aşılmasına yol açtığı görülmektedir.

NN kategorisi, normal tükürük bezi, inflamatuvar patolojileri (akut, kronik ve granümatöz sialoadenitisler), nonneoplastik kistik lezyonları ile reaktif lenf düğümlerini içeren kategori olup Milan Sistemi'ne göre revizyondan sonra bu kategorideki olgu sayımız 23 olgudan (%13,5) 12 olguya (%7,1) geriledi. Kala ve ark, Rohilla ve ark ile Sadullahoglu ve ark' nın serilerinde NN kategorisi sırasıyla %11,6, %22,3, %24,4'lük oranlara sahipti^{40,41,94}. Milan Sistemi bu kategoride ROM değerinin %10'u aşmamasını önermektedir. Revizyonumuz ile NN kategorisindeki ROM değerimiz %17,4'den %8,3'e gerilemiş oldu. Dolayısıyla Milan Sistemi'ni uygulamamız ile bu kategorideki ROM değerimiz önerilen eşik değerin altına indi. Literatürde NN kategorisi için bildirilen ROM oranları 0-%20 arasında değişmektedir^{2,41,51,54,57,76,82,87,89,90,94,95}. Milan Sistemi yüksek ROM oranlarının bu kategoride

cerrahiye olgu seçmede yanlış davranılması nedeniyle ortaya çıkabileceğini ileri sürmektedir ². NN kategorisinde değerlendirilen ve klinikoradyolojik olarak şüpheli bulguları olan olgularda rezeksiyon/eksizyon uygulandığından yüksek ROM oranları ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, klinikoradyolojik değerlendirme, aspirasyon ve sitolojik değerlendirme aşamasında yetersizliklerin olduğu ve NN kategorisinde değerlendirilmiş olgularda olası bir malign lezyonun cerrahi tedavisinin engellenmesi ya da en azından geciktirilmesi söz konusu olmaktadır. Rohilla ve ark, Chen ve ark ile Pujani ve ark NN kategorisinde en sık yanlış negatiflik nedeni olarak düşük dereceli mukoepidermoid karsinomu bildirirken Vishwanathan ve ark lenfomayı rapor etmiştir^{54,76,86,94}.

Düşük dereceli mukoepidermoid karsinomlarda sellülerite düşüklüğü, sitolojik atipi yokluğu ya da çok hafif olması, inflamasyon ve müsinöz materyal varlığı, inflamatuvar ve kistik lezyonlar ile karışıklığa yol açarak yanlış negatifliğe neden olmaktadır⁹⁴. Aspirasyonlarda müsinöz materyalin tanınarak bu olguların AUS kategorisine dâhil edilmesi ile yanlış negatiflik oranları azaltılmaktadır. Bizim çalışmamızda da Milan Sistemi temelinde NN kategorisinde değerlendirdiğimiz 12 olgudan 1'inin histopatolojik tanısı düşük dereceli NHL geldi. Özellikle parotis ve submandibular glandların boyun lenf düğümleri ile yakın ilişkisi ve intraparotidal organize lenfoid dokuların varlığı nedeniyle atipi izlenmeyen lenfoid hücresel aspiratların sitolojik değerlendirmesinde reaktif süreçlerin ön planda düşünülmesi, NN kategorisine olguların atanmasına neden olmaktadır. Bu durumlarda lenfoid hücresel aspiratın momomorfik özellikler açısından sorgulanması, klinik bulguların gözden geçirilmesi (B hücre semptomları, yaygın lenfadenopati varlığı gibi) ve imkân var ise aspiratta immünohistokimyasal/akım sitometri yoluyla hücre tipi ve monoklonalitenin araştırılması doğru tanıya ulaşmada yardımcı olacaktır.

Çalışmamızda NN kategorisindeki olguların histopatolojik tanı dağılımlarını incelediğimizde, arşiv tanı sistemimizde NN kategorisinde değerlendirdiğimiz ve histopatolojileri malign neoplazm gelen 3 olgu [2 MetMN (SHK) ve 1 LMN(HL)], Milan Sistemi ile tekrar değerlendirildiğinde AUS (1 HL ve 1 SHK) ve BN (1 SHK) kategorilerine dağıldı. Benzer şekilde NN kategorisinde değerlendirilmiş 7 benign neoplazi de (7 WT) Milan Sistemi ile yapılan tekrar değerlendirmede ND (1 olgu), AUS (1 olgu) ve BN (5 olgu) kategorilerine dağıldılar. Bu dağılımlardaki değişim arşivimizde yer alan olguların ilk değerlendirmelerinde NN kategorisinin de özellikle ikinci en sık görülen benign neoplazm olan Warthin tümörünün sitolojik değerlendirmede atlanarak NN kategorisine dâhil edildiğini ortaya çıkartmıştır. Malign neoplazmlar açısından bu kategoriyi irdelediğimizde lenfomalar

için ND kategorisinde yaptığımız değerlendirmeler NN kategorisi için de geçerlidir. İyi diferansiye skuamöz hücreli karsinoma sitolojik değerlendirmesinde zorluklarla karşılaşılan bir epiteliyal neoplazm olup sitolojik atipi, diskeratotik hücreler ve keratinize materyalin doğru değerlendirilmesi önemlidir. NN kategorisinde de hem aspiratın niteliği hem de sitolojik değerlendirmeyi yapanın deneyim eksikliği ND kategorisine benzer şekilde yanlış negatiflik, RON ve ROM oranlarının artmasına neden olmaktadır. İlk değerlendirmede NN kategorisinde değerlendirilmiş ve histopatolojisi de NN gelmiş olguların Milan Sistemi ile değerlendirme sonuçlarında ise kayda değer bir değişim görülmemiştir.

Milan Sistemi'nde tanımlanan AUS kategorisi kritiktir. Bu kategorinin ana amacı NN grubunda yanlış negatif tanıların sayısını azaltmaktır⁸⁵. Şüpheli bir sitolojik atipi ile müsinöz içeriğin varlığı durumunda kullanılan bu kategorinin iki yönlü suistimali söz konusudur. Sellüleritesi yüksek benign neoplazmlarda olası bir maligniteyi atlamaktan korkulması ve malignite kriterlerini karşıladığı halde malign tanısı vermekten çekinilen tümöral lezyonlarda gereksiz yere kullanılması sebebiyle Milan Sistemi'nin önerdiği %10 eşik değeri nadir olmayarak aşılmaktadır. Bizim AUS kategorimiz bu eşik değerin üstünde idi (%15,9). Literatürdeki serilerde AUS kategorisi %0,2-%6 arasında bildirilmiştir^{2,41,51,54,57,76,82,86-91,94-96}. Gaikwad ve ark serilerinde AUS oranını %5,1 olarak bildirirken Hollyfield ve ark ise %11 olarak bildirmişlerdir^{57,77}. Arşiv tanılarımız tarandığında AUS kategorisine karşılık gelen sadece 2 olgu "*şüpheli atipik hücreler*" ifadesi ile sitolojileri yorumlanmış idi. Bu olguların histopatolojik tanıları, biri reperatif dev hücreli granüloma gelirken diğeri asinik hücreli karsinoma idi. Sadece iki olgu üzerinden ROM oranı gibi parametreler hakkında yorumda bulunmak güç olmakla birlikte arşiv tanılarımız bazında AUS kategorisi ROM oranımız %50 idi. Olgular Milan Sistemi temelinde gözden geçirildiğinde ise 27 olguyu (%15,9) AUS kategorinde değerlendirdiğimiz görüldü. AUS oranımız Milan Sistemi'nin eşik değerinden yüksek olup literatürde yer alan çalışmaların bildirdiği oranların da üstünde idi.

Bu kategoriye atadığımız olguların rezeksiyon sonuçları 6'sında NN, 12'sinde BN ve 9'unda MN histopatolojisi ile uyumluydu. AUS kategorisini, önerilenden daha fazla kullandığımız gibi ROM oranımız da %33,3 ile önerilen oranın (%20) üzerinde görülmekteydi. Ancak literatürde de AUS kategorisi için oldukça yüksek ROM oranları bildirilmekte ve oranlar 0-%100 gibi çok geniş bir aralıkta değişmektedir. MS'de AUS kategorisi için önerilen ROM değeri %20 olup non-neoplastik ve neoplastik kategorilerin ROM değerlerinin arasında olması beklenmektedir. Ancak, AUS ile ilgili literatür verilerinin eksikliği göz önüne alındığında, bu kategoride ROM için henüz tam bir görüş birliği

bulunmamaktadır². Farklı ROM oranları ve AUS insidansı, her kurumdaki farklı uygulama modellerine bağlanabilir. Sitopatologların deneyimi, numune alımı, aspirasyonun hızlı ve yerinde değerlendirilmesi, palpe edilemeyen ve kistik lezyonlarda ultrason kılavuzluğunda aspirasyon uygulaması, ayrıca akım sitometri, hücre bloğu ve sitolojik numunelerde moleküler analizlerin kulanı durumu kurumlar arasında standardize değildir. He Wang ve ark⁹⁷ kurumlar arasında AUS ROM oran farklılığının azalmasında, atipi kriterlerinin rafine edilmesi, rutinde ek yardımcı çalışmaların yaygınlaşması ve sitopatologların deneyimini artıracak eğitim çalışmalarının yapılmasının önemli olduğunu vurgulamaktadır⁵⁴. Bizim AUS ROM oranımız Savant ve ark'ninki ile aynı olup diğer çalışmalarda Vishvanathan ve ark, Karuna ve ark, Katta ve ark, Rohilla ve ark, Pujani ve ark, Chen ve ark ile Gaikwad ve ark tarafından bildirilen oranlar %36,8-%100 arasında değişmekteydi ve bu oranlar bizim ROM oranımızdan daha yüksekti. Kala ve ark'nın AUS ROM oranı ise %20 iken Thiyayi ve ark, Vallenthaiel ve ark ile W.Park ve ark ise AUS ROM oranlarını %0 olarak bildirdiler^{2,41,51,54,57,76,82,87,89,90,94,95}. AUS ROM oranlarının bu kadar geniş aralıkta değişiyor olması, serilerinde bu kategoriye çok az sayıda olgu düşen çalışmalara bağlı gibi görünmektedir. Bu kategoride olgu sayısının az olması histopatolojik takip yetersizliği ile açıklanabilir. Bizim arşiv tanılarımız esas alındığında da AUS ROM oranımız %50 çıkmakta iken Milan Sistemi'ne göre yeniden yapılan değerlendirmelerde daha çok sayıda olgunun AUS kategorisine girmesi ile ROM oranımız %33,3'e gerilemiştir. AUS kategorisi, gerçekten sitolojik atipi şüphesi olan ve/veya müsinöz materyal varlığında kullanılması gereken bir kategoridir. Serimizde AUS olarak değerlendirdiğimiz 6 PA olgusunun bir kısmında sellüleritenin yüksekliği ve nükleer atipi şüphesi yanında bir kısmında da tümör matriksinin AKK'nu düşündürten globoid benzeri patern oluşturması, bu olguları AUS kategorisine almamıza yol açtı. Yine bu kategoride değerlendirdiğimiz 5 WT olgusunda da kist içeriği olarak müsin benzeri materyalin görülmesi bu olguları BN yerine AUS kategorisine atamamıza yol açtı. Söz konusu müsin benzeri materyalin komşu nonneoplastik tükürük bezi parankiminden geldiği anlaşılmaktadır. Çalışmamızda 9 malign neoplazmin AUS kategorisine atanma sebebi olarak da bir kısmı tümör tipine göre spesifik olmak üzere sebepler değişmektedir. Atipiyeye rağmen sellüleritenin düşük olması yanında, şüpheli atipi bulguları, müsinöz kist içeriği, matriksin karakterinden emin olunamaması (globoid ve fibriler matriks ayırımı), keratinize kist içeriği, monomorfik ve reaktif ayırımı yapılamayan lenfoid hücre popülasyonu gibi sebepleri sayabiliriz. Histopatolojisi inflamatuvar patolojiler ağırlıklı olmak üzere NN histopatoloji gelen olgularda ise parankimal ve stromal hücrelerde inflamasyona bağlı reaktif/reperatif atipi, dev hücrelerin yanlış yorumlanması ile yine müsin benzeri kist

içeriği veya sekret varlığı söz konusu olguların AUS kategorisine dâhil edilmesinde rol oynamıştır. Bu olgulardan sellüleritesi yüksek olanların en azından bir kısmı belki de SUMP kategorisine alınabilirdi. Ancak Hollyfield ve ark'nın kendi AUS ROM oranlarının önerilen eşik değerin üstünde çıkmasının sebebini açıklarken ifade ettikleri gibi, söz konusu olguların bir kısmının SUMP kategorisinde değerlendirilebilmesi mümkün iken AUS ve BN kategorilerine atanmaları, SUMP kategorisine göre AUS ve BN kategorilerine otörlerin daha aşına olmaları olabilir⁷⁷.

İşgör ve ark AUS oranı %10,5 olup bizim oranımızdan düşüktü. AUS ROM değerleri ise %33 ile bizimli ile benzerdi. Bu kategoriye aldıkları olgulardan sadece 1'i malign histopatoloji (düşük dereceli mukoepidermoid karsinoma) sonucu ile geldi. Yaymaları tekrar değerlendirdiklerinde atipik hücrelerin az sayıda olması nedeniyle söz konusu olguyu AUS kategorisine aldıklarını bildirdiler. Diğer olgularından ikisini ise takiplerinde Hodgkin lenfoma ve MALT lenfoma tanısı aldıklarını bildirdiler⁹². Sadullahoğlu ve ark ise 5 AUS olgusundan 3'ünün malign histoloji ile uyumlu geldiklerini ve bu olguların mukoepidermoid karsinoma, Hodgkin lenfoma ve metastatik malignite ile uyumlu olduklarını bildirdiler⁴⁰. Wang ve ark, Hollyfield ve ark, Wu ve ark'nın çalışmalarında da AUS kategorisinde değerlendirilen olguların çoğunun histopatolojileri lenfoma ile uyumluydu^{39,77,97}. Alruwaii ve ark da AUS kategorisine atadıkları 15 olgudan 7'sinin lenfoma tanısı aldığını bildirdiler ve reaktif lenfoid hücresel popülasyonun morfolojik özelliklerinin zaman zaman marjinal zon lenfoma ile önemli ölçüde örtüşebileceğini, AUS kategorisinde değerlendirilen olgularda en sık karşılaşılan lenfomanın da MZL olduğunu bildirdiler⁹⁸.

BN kategorisi konvansiyonel sitomorfolojik kriterler temelinde benign neoplazm olguları için kullanılmalıdır. Bu kategoride spesifik tanısı verilebilen antiteler yer almaktadır. Klasik örnekler pleomorfik adenoma, Warthin tümörüdür. Lipoma ve schwannoma gibi tükürük bezi stromasından gelişen benign tümörler de yine bu kategoride yer alırlar⁸⁵. En düşük ROM oranı BN kategorisindedir (<%5). Olguların büyük kısmında konservatif cerrahi eksizyon uygulanır. Seçilmiş olgularda klinik takip de yapılabilir⁸⁵. Literatürde yayımlanmış serilerde en büyük kategoriye genelde BN oluşturmaktadır^{51,54,57,77,82,86,87,89,90,94-96}. Bununla birlikte, Maleki ve ark gibi düşük BN oranı (%18,3) bildiren seriler de mevcuttur⁹¹. Bizim BN oranımız (%43,5), Gaikwad ve ark'nın BN oranına (%43,8) yakındı. BN oranının düşüklüğü için bir açıklama, submandibular gland ağırlıklı ya da sadece submandibuler gland lezyonlarının dâhil olduğu serilerde NN kategorisinin en yüksek oranda görülmesi şeklindedir. Submandibuler glandlar neoplazilere göre inflamatuvar patolojilerin görece daha

çok görüldüğü tükürük bezleridir⁵⁷. Bizim çalışmamızda da bunu destekleyecek bulgulara ulaştık. Submandibular glandlarda histopatolojik olarak nonneoplastik lezyonlar %45,5’lik bir orana sahip iken benign neoplazmlar sadece %17’lik bir orana sahip idi. Parotiste bu durumun tersi söz konusu idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($\chi^2 11,039$, $p < 0,012$) (Tablo 16).

Milan Sistemi’nde ROM oranı en düşük olan kategori BN kategorisidir. Eşik değerin $< \%5$ olması önerilmektedir⁸⁵. Gaikwad ve ark’nın serisinde %0 olarak bildirilmiş olup literatürde de %0-%8 arasında ROM değerleri rapor edilmiştir^{51,54,57,77,82,86,87,89,90,94-96}. Bizim Milan Sistemi’ne göre analizimizdeki BN kategorimizde ROM değerimiz %5,4 ile önerilen eşik değerin hafif üstünde idi. Arşiv sitolojik tanılarımız temelinde 85 olgu (%50) yer alan BN kategorisinde 9 olgu (%10,6) malign neoplazm, 3 olgu (%3,5) nonneoplastik lezyon histopatolojisi ile uyumlu gelirken Milan Sistemi’ne göre revizyondan sonra 74 olgu (%43,5) yer alan BN grubumuzda sadece 4 olgu (%5,4) malign neoplazm histopatolojisi ile sonuçlandı. Revizyon ile BN grubunda ROM oranımız (bu oran aynı zamanda yanlış negatiflik oranımızdır) %10,6’dan %5,4’e düzelterek önerilen eşik değere gelmiş oldu. Bu kategorideki yanlış negatif olgularımız metastatik iyi diferansiye skuamöz hücreli karsinoma (2 olgu), asinik hücreli karsinoma (1 olgu) ve düşük dereceli mukoepidermoid karsinoma (1 olgu) idi. Milan Sistemi temelinde tekrar yapılan değerlendirmede dahi 4 olguda yanlış negatifliğin nedenleri olarak hepsinin iyi diferansiye/düşük dereceli malign neoplazmlar olmasını bir faktör olarak ileri sürebiliriz. Burada sitolojik atipinin değerlendirmesinde sitomorfolojik değerlendirme deneyiminin geliştirilmesi yanında klinikoradyolojik verilerin de dikkate alınması gerçekte malign neoplazm olgularının benign neoplazm kategorisine alınmasını önleyecek ya da en azından önemli oranda azaltacaktır. Bu kategorideki ROM (yanlış negatiflik) değerimizin Milan Sistemi ile yapılan tekrar değerlendirmede önemli ölçüde düzeldiği net olarak görülmektedir. Bunun yanında çalışmamızda tekrar değerlendirdiğimiz tükürük bezi aspirasyon yaymalarımızı salt sitomorfolojik veriler ışığında analiz ettik. Hastaların klinikoradyolojik verilerini büyük oranda bilmeden sitolojik değerlendirmelerimizi gerçekleştirdik. Klinikoradyolojik verilerin de eklenmesi ile yanlış negatif olguların bir kısmının SUMP kategorisine tayin edileceği ve BN kategorisinde ROM (yanlış negatiflik oranı) değerinin daha da düşeceği açıktı.

Literatürdeki yanlış negatif olguların dağılımına baktığımızda, Rohilla ve ark düşük dereceli mukoepidermoid karsinoma (2 olgu), onkositik karsinoma (1 olgu), Felicelli ve ark mukoepidermoid karsinoma (2 olgu), asinik hücreli karsinoma (1 olgu), Chen ve ark ise

pleomorfik adenoma ex karsinoma-MMT (5 olgu), MALT lenfoma (1 olgu) olgularını sitolojik BN kategorisinde değerlendirmiş olduklarını bildirmişlerdir^{54,74,94}. Chen ve ark 5 MMT olgusunu sitolojik olarak pleomorfik adenoma olarak yorumlamalarının nedeni olarak örnekleme hatasını ileri sürerken Felicelli ve ark sitolojik olarak Warthin tümörü yönünde yorumladıkları iki mukoeypidermoid karsinoma olgusunda onkositik görünümlü hücrelerin, düşük dereceli atipinin ve lenfositik zeminin Warthin tümörü yönünde yoruma yol açtığını, asinik hücreli karsinoma olgusunda ise yine düşük dereceli atipi ile onkositik görünümlü hücrelerin hatalı olarak pleomorfik adenoma yönünde yorum yapmalarına neden olduğunu bildirmişlerdir^{54,74}. Lubin ve ark'na göre pleomorfik adenoma ex karsinoma vakalarının, aspirasyon sitolojisinde malign olarak raporlanma olasılığı *de novo* MMT'lere göre daha düşüktür⁸⁰.

SUMP kategorisi bir neoplazmin diagnostik özelliklerinin olduğu ancak spesifik tanı verilememesi yanında malignitenin kesin olarak ekarte edilemediği durumlarda kullanılan kategoridir⁸⁵. SUMP olarak sınıflandırılan olguların çoğunluğu sellüleritesi yüksek benign neoplazmlar, sınırlı/şüpheli atipik özellikler gösteren neoplazmlar ile düşük dereceli karsinomalardır. Konservatif cerrahi genelde tercih edilen tedavi yöntemidir⁸⁵. Literatürde seriler incelendiğinde SUMP tanısının sık bir tanı olmadığı görülmektedir. Gaikwad ve ark serilerinde SUMP oranını %1,27 olarak bildirdiler. Diğer çalışmalarda da SUMP oranının %1,7-%12 arasında değiştiği görülmektedir^{41,54,57,76,77,82,86-91,94-96}. Milan Sistemi'ne göre analiz ettiğimiz serimizde ise bizim SUMP oranımız da %8,2 idi. SUMP kategorisinde genelde hyalen matriksli bazaloid neoplazmlar (bazal hücreli adenoma/karsinoma, kanaliküler adenoma), adenoid kistik karsinoma, epitelial-miyoepitelial karsinoma ve düşük dereceli karsinomalar girmektedir². Histopatolojik değerlendirme bu kategoride, kesin ayırıcı tanı için temeldir. Bazen nonneoplastik lezyonlar da SUMP kategorisinde değerlendirilmiş olabilir. Bizim serimizde repetatif dev hücreli granüloma olgusu SUMP kategorisinde değerlendirilmiş idi. Literatürde de nonneoplastik lezyonların SUMP kategorisinde değerlendirilebildiği görülmektedir. Felicelli ve ark'nın serisinde bir epitelial kist olgusu, Kala ve ark'nın serisinde de bir granümatöz sialoadenitis olgusunun SUMP kategorisinde değerlendirildiği bildirilmiştir^{41,74}. Serimizde histopatolojisi benign neoplazm olan 8 olgu SUMP kategorisinde değerlendirilmiş olup 7'si pleomorfik adenoma, 1'i miyoepitelyoma histopatolojisi ile uyumluydu. Pleomorfik adenoma ve miyoepitelyoma olgularında sellüleritenin yüksek olarak değerlendirilmesi ve tümör hücrelerinin matriks ile ilişkisi, bu olguların başlıca SUMP kategorisinde yer almalarının nedeniydi. Felicelli ve ark'nın serisinde de pleomorfik adenoma

olguları çoğunluğu oluşturmaktaydı. Bunun yanında bazal hücreli adenoma, onkositoma, Warthin tümörü ve miyoepitelyoma olguları da SUMP kategorisinde değerlendirilmişti ⁷⁴. Histopatolojisi malign gelen SUMP kategorisi olgularımızda ise histopatolojik tanı spektrumu biraz genişseydi. Adenoid kistik karsinoma, malign miks tümör gibi matriks oluşturan malign tümörler yanında tükürük bezi duktus karsinomu, sınıflandırılmayan malign tükürük bezi neoplazmı ve metastatik epidermoid karsinoma olguları da sitolojik olarak SUMP kategorisinde değerlendirilmişti. Sitolojik yaymalarda yeterlilik açısından bu kategoride bir sorun yaşanmamaktadır. Dolayısıyla duktus karsinomu, sınıflandırılmayan karsinoma ve metastatik epidermoid karsinomaların malignite şüphesi kategorisinde değerlendirilebilir olması gerekirken serimizde SUMP kategorisine alınmış olmaları bu yönleri ile tartışmalıdır. Felicelli ve ark'nın serisinde de SUMP kategorisinde değerlendirilmiş malign neoplazm olguların dağılımı mukoepidermoid karsinoma, adenoid kistik karsinoma, bazal hücreli adenokarsinoma, asinik hücreli karsinoma, malign miks tümör ve epiteliyal-miyoepiteliyal karsinoma şeklinde yine bizimki gibi genişçe diyebileceğimiz bir spektrumda idi⁷⁴.

Literatürde tükürük bezi sitolojisinde en sık tanısal problemin bazaloid neoplazmalarda yaşandığı bildirilmektedir. Sadullahoğlu ve ark çalışmasında SUMP kategorisinde değerlendirilmiş 7 olgunun 3'ünün histopatolojisi PA, 2'si WT ve 1'i miyoepitelyoma iken 1'i bazal hücreli karsinoma idi. SUMP ROM değerlerini %14,3 olarak raporladılar⁴⁰. İşgör ve ark. SUMP kategorisine atadıkları 7 olgunun 4'ünün (%57) histopatolojilerinin bazal hücreli neoplazmlar (13'ü BHA, 1'i, BHAK) ile uyumlu olduğunu bildirdiler⁹². Viswanathan ve ark SUMP vakalarının %24' ünün, Gargano ve ark ise %38'inin bazaloid neoplazmalar ile uyumlu histopatolojide geldiklerini bildirdiler^{76,99}. Çalışmamızda tek BHA olgumuz BN kategorisinde değerlendirilmişti. Serimizde BHAK olgumuz bulunmamaktaydı.

SUMP kategorisinde ROM oranı için önerilen değer %35'dir ⁸⁵. Bizim serimizde de buna çok yakın olacak şekilde SUMP kategorisi ROM oranımız %35,7 olarak hesaplanmıştır. Literatürde bildirilmiş SUMP için ROM oranları ise %33,3 ile %50 arasında değişmektedir ^{41,51,54,57,76,82,86,87,89,90,94,95}. Serilerde genelde düşük sayıda olgunun SUMP kategorisinde yer aldığı görülmektedir. Gaikwad ve ark'nın serisinde sadece 1 olgu SUMP kategorisinde yer almış olup ROM değeri %100 (olgunun histopatolojisi adenoid kistik karsinoma ile uyumlu) olarak bildirilmiştir⁵⁷. Bizim çalışmamızın arşiv sitolojik tanılarımızı analiz ettiğimiz kısmında da SUMP'a karşılık gelen kategoride 1 olgu yer almaktaydı ve bu olgunun histopatolojisi de tükürük bezi duktus karsinomu ile uyumlu gelmişti. Arşiv tanılarımız

temelinde SUMP'a uyan kategoride sadece 1 olgu yer aldığından analizimizin bu yönünü burada detaylı tartışmadık.

Literatürde SUMP kategorisi ROM değerlerinin neoplazilerin subtiplerine ayrılarak hesaplandığı çalışmalar da mevcuttur. Chen ve ark'nın çalışmasında SUMP kategorisindeki 31 olgu sellüler bazaloid neoplazm (BN;13 olgu), sellüler onkositik/onkositoid neoplazm (15 olgu) ve berrak hücre özelliklerine sahip sellüler neoplazm (3 olgu) alt kategorilerine ayrılarak ROM değerleri hesaplandığında sırasıyla %30,8, %26,7 ve %66,7 geldiği bildirildi. Berrak hücre alt kategorisi için daha yüksek ROM değerinin sınırlı numune sayısından kaynaklanıyor olabileceği yorumu yapılmıştır⁵⁴. Hang ve ark da neoplazmaları bazaloid, onkositik/skuamoid ve miyoepiteliyal alt tiplere ayırarak yaptıkları analizde ROM değerlerini bazaloid alt grup için %40, onkositik/skuamoid grup için %61,1 ve miyoepiteliyal alt grup için %18,8 olarak hesapladıklarını ve aradaki farkın istatistiksel anlam taşıdığını bildirdiler¹⁰⁰.

Malignite için şüpheli kategorisi (MŞ), sitomorfolojik özelliklerin maligniteyi destekleyen/kuvvetle düşündürten ancak spesifik tanı için tüm kriterlerin mevcut olmadığı ya da yetmediği olgular için kullanılmaktadır². Milan sistemi'nde AUS, SUMP ve MŞ kategorileri ara kategorilerdir³⁸. Malignite için şüpheli ifadesi çok uzun yıllardır sitopatologlar/patologlar tarafından kullanılagelen tanısal bir ifade olduğu için Milan Sistemi'nin tasarlanmasından önce de klinisyenler tarafından aşına olunan bir ifadedir^{44,45,101,102}. MŞ kategorisine geniş bir spektrumda maligniteyi düşündürten sitomorfolojik özelliklere sahip lezyonların girdiğini görmekteyiz. Bu spektrumda reaktif inflamatuvar değişikliklerden metaplastik epiteliyal değişikliklere, şüpheli stromal özelliklerin eşlik ettiği sellüler ve sitolojik atipi ile karakterli neoplastik lezyonlardan müsinöz kist içeriğinin eşlik ettiği glandüler ve skuamöz hücre popülasyonunun birarada izlendiği düşük sitolojik atipili sellüler içeriğe sahip lezyonlara ve belirgin sitolojik atipi gösteren ancak sellüleritesi spesifik tanı için yeterli görülmeyen neoplastik lezyonlara (lenfoid neoplazmlar dahil) kadar spektrum değişebilmektedir. Literatürde de bu kategoride değerlendirilmiş çeşitli lezyonlara rastlanabilmektedir. Bu özellik sitopatolog, klinisyen/cerrah ve hasta açısından ciddi sıkıntılar yaratabilecek bir durumdur. Reaktif/inflamatuvar/metaplastik lezyonlarda ve benign neoplazmlarda radikal cerrahi ile karşılaşma riski söz konusu olabilir. Bazı klinisyen/cerrahların şüpheli olarak belirtilse dahi malignite ifadesini cerrahi endikasyon için yeterli görmesi aşırı cerrahi tedavi komplikasyonlarına yol açabilir. Bu nedenle bu kategorinin çok dikkatli kullanılması önemlidir. Gaikwad ve ark'nın serisinde adenoid kistik karsinoma açısından şüpheli olarak ifade edilen, globoid ve fibriler matriksin karışımı ile

nükleus/sitoplazma oranı yüksek, büyük nükleuslu atipik özellikler gösteren neoplastik hücrelerden oluşan sellüler yaymalar nedeniyle MŞ kategorisinde 1 olgunun değerlendirildiği bildirilmiştir. Söz konusu olgunun histopatolojisi de adenoid kistik karsinoma ile uyumlu gelmiştir⁵⁷. Felicelli ve ark da mukoeypidermoid karsinoma, yüksek dereceli adenokarsinoma, asinik hücreli karsinoma, adenoid kistik karsinoma, folliküler lenfoma ve epidermoid karsinoma olgularını MŞ kategorisinde değerlendirdiklerini bildirmişlerdir. Benign neoplazm olarak da Warthin tümörü olgusunu MŞ kategorisinde değerlendirdiklerini raporlayan Felicelli ve ark bir kronik sialoadenitis olgusunu da yine MŞ kategorisine atadıklarını raporlamışlardır⁷⁴. İşgör ve ark da MŞ kategorisinde değerlendirdikleri bir WT olgusunda yüksek sellülerite, pleomorfik hücreler ve tümör nekrozunu düşündürten zeminin varlığının söz konusu olguyu MŞ kategorisine atamalarının sebebi olduğunu bildirmişlerdir⁹². Kala ve ark da bazaloid hücreler ile skuamöz hücreler içeren ancak mikzoid ya da hiyalinize bir stromal eleman içermeyen aspirat özelliklerine sahip olgularını MŞ kategorisinde değerlendirdiklerini ancak olgunun histopatolojisinin skuamöz metaplazili pleomorfik adenoma geldiğini bildirmişlerdir⁴¹. MŞ kategorisinin tüm Milan kategorileri içerisindeki payının da genelde düşük olduğu görülmektedir. Gaikwad ve ark nın serisinde MŞ kategorisinde 1 olgu yer almakta olup MŞ kategorisinin oranı %1,3 olarak bildirilmiştir. Literatürde de benzer şekilde %5'in altında MŞ oranları görülmektedir^{41,54,57,76,77,82,86-91,94-96}. Buna karşın daha yüksek oranlar da görülmektedir. Vallonthaiel ve ark MŞ oranlarını %14 olarak bildirmişlerdir⁸². Bizim de Milan Sistemi temelinde MŞ kategorimizin oranı Gaikwad ve ark ile diğer %5'in altında kalan serilerinki gibi düşüktü. MŞ kategorimizde sadece 3 olgu vardı ve MŞ oranımız %1,8 idi. Arşiv tanılarımız temelinde de yine MŞ kategorisinde 3 olgu yer almaktaydı ve oran aynı idi (%1,8). Bu anlamda arşiv tanılarımız temelinde ve Milan Sistemi temelinde oransal bir değişiklik, bu kategoride görülmedi. Hatta arşivimizde yer alan bir reperatif dev hücreli granüloma olgusunu MŞ kategorisinde değerlendirmiştik. Bu değerlendirmemiz, Milan Sistemi temelinde de aynı şekilde ortaya çıktı. Bu inflamatuvar reaktif süreçte dev hücreler ve diğer mononükleer hücrelerde gördüğümüz nükleer değişiklikleri şüpheli bir malign neoplastik lezyon yönünde yorumlamıştık. Olgunun cerrahisi basit eksizyon olduğu için ciddi bir durum ile klinik olarak karşılaşılmadı. Bu örnekten de tükürük bezi kitle lezyonlarında sitoloji, radyoloji ve klinik bulguların her koşulda birlikte ele alınarak cerrahi süreçlere karar verilmesinin önemini bir kez daha görmüş olduk. Arşiv tanılarımızda MŞ kategorisinde bir malign miks tümör olgusu ile bir ektranodal marjinal zon lenfoma olgusunu değerlendirmiş iken Milan Sistemi ile yapılan değerlendirmede iki sınıflandırılmayan malign tükürük bezi neoplazmı olgusunu MŞ kategorisinde

değerlendirmiştik. MŞ kategorisinde ROM değerinin %60'ın üzerinde olması önerilmektedir⁸⁵. Literatürde de %66,6-%100 arası değerler görülmektedir 41,51,54,57,76,82,86,87,89,90,94,95. Bizim MŞ kategorimizdeki ROM değerimiz de %66,6 idi.

Milan Sistemi'ne göre Malign Neoplazi (MN) kategorisi sitolojik yaymalarda maligniteden şüphe duyulmayacak şekilde kesin atipi kriterlerinin, yeterli sellülerite ile birlikte mevcut olduğu olgularda kullanılmaktadır. Bu kategoriye dâhil olan olgularda malignitenin düşük dereceli ya da yüksek dereceli olup olmadığının tayinine yönelik ilave bir çabanın daha harcanması uygulanacak cerrahinin yaygınlığı, major sinir trunkusları ve lenf düğümü diseksiyonunun rezeksiyona dâhil edilmesi açısından önemlidir⁸⁵. Ayrıca mümkünse tümör tipinin de verilmeye çalışılması önerilmektedir². Bu kategoride yanlış pozitif olguların yer alması dramatik sonuçlara yol açabilmesi açısından çok riskli bir durumdur. Bu nedenle ROM değerinin Milan Sistemi tarafından %90'ın üzerinde olması önerilmektedir⁸⁵. Literatürde ROM değerleri %87,5-%100 arasında değişmekteydi. Bizim MN kategorimizde de ROM değeri %100 olup literatürün çoğunluğu ile benzerdi. Literatürdeki serilerde MN kategorisi oranı olgu serilerinin özelliklerine bağlı olarak değişebilir. Gaikwad ve ark'nın serisinde MN kategorisinin oranı %13,9, Felicelli ve ark'nınki %13,4 iken Kala ve ark'nın oranı ise %23,3 idi^{41,57,74}. Bizim MN kategorimizin oranı %5,9 ile daha düşük kalmaktaydı. Bunun bir sebebini AUS kategorimizin ROM değerinin önerilenden (%20) daha yüksek çıkması (%33,3) ile açıklayabiliriz. Felicelli ve ark ile Kala ve ark'nın MN kategorisinde değerlendirdikleri yanlış pozitif olguları sırasıyla histopatolojileri onkositozis ve pleomorfik adenoma gelen olgulardı. Felicelli ve ark histopatolojisi onkositozis gelen olguda sitolojik değerlendirmede nükleer membran düzensizliği, yüksek nükleus/sitoplazma oranı ve mitotik figürler görmeleri nedeniyle olguyu MN kategorisinde değerlendirdiklerini açıklarken Kala ve ark ise histopatolojisi pleomorfik adenoma gelen olgunun aspirasyon yaymalarında zeminde mikzoid materyal içinde yüksek nükleus/sitoplazma oranına sahip atipik morfolojide hücreler görmeleri nedeniyle mukoepidermoid karsinoma yönünde değerlendirmiş olduklarını açıkladılar^{41,74}. Viswanathan ve ark da MN kategorisinde değerlendirdikleri 1 KSA, 1 PA ve 1 WT olgularının bulunduğunu bildirdiler⁷⁶. Bizim serimizde hem arşiv tanılarımız esas alındığında hem de Milan Sistemi'ne göre tekrar yapılan değerlendirmede MN kategorimizde yanlış pozitif olgumuz yoktu.

Milan Sistemi'nin diagnostik doğruluğun göstergelerinden biri olan ROM yanında RON değerleri de her bir kategoride hesaplanmaktadır. Milan Sistemi RON değerlerini geleneksel olarak kullanmamasına ve her bir kategori için önerdiği değerler olmamasına

rağmen tanısal doğruluğu değerlendirmede, özellikle klinisyenlere rehber olabilecek bir parametre olarak bazı serilerde RON değerleri verilmektedir. Son dönem yayınlarda Warthin tümörü gibi bazı benign tükürük bezi neoplazmlarının klinik takip altında tutularak medikal olarak tedavi edilebilecekleri ileri sürüldüğünden RON değerlerinin de faydalı parametreler olacağı görülmektedir^{103,104}. Literatürde RON değerlerini de analiz eden serilerde her bir Milan kategorisindeki RON değerleri ND, NN, AUS, SUMP, MŞ ve MN kategorileri için sırasıyla %44-%100, %0-%46,7, %33-%100, %90,9-%100%, %89-%100, %92,72-%100 arasında değişirken BN kategorisi %100 olarak bildirildi^{74,76,83,105-110}. Bizim serimizde de hem arşiv tanılarımız temelinde hem de Milan Sistemi'ne göre tekrar yapılan değerlendirmede RON değerlerimiz MŞ kategorisi hariç literatürde bildirilen değer aralıkları içerisinde idi. Ancak arşiv tanılarımızda NN kategorisindeki RON değerimiz %47,8 ile önerilen değere göre bir miktar yüksekti. MŞ kategorimizdeki RON değerimiz %66,6 ile literatürdeki oranlardan belirgin derecede düşüktü. Bunun nedeni MŞ kategorimizde sadece 3 olgu yer alması ve bu olgulardan birinin de histopatolojisinin reperatif dev hücreli granüloma gelmesi idi. Tahmin edileceği üzere MN, MŞ, SUMP, BN ve AUS kategorilerinde RON değerlerinin %100 ya da buna mümkün olduğunca yakın olması beklenir. Bu kategorilerde daha düşük oranlarla karşılaşılmaması yanlış pozitif olguların varlığına işaret edecektir. Aynı şekilde NN kategorisinin de %0 ya da mümkün olduğunca bu değere yakın olması gerekmektedir. Arşiv tanılarımız ile Milan Sistemi temelli değerlendirmemizdeki RON oranlarımızda NN kategorisinde belirgin düzelme (%47,8'e karşın %8,3) görülürken AUS kategorisinde de bir düzelme (%50'ye karşın %77,8) görülmekteydi. ND kategorisinde de bir düzelme söz konusuydu. Arşiv tanılarımız içinde ND kategorisinde %63 olan RON değerimizin Milan Sistemi ile yapılan değerlendirmede %50'ye gerilemesi neoplazmlar için tanısal nitelikteki ya da şüpheli bulgular taşıyan %20'lik bir olgunun biyopsi tekrarı, klinik takip, basit eksizyon ya da daha geniş bir cerrahi açısından endikasyon doğurabilecek diğer kategorilere taşınmış olduğu anlamına gelmektedir. Şüphesiz bu kategorideki oransal değişim, sadece değerlendirmede kullanılan sisteme/algoritmaya değil değerlendirmeyi yapan uzmanın deneyimine de bağlı bir değişimdir. Literatürde RON ile ilgili detaylı çok fazla çalışma olmamakla birlikte çalışmamızda Milan Sistemi'ne göre kategorilerimizin RON değerlerinin diğer çalışmalarla karşılaştırması Tablo 28'de sunulmuştur.

Tablo 28. Literatürde Bildirilmiş RON Oranları

	ND (%)	NN (%)	AUS (%)	BN (%)	SUMP (%)	MŞ (%)	MN (%)
<i>Savant ve ark.</i> ⁵¹	44.4	0	58.3	100	90.9	100	100
<i>Hafez ve Abussina</i> ⁵³	100	17.6	50.0	97.9	88.9	90	100
<i>Altınboğa ve ark.</i> ⁸³	52.2	21.4	74.0	100	93.3	100	100
<i>Hirata ve ark.</i> ⁸⁴	51.3	0	83.9	100	100	100	100
<i>Bizim çalışmamız</i>	50	8.33	77.7	100	92.8	66.6	100

*ND: Nondiagnostik, NN: Nonneoplastik, AUS: Önemli belirsiz atipi, BN: Benign neoplazi, SUMP: Belirsiz malign potansiyelli tükürük bezi neoplazmi, MŞ: Malignite şüphesi, MN: Malign neoplazi

Tükürük bezi aspirasyon yaymalarında sitolojik değerlendirmenin başlıca amacı cerrahiye aday olguları doğru biçimde saptamak olup öncelikle neoplazmları nonneoplastik lezyonlardan ayırmak, sonra benign neoplazmlar ile malign neoplazmların ayırımını yaparak malign neoplazmlarda mümkün olduğunca düşük derecelileri yüksek derecelilerden ayırt etmektir. Aspirasyon sitolojisinde bu hedeflere ne kadar ulaşılabildiğini gösteren parametreler mevcut olup literatürdeki serilerde bu parametreler temelinde detaylı analizler ve karşılaştırmalar yapılmaktadır. Bu parametreler sensitivite (duyarlılık), spesifite (özgüllük), pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD) ve tanısal doğruluk oranlarıdır. Bu parametrelerin analizi ile uygulanan sitolojik değerlendirmenin kalitesinin ölçülmesi ve karşılaştırılması mümkün olmaktadır. Literatürde sensitivite ve spesifite, sırasıyla %70-%96,8 ve %73-%100 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir^{41,54,57,83,86-89,94}. Sensitivite (duyarlılık) ile hasta olan olguların (burada neoplazmlı olgular) yakalanması kabiliyeti ölçülmekte olup 2017 sonrası yayımlanmış makaleler içinde Chen ve ark'nın serisinde %70,4 ile en düşük oran dikkatimizi çekti⁵⁴. Belli bir aralıkta oranların değişmesi, aspirasyon kalitesi, olgu serisinin özellikleri, neoplazmların karakteristikleri ve sitolojik değerlendirmeyi yapan uzmanın yetkinliğine bağlıdır. Spesifite (özgüllük) ile ise neoplazm olmayan bireylerin ayırt edilmesi yeteneği ölçülmektedir. Bu oranın da literatürde genişçe sayılabilecek bir aralıkta değiştiğini gördük. Bizim çalışmamızda arşiv tanılarımız temel alındığında sensitivite oranımızın %92,5, spesifite değerimizin ise %87,2 olduğunu saptadık. Hem sensitivite hem de spesifite oranlarımız literatürde bildirilen değer aralıklarının içinde kalmaktadır. Milan Sistemi temel alınarak yapılan değerlendirme sonucuna göre ise sensitivitemiz %99,3'e yükselirken, spesifite oranımızın daha da düştüğünü (%81) gördük. Literatürdeki serilerde

genelde spesifite oranlarının sensitivite oranlarından daha yüksek olduğu görülürken çalışmamızda tersi durum söz konusu idi. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde Altınboğa ve ark ile Mishra ve ark'nın spesifite oranları da sensitive oranlarına göre daha düşük idi^{83,88}. Çalışmamızda Milan Sistemi ile olguların yeniden değerlendirilmesi ile spesifite oranımızın daha da düşmesinin nedeni olarak (%87,2'ye karşı %81) AUS ve SUMP kategorilerinin daha yoğun bir şekilde devreye girmesi ve özellikle ilk değerlendirmede ND kategorisinden bu iki kategoriye olguların dağılımı ve bu olguların bir kısmının histopatolojilerinin (özellikle AUS kategorisindekilerin) nonneoplastik lezyon ile uyumlu gelmesi spesifite oranındaki düşüklükten sorumludur. Altınboğa ve ark da kendi serilerinde orta düzeyde değerlendirdikleri spesifite oranları (%73,3) için benzer bir yaklaşımla aynı hücre kökenli değişken mimari patern ve sitomorfolojik heterojenite ile karakterli çok sayıda neoplastik ve nonneoplastik tükürük bezi lezyonunun spesifite oranlarının daha düşük kalmasından sorumlu olabileceğini ileri sürmüşlerdir⁸³. Bu sebeplerden dolayı sensitivite ve spesifite oranlarının daha sağlıklı ve gerçeğe yakın hesaplanabilmesi amacıyla son zamanlarda AUS ve SUMP kategorilerinin hesaplama dışı tutulduğu makaleler de görülmektedir. Wiswanathan ve ark'nın çalışmasında sensitivite ve spesifite oranlarının her ikisinin de %84 olduğu analizlerinde AUS ve SUMP kategorileri analiz dışı tutulduğunda sensitivite %79'a inerken spesifitenin %98'e çıktığı bildirildi⁷⁶. Altınboğa ve ark'nın da maligniteyi temel alarak sadece AUS kategorisini analiz dışı tutarak yaptıkları hesaplamalarda aynı şekilde sensitivitenin düştüğünü (%88,2'den %70,6'ya), spesifitenin ise yükseldiğini (%80,1'den %95'e) bildirdiler⁸³. Biz de çalışmamızda hem tüm neoplazmları hem de sadece malign neoplazmları temel alarak, ayrıca AUS ve SUMP kategorilerini hem dâhil ederek ve hem de analiz dışı bırakarak yaptığımız sensitivite ve spesifite analizlerimizde benzer sonuçlarla karşılaştık. Milan Sistemi temelli analizde AUS ve SUMP analizden çıkartılınca sensitivite %99,3'den %98,9'a gerilerken spesifite %81'den %92,3'e çıktı. Sadece malign neoplazmlar dikkate alındığında ise sensitivite ve spesifite aynı sırayla %87,5'den %77,3'e ve %94,4'den %98,8'e değişti. Buradan da görülmektedir ki AUS ve SUMP kategorilerinin analizlere dâhil edilip edilmemesine göre sensitivite ve spesifitede ciddi değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Altınboğa ve ark literatürdeki çoğu makalede analizlere bu kategorilerin dâhil edilip edilmediğinin anlaşılmadığını belirtilmekte, Milan Sistemi'nin, sensitivite ve spesifitenin nasıl hesaplanması gerektiği konusunda kesin ve net açıklamalarına ihtiyaç bulunduğunu ileri sürmektedirler⁸³.

PPD ve NPD ler de tanı testlerinin etkinliğini ölçmede kullanılan diğer parametrelerdir. PPD, bir testin hastalıklı olarak bulunduğu bireyler içerisindeki gerçekten

hastalıklı olanların oranıdır. NPD ise testin sağlıklı bulduğu kişiler içindeki gerçekten sağlıklı olanların oranıdır. Bizim serimizdeki PPD ve NPD değerlerimize baktığımızda (Tablo 22) arşiv tanılarımız temelinde ve Milan Sistemi temelinde PPD'nin AUS ve SUMP kategorileri dâhil edildiğinde ya da hariç tutulduğunda bile %94,4 ile %98,9 arasında değiştiğini gördük. NPD oranlarımız ise arşiv tanılarımız temel alındığında daha düşük (%75,5 ve AUS/SUMP hariç; %59,3) kalmaktaydı. Milan Sistemi temelindeki analizimizde ise NPD oranlarımız yükselmekteydi (aynı sırayla; %97,1 ve %92,3). Buradan Milan Sistemi temelinde tekrar gerçekleştirdiğimiz tükürük bezi aspirasyon sitolojisi değerlendirmelerimizin NPD'lerimizde belirgin düzelmeye yol açtığını görüyoruz. Milan sistemi temelli PPD ve NPD oranlarımızın literatürde bildirilmiş PPD ve NPD değerleri ile genelde yakın olduğu görülmektedir^{41,54,57,86,88,89,94}. Altınboğa ve ark'nın çalışmasında bildirilen PPD, literatürde bildirilen oranlarla uyumlu iken NPD (%78,6) daha düşük kalmaktaydı. Katta ve ark'nın çalışmasında ise PPD daha düşük izlenirken (%84,6) NPD (%91,5) diğer bildirilen oranlarla uyumlu idi. Bu değerlerdeki farklılıklar olgu serilerinin özelliklerine, sitolojik değerlendirmeyi yapan/yapanların deneyimine, aspirasyonun kalitesi gibi faktörlere bağlı olarak değişiklikler gösterebilir. AUS/SUMP kategorilerinin analizlere dâhil edilmesine bağlı olarak bir miktar da olsa bu değerlerin değişebildiği, hariç tutulmaları durumunda PPD'ler genelde artarken, NPD'lerin azaldığı çalışmamızda dikkati çekmektedir. Sadece malign neoplazmların doğru tanısı temelli analizlerde PPD %81,4 ile %96,2 arasında değişirken NPD %88,1 ile %96,4 arasında değişmekte idi (Tablo 23). PPD oranlarımız arşiv tanı temelli analize göre (%94,6) Milan Sistemi'nde özellikle AUS/SUMP analize dâhil edilmişken belirgin bir düşüş (%81,4) gösterdi. Benzer, hatta çok daha düşük bir PPD değeri (%51,7), Altınboğa ve ark'nın çalışmasındaki AUS analize dâhil iken görülmektedir⁸³. Bu sonuçlar AUS/SUMP kategorilerinin her iki çalışmada gereğinden daha fazla kullanıldığına işaret eder niteliktedir. AUS/SUMP kategorileri analizden çıkartılınca bizim PPD oranımız %94,4'e, Altınboğa ve ark'nınki ise yalnızca AUS analizden çıkarılınca %77,4'e yükselmektedir. NPD oranlarının da AUS ve SUMP kategorilerinin analizden çıkartılması durumunda, neoplazi temelli analizde görüldüğü gibi bir miktar azaldığı dikkati çekti (Tablo 23). Benzer azalma, Altınboğa ve ark'nın çalışmasında da izlenmektedir⁸³.

Milan Sistemi tanısal doğruluğu da analiz edilen parametrelerden olup literatürde %80 ile %96,9 arasında değişen değerlerler bildirilmiştir^{54,57,83,86,87,89,94}. Tanısal doğruluk (diagnostic accuracy), bir testin hastalığın hem varlığı hem de yokluğunu saptama yeteneğidir. Çalışmamızda tanısal doğruluğumuzu hem arşiv tanılarımız temelinde hem de Milan sistemi

temelinde ayrı ayrı analiz ettiğimizde, Milan Sistemi temelli analizde daha yüksek olduğunu saptadık (%91,4'e karşın %95). AUS/SUMP kategorilerini hariç tuttuğumuzda ise Milan sistemi ile %98 gibi yüksek bir değer elde ettik. Sadece malign neoplazmları hedeflediğimizde tanısal doğruluğumuz Milan Sistemi ile yine daha yüksek bir değere ulaştı (%91,9'a karşın %92,9). AUS/SUMP kategorisini hariç tuttuğumuzda ise Milan Sistemi ile %94,3 değerini elde ettik. Altınboğa ve ark nın çalışmasında sadece malign neoplazmların hedeflendiği analizde AUS kategorisinin analizden çıkartılması ile tanısal doğruluğun %81,7'den %90,2'ye yükseldiği bildirilmiştir⁸³. Bizim çalışmamızda AUS/SUMP kategorilerinin çıkartılması ile görülen yükselme her iki analizde (neoplazm ve sadece malign neoplazmların hedeflendiği analizler) de görece daha sınırlı bir yükselme idi. Bu sonuçlardan anlaşılmaktadır ki ara/atipik kategoriler olan AUS ve SUMP kategorileri analizden çıkartılınca sensitivite, NPD düşmekte, spesifite, PPD ve tanısal doğruluk artmaktadır (Tablo 22 ve Tablo 23). Bu iki kategoride kriterlerin daha net tanımlanması, bunun dışında aspirasyon kalitesi ve sitoloji değerlendirme deneyiminin geliştirilmesi ile bu iki kategoriye daha az başvurulması tükürük bezi aspirasyon sitolojisinin kalitesini değerlendirme parametrelerinin daha da düzelmesine yol açacağı görülmektedir. Çalışmamızda Milan Sistemi'nin tanısal doğruluk, sensitivite, spesifite, PPD ve NPD değerlerinin literatürdeki çalışmalarla karşılaştırması Tablo 29 ve Tablo 30'da sunulmuştur.

Tablo 29. Neoplazmları neoplastik olmayan lezyonlardan ayırt etmede Milan Sistemi temelli çalışmaların tanısal doğruluk, sensitivite, spesifite, PPD ve NPD oranları

	Tanısal Doğruluk (%)	Sensitivite (%)	Sensitivite (AUS/SUMP hariç) (%)	Spesifite (%)	Spesifite (AUS/SUMP hariç) (%)	PPD (%)	NPD (%)
<i>Vallonthaiel ve ark.</i> ⁸²	-	96	-	69	-	96	69
<i>Altınboğa ve ark.</i> ⁸³	92	95.8	-	73.3	-	94.5	78.6
<i>Hirata ve ark.</i> ⁸⁴	85	84	100 (AUS hariç)	100	100 (AUS hariç)	100 (AUS hariç)	100 (AUS hariç)
<i>Bizim çalışmamız (Milan Sistemi Temelinde)</i>	95	99,3	98,9	81	92,3	94,4	97,1

*NPD: Negatif prediktif değer, PPD: Pozitif prediktif değer, AUS: Önemi belirsiz atipi, SUMP: Belirsiz malign potansiyelli tükürük bezi neoplazmı

Tablo 30. Malign neoplazmları diğer lezyonlardan ayırt etmede Milan Sistemi temelli çalışmaların tanısal doğruluk, sensitivite, spesifite, PPD ve NPD oranları

	Tanısal Doğruluk (%)	Sensitivite (%)	Sensitivite (AUS/ SUMP hariç) (%)	Spesifite (%)	Spesifite (AUS/SUMP hariç) (%)	PPD (%)	NPD (%)
<i>Wu ve ark.</i> ³⁹	-	91	89	86	99	73	96
<i>Kala ve ark.</i> ⁴¹	-	83.3	-	98.3	-	95.7	92.8
<i>Chen ve ark.</i> ⁵⁴	80.8	70.4	-	99.2	-	90.5	96.7
<i>Gaikwad ve ark.</i> ⁵⁷	94.1	75	-	100	-	100	92.8
<i>Vallonthaiel ve ark.</i> ⁸²	-	84	-	96	-	92	89
<i>Altınboğa ve ark.</i> ⁸³	81,7	88.2	70,6 (AUS hariç)	80.1	95 (AUS hariç)	51.7	96.6
<i>Hirata ve ark.</i> ⁸⁴	92	65	100	99	99	96 (AUS/SUMP hariç)	100 (AUS/SUMP hariç)
<i>Pujani ve ark.</i> ⁸⁶	96.9	81.8	-	100	-	100	96.4
<i>Katta ve ark.</i> ⁸⁷	90	73.3	-	95.5	-	84.6	91.4
<i>Mishra ve ark.</i> ⁸⁸	-	96.84	-	80.95	-	95.83	85
<i>Karuna ve ark.</i> ⁸⁹	94.54	85	-	98.14	-	94.44	94.64
<i>Rohilla ve ark.</i> ⁹⁴	91.4	79.4	-	98.3	-	96.4	89.2
<i>Bizim çalışmamız (Milan Sistemi Temelinde)</i>	92,9	87,5	77,3	94,4	98,8	81,4	96,4

*NPD: Negatif prediktif değer, PPD: Pozitif prediktif değer, AUS: Önemli belirsiz atipi, SUMP: Belirsiz malign potansiyelli tükürük bezi neoplazmı

Literatür verileri ve çalışmamızın sonuçlarından Milan Sistemi ile tükürük bezi sitolojisi değerlendirme kalitesinde önemli bir düzelme olduğu anlaşılmaktadır. Sonuçlarımızdan dikkatimizi çeken önemli bir nokta değerlendirmeyi yapanın deneyiminin en önemli faktör olduğudur. Çalışmamızda arşiv tanılarımız içinde özellikle nondiagnostik kategorisinin suistimal derecesinde yanlış kullanıldığını gördük. Bu kategori, bazı olgularda bir çeşit lezyonun doğasını raporlama sorumluluğunu hafifletme amacıyla kullanılmış gibi dikkatimizi çekmekteydi. Nitekim ND kategorisinde değerlendirilmiş 20 olgu tekrar değerlendirmemizde başka kategorilere, özellikle de AUS kategorisine (14 olgu AUS, 5 olgu BN ve 1 olgu NN) atandı. Bu sefer de AUS kategorisinde aşırı kullanım ile karşılaştık.

Çalışmamızın sonuçlarına göre Milan Sistemi ile tükürük bezi sitolojisi raporlamasında standardizasyonun sağlanabilir olduğu görülmekte özellikle benign neoplastik ve non-neoplastik kategorilerde bu standardizasyonun daha net ortaya çıktığı anlaşılmaktadır.

Tükürük bezi sitopatolojisi deneyiminin artması ile Milan Sistemi'nin tanısal geçerliliğinin daha da artacağı anlaşılmaktadır. Çalışmamız 20 yıllık arşiv materyalinde gerçekleştirilmiş olup bu süre içerisinde farklı uzmanların raporladığı arşivlenmiş olgular üzerinde analizler yapılmıştır. Aynı uzmanın dahi 20 yıllık süreç içerisinde deneyimi ve yaklaşımı değişeceğinden analizlerimiz bu anlamda gözlemciler arası ve gözlemciler içi açısından standardizasyondan uzaktır. Sonuçlarımızdan da görüldüğü üzere arşiv sitolojik tanılarımızda ND kategorisinin son derece kötü kullanıldığı, ROM oranlarının birçok kategoride önerilen değerlerin dışında olduğu, yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik oranlarının son derece yüksek kaldığı dikkati çekmektedir. Çalışma kapsamında Milan Sistemi'ne göre revizyon tüm sayılan parametrelerde, bazıları için önerilen eşik değerlerin üstünde kalsa da düzelmeye yol açtığı görülmektedir. Bu düzelmede, yirminci yılda değerlendirmeyi yapan uzmanın bu süre içerisinde deneyimindeki artış da önemlidir. Sitopatolojik değerlendirmenin tanısal geçerliliği cerrahi uygulanan olguların sayısı ile de ilgilidir. Sitoloji-histoloji korelasyonu cerrahi eksizyon uygulanmış olgularda mümkün olup cerrahi endikasyon doğurmayan nonneoplastik kategoride, hastayı cerrahiye klinikoradyolojik bulgular sevk etmektedir. Benzer durum nondiagnostik kategori için de söz konusudur. Bu nedenle bu iki kategoride ROM ve RON oranlarının daha yüksek çıkması ve önerilen eşik değerlerin yüksek olması cerrahi eksizyon yapılan olgular üzerinden analizlerin yapılmasına bağlıdır. Bu kategorilerde cerrahi takip dışında klinikoradyolojik takip sonuçları ile analizlerin yapılması daha gerçeğe yakın ROM ve RON değerleri sağlayacaktır.

7. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen 170 olgunun 81'i (%47,6) erkek, 89'u (%52,4) kadın idi.
2. Erkek/kadın oranı 0,9 idi.
3. Serimizin ortalama yaşı 52,21 ($\pm 17,7$) ve yaş aralığı 10-87 arasındaydı.
4. Erkek olgularımızın ortalama yaşı 54,2 ($\pm 15,4$) iken kadın olgularımızın 50,4 ($\pm 19,5$) idi.
5. Olguların %58,2'si 26-60 yaş arası, %32,4'ü 60 yaş üzeri ve %9,4'ü 25 yaş ve altı grupta idi.
6. Olguların %74,1' i parotis, %24,7' si submandibular gland ve %1,2'si minor tükürük glandı lokasyonluydu.
7. Arşiv sitolojik tanı kategorilerimizin dağılımı; ND %27,1, NN %13,5, ŞA/AUS %1,2, BN %50, SBN/SUMP %0,6, MŞ %1,8 ve MN %5,9.
8. Milan Sistemi'ne göre sitolojik tanılarımızın dağılımı; ND %17,6, NN %7,1, AUS %15,9, BN %43,5, SUMP %8,2, MŞ %1,8 ve MN %5,9.
9. Histopatolojik tanı kategorilerine göre olgularımızın dağılımı; BN 101 olgu (%59,4), MN 35 olgu (%20,6), NN 32 olgu (%18,8) ve NTB 2 olgu (%1,2) şeklindeydi.
10. Tükürük bezlerinin NN, BN ve MN için hafif kadın baskınlığı görüldü;
 - a. NN için E/K; 0,8,
 - b. BN için E/K; 0,9,
 - c. MN için E/K; 0,9.
11. Arşiv sitolojik tanılarımıza göre ilk 3 kategori sırasıyla BN 85 olgu (%50), ND 46 olgu (27,1) ve NN 23 olgu (%13,5) idi.
12. Milan Sistemi'ne göre ilk 3 kategori sırasıyla BN 74 olgu (%43,5), ND 30 olgu (%17,6) ve AUS 27 olgu (%15,9) idi.
13. Histopatolojik benign neoplazmlarımızın ilk 3 kategorisi sırasıyla PA 67 olgu (%66,3), WT 26 olgu (%25,7) ve onkositoma 2 olgu (%1,9) idi.
14. Histopatolojik malign neoplazmlarımızın ilk 3 kategorisi sırasıyla, metMN 9 olgu (%25,7), SMTBN 6 olgu (%17,1), MMT 4 olgu (%11,4), AKK 4 olgu (%11,4) ve LMN 4 olgu (%11,4) idi.
15. Histopatolojik NN lezyonlarımızın ilk 3 kategorisi sırasıyla KSA 10 olgu (%29,4), LEK 5 olgu (%14,7) ve GSA 5 olgu (%14,7) idi.

16. Parotis glandlarında BN ve MN büyük kısmı toplanırken (sırasıyla %83 ve %71,4'ü) submandibular glandlarda NN lezyonların oranında anlamlı olacak şekilde artış dikkati çekti ($\chi^2=11,039$, $p<0,05$).
17. Milan Sistemi tanı kategorileri içinde MN kategorisindeki olguların ortalama yaşı (67,2) diğer kategorilerden anlamlı olacak şekilde daha yüksek idi ($p<0,005$).
18. Histopatolojik MN kategorisindeki olguların ortalama yaşı (67,8), NN ve BN kategorilerindeki olguların ortalama yaşlarından (sırasıyla 47,4 ve 48,1) anlamlı olacak şekilde daha yüksek idi ($p<0,001$).
19. Milan Sistemi tanı kategorilerimiz kategorize yaş ile anlamlı korelasyon gösterdi. MN ve MŞ kategorilerindeki olguların sırasıyla %70 ve %66,7'si 61 yaş ve üzeri grupta idi. Diğer kategorilerde ise olguların en az %50'si 60 yaşın altındaydı ($\chi^2=22,190$, $p<0,05$).
20. Histopatolojik tanı kategorilerimiz kategorize yaş ile anlamlı korelasyon gösterdi. MN kategorisindeki olguların %68,6'sı 61 yaş ve üzerinde iken BN ve NN kategorilerindeki olguların sırasıyla %66,3 ve %65,6'sı 60 yaşın altındaydı ($\chi^2=33,416$, $p<0,001$).
21. Arşiv sitolojik tanılarımız ile histopatolojik tanılarımız arasında istatistiksel anlamlı korelasyon görüldü ($\chi^2=103,972$, $p<0,001$). Kontenjans katsayısı 0,616 olarak hesaplandı.
22. Kategorize edilmiş arşiv sitolojik tanılarımız ile histopatolojik tanılarımız arasında istatistiksel anlamlı korelasyon görüldü ($\chi^2=87,369$, $p<0,001$). Kontenjans katsayısı 0,648 olarak hesaplandı.
23. Kategorize edilmiş Milan Sistemi tanılarımız ile histopatolojik tanılarımız arasında istatistiksel anlamlı korelasyon görüldü ($\chi^2=144,722$, $p<0,001$). Kontenjans katsayısı 0,686 olarak hesaplandı.
24. Milan Sistemi tanılarımız ile histopatolojik tanılarımız arasında istatistiksel anlamlı korelasyon görüldü ($\chi^2=151,313$, $p<0,001$). Kontenjans katsayısı 0,771 olarak hesaplandı.
25. Milan Sistemi'ne göre sitolojik tanılarımız ile histopatolojik tanılarımız arasındaki anlamlı ilişkinin daha da kuvvetlendiğini gördük.
26. Arşiv sitolojik tanılarımızı, Milan sistemi'ne göre sitolojik tanılarımız ile karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı korelasyon saptadık. ($\chi^2=268,056$, $p<0,001$). Kontenjans katsayısı 0,782 olarak hesaplandı.

27. Arşiv sitolojik tanı kategorilerimizin ROM oranları şöyleydi; ND %17,4, NN %17,4, ŞA/AUS %50, BN %10,6, SBN/SUMP %100, MŞ %66,7 ve MN %100.
28. Arşiv sitolojik tanı kategorilerimizin RON oranları şöyleydi; ND %63, NN %47,8, AUS %50, BN %96,4, SUMP %100, MŞ %66,7 ve MN %100.
29. Milan Sistemi'ne göre sitolojik tanı kategorilerimizin ROM oranları şöyleydi; ND %13,3, NN %8,3, AUS %33,3, BN %5,4, SUMP %35,7, MŞ %66,7 ve MN %100.
30. Milan Sistemi'ne göre sitolojik tanı kategorilerimizin RON oranları şöyleydi; ND %50, NN %8,3, AUS %77,8, BN %100, SUMP %92,9, MŞ %66,7 ve MN %100.
31. Arşiv sitolojik tanılarımızın sensitivite oranı %92,5 iken AUS/SUMP hariç %90,5 idi.
32. Arşiv sitolojik tanılarımızın spesifite oranı %87,2 iken AUS/SUMP hariç %80 idi.
33. Arşiv sitolojik tanılarımızın PPD %96,5 iken AUS/SUMP hariç %96,3 idi.
34. Arşiv sitolojik tanılarımızın NPD %75,5 iken AUS/SUMP hariç %59,3 idi.
35. Arşiv sitolojik tanılarımızın tanısal doğruluk oranı %91,4 iken AUS/SUMP hariç %89 idi.
36. Milan Sistemi'ne göre sensitivite oranımız %99,3 iken AUS/SUMP hariç %98,9 idi.
37. Milan Sistemi'ne göre spesifite oranımız %81 iken AUS/SUMP hariç %92,3 idi.
38. Milan Sistemi'ne göre PPD %94,4 iken AUS/SUMP hariç %98,9 idi.
39. Milan Sistemi'ne göre NPD %97,1 iken AUS/SUMP hariç %92,3 idi.
40. Milan Sistemi'ne göre tanısal doğruluk oranımız %95 iken AUS/SUMP hariç %98 idi.
41. Arşiv sitolojik tanılarımızın malignite spesifik sensitivite oranı %72,9 iken AUS/SUMP hariç %65,8 idi.
42. Arşiv sitolojik tanılarımızın malignite spesifik spesifite oranı %98,5 iken AUS/SUMP hariç %99 idi.
43. Arşiv sitolojik tanılarımızın malignite spesifik PPD %94,6 iken AUS/SUMP hariç %96,2 idi.
44. Arşiv sitolojik tanılarımızın malignite spesifik NPD %91,2 iken AUS/SUMP hariç %88,1 idi.
45. Arşiv sitolojik tanılarımızın malignite spesifik tanısal doğruluk oranı %91,9 iken AUS/SUMP hariç %89,6 idi.
46. Milan Sistemi'ne göre malignite spesifik sensitivite oranımız %87,5 iken AUS/SUMP hariç %77,3 idi.
47. Milan Sistemi'ne göre malignite spesifik spesifite oranımız %94,4 iken AUS/SUMP hariç %98,8 idi.

48. Milan Sistemi'ne göre malignite spesifik PPD %81,4 iken AUS/SUMP hariç %94,4 idi.
49. Milan Sistemi'ne göre malignite spesifik NPD %96,4 iken AUS/SUMP hariç %94,3 idi.
50. Milan Sistemi'ne göre malignite spesifik tanısal doğruluk oranımız %92,9 iken AUS/SUMP hariç %94,3 idi.
51. Milan Sistemi'ne göre serimizde ND (%17,6) ve AUS (%15,9) kategorilerinin oranlarının, Milan Sistemi'nin önerdiği oranlardan (%10) daha yüksek olduğu görüldü.
52. Milan Sistemi'ne göre serimizde ROM oranlarımız ND, NN, MŞ ve MN kategorilerinde Milan Sistemi'nin önerdiği değerler ile uyumluydu.
53. AUS kategorimizde ROM değeri Milan Sistemi'nin önerdiği değeri aşmaktaydı (%33,3'e karşın %20).
54. BN ve SUMP kategorilerimizin ROM değerleri Milan Sistemi'nin önerdiği değerlerin çok hafif üzerinde idi (sırasıyla %5,4 ve %35,7).
55. Milan Sistemi ile sensitivite, NPD ve TD oranlarımız arşiv sitolojik tanılarına göre artarken spesifite ve PPD değerlerimizin azaldığı görülmüştür.
56. ŞA/AUS ve SBN/SUMP kategorileri analizden çıkartıldığında ise Milan Sistemi ile tüm parametrelerde arşiv sitolojik tanılarına göre yükselme görülmüştür.
57. Malignite hedefli analizlerde de Milan Sistemi ile sensitivite, NPD ve TD oranlarımız arşiv sitolojik tanılarına göre artarken spesifite ve PPD değerlerimizin azaldığı görülmüştür.
58. Malignite hedefli analizlerde ŞA/AUS ve SBN/SUMP kategorileri analizden çıkartıldığında da sensitivite, NPD ve TD oranlarımız arşiv sitolojik tanılarına göre artarken spesifite ve PPD değerlerimizin azaldığı görülmüştür.
59. Literatürde genellikle spesifite oranları sensitivite oranlarından daha yüksek iken bizim çalışmamızda tersi durum söz konusu idi.
60. Milan Sistemi temelindeki spesifite oranımızın arşiv tanılarına göre daha düşük olmasından (%87,2'ye karşı %81) AUS ve SUMP kategorilerinin daha yoğun olarak kullanılması ve bu olguların bir kısmının histopatolojilerinin (özellikle AUS kategorisindekilerin) NN lezyon ile uyumlu gelmesi sorumludur.
61. Arşiv sitolojik tanılarına göre yanlış negatiflik oranımız %8,9 iken yanlış pozitiflik oranımız %3,2 idi.

62. Milan Sistemi'ne göre serimizde yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik oranlarımız aynı, %0,8 idi.
63. Milan Sistemi'nin AUS ve SUMP kategorileri hem yanlış negatiflik hem de yanlış pozitiflik oranlarımızı belirgin derecede azaltmıştır.
64. Tükürük bezi kitle lezyonlarının değerlendirilmesinde Milan Sistemi'nin özellikle belirsiz kategoriler (AUS ve SUMP) dışında sitopatolojik değerlendirme ve tanı terminolojisinde standardizasyon ve klinik öngöründe belirgin düzelme sağladığı saptanmıştır.



KAYNAKÇA

1. Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, Gatta G, McGurk M, Licitra L. Major and minor salivary gland tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;74(2):134-148. doi:10.1016/j.critrevonc.2009.10.004
2. Faquin WC, Rossi ED, Baloch Z, et al. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. doi:10.1007/978-3-319-71285-7
3. Day TA, Deveikis J, Boyd Gillespie M, et al. Salivary Gland Neoplasms. *Curr Treat Options Oncol*. 2004;5:11-26. doi:10.1007/s11864-004-0002-x
4. *Histology for Pathologists* forth edition (Mills., Stacey E. Jonathan W. Pine Jr, ed.).
5. Ariana R. *DIAGNOSTIC PATHOLOGY: HEAD & NECK, SECOND EDITION*. (Sarah J. Connor B, ed.); 2016.
6. Seethala RR. *Head and Neck Pathology*. Vol 10. (Metka Volavsek Faculty of Medicine Institute of Pathology University of Ljubljana Ljubljana S, ed.). Springer reference; 2017. doi:10.1007/978-3-319-28618-1
7. Freling NJM. *Imaging of Salivary Gland Disease*; 2000. doi:10.1016/s0037-198x(00)80028-0
8. El-Naggar AK, Chan JKC, Rubin Grandis J, Takata T, Slootweg PJ, International Agency for Research on Cancer. *WHO Classification of Head and Neck Tumours*.
9. Wilson KF, Meier JD, Daniel Ward P. *Salivary Gland Disorders*. Vol 89.; 2014. www.aafp.org/afp.
10. Bishop JA, Thompson LDR. Sclerosing Polycystic Adenoma. *Surg Pathol Clin*. 2021;14(1):17-24. doi:10.1016/j.path.2020.09.004
11. Smith BC, Ellis GL, Slater LJ, Foss RD. Sclerosing Polycystic Adenosis of Major Salivary Glands. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(2):161-170. doi:10.1097/00000478-199602000-00004
12. Bishop JA, Gagan J, Baumhoer D, et al. Sclerosing Polycystic “Adenosis” of Salivary Glands: A Neoplasm Characterized by PI3K Pathway Alterations More Correctly Named Sclerosing Polycystic Adenoma. *Head Neck Pathol*. 2020;14(3):630-636. doi:10.1007/s12105-019-01088-0
13. Ska'lova', AS, Gnepp DR, Lewis JS, et al. Newly Described Entities in Salivary Gland Pathology.; 2017. www.ajsp.com
14. Ska'lova', AS, Gnepp DR, Simpson RHW, et al. Clonal Nature of Sclerosing Polycystic Adenosis of Salivary Glands Demonstrated by Using the Polymorphism of the Human Androgen Receptor (HUMARA) Locus as a Marker.; 2006.

15. A Volume in the Series Foundations in Diagnostic Pathology. (HEAD AND NECK PATHOLOGY, THIRD EDITION. (Series Editor John R. Goldblum M, ed.); 2019.
16. EDITED BY LEON BARNES. SURGICAL PATHOLOGY OF THE HEAD AND NECK Third Edition.
17. Batsakis JG, Adel El-naggar TK. WARTHIN'S TUMOR. Vol 99.; 1990.
doi:10.1177/000348949009900719
18. Lin HC, Huang SC, Chien CY, Su CY. BASAL CELL ADENOMA OF THE SUBLINGUAL GLAND. doi:10.1177/000348940311201213
19. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck - An update. *Oral Oncol.* 2015;51(7):652-661.
doi:10.1016/j.oraloncology.2015.04.005
20. Nascimento AG, Lucia A, Amaral P, et al. Adenoid Cystic Carcinoma of Salivary Glands A Study of 61 Cases With Clinicopathologic Correlation.
21. Szanto PA, Luna MA, Tortoledo ME, White RA. Histologic Grading of Adenoid Cystic Carcinoma of the Salivary Glands. Vol 54.; 1984.
22. Cavaliere M, De Luca P, Scarpa A, et al. Acinic cell carcinoma of the parotid gland: from pathogenesis to management: a literature review. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2020;277(10):2673-2679. doi:10.1007/s00405-020-05998-6
23. Vander Poorten V, Triantafyllou A, Thompson LDR, et al. Salivary acinic cell carcinoma: reappraisal and update. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2016;273(11):3511-3531. doi:10.1007/s00405-015-3855-7
24. Antony J, Gopalan V, Smith RA, Lam AKY. Carcinoma ex Pleomorphic Adenoma: A Comprehensive Review of Clinical, Pathological and Molecular Data. *Head Neck Pathol.* 2012;6(1):1-9. doi:10.1007/s12105-011-0281-z
25. Gnepp DR. Malignant mixed tumors of the salivary glands: a review. *Pathol Annu.* 1993;28 Pt 1:279-328.
26. Nakaguro M, Tada Y, Faquin WC, Sadow PM, Wirth LJ, Nagao T. Salivary duct carcinoma: Updates in histology, cytology, molecular biology, and treatment. *Cancer Cytopathol.* 2020;128(10):693-703. doi:10.1002/cncy.22288
27. Mimica X, Katabi N, McGill MR, et al. Polymorphous adenocarcinoma of salivary glands. *Oral Oncol.* 2019;95:52-58. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.06.002
28. Speight PM, Barrett W. Salivary Gland Tumours: Diagnostic Challenges and an Update on the Latest WHO Classification.
29. Ettl T, Schwarz-Furlan S, Gosau M, Reichert TE. Salivary gland carcinomas. *Oral Maxillofac Surg.* 2012;16(3):267-283. doi:10.1007/s10006-012-0350-9

30. Skalova A, Sima R, Kaspirkova-Nemcova J, et al. Cribriform Adenocarcinoma of Minor Salivary Gland Origin Principally Affecting the Tongue: Characterization of New Entity.; 2011. www.ajsp.com
31. Batsakis JG. PRIMARY SQUAMOUS CELL CARCINOMAS OF MAJOR SALIVARY GLANDS. Vol 92.; 1983. doi:10.1177/000348948309200123
32. Son E, Panwar A, Mosher CH, Lydiatt D. ASSOCIATED CONTENT Cancers of the Major Salivary Gland. Published online 2018. doi:10.1200/JOP
33. Abbondanzo SL. Extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of the salivary gland. *Ann Diagn Pathol.* 2001;5(4):246-254. doi:10.1053/adpa.2001.26980
34. Clark DP, Faquin WC, Syed Z. Ali MDPCMYSEM. *Salivary Gland Cytopathology.* Springer; 2005. doi:10.1007/978-0-387-76623-2
35. Maxillofacial Surgeon C. Role of Fine Needle Aspiration Cytology in the Management of the Discrete Parotid Lump M McGurk MD FRCS FDSRCS DLO Professor of Oral and Maxillofacial Surgery K Hussain MB BS FRCS. Vol 79.; 1997.
36. 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.* 2018;126(9):756-766. doi:10.1002/cncy.22040
37. Rossi ED, Baloch Z, Pusztaszeri M, Faquin WC. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology (MSRSGC): an ASC-IAC–sponsored system for reporting salivary gland fine-needle aspiration. *J Am Soc Cytopathol.* 2018;7(3):111-118. doi:10.1016/j.jasc.2018.02.002
38. Rossi ED, Faquin WC, Baloch Z, et al. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: Analysis and suggestions of initial survey. *Cancer Cytopathol.* 2017;125(10):757-766. doi:10.1002/cncy.21898
39. Wu HH, Alruwaili 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.* 2019;151(6):613-621. doi:10.1093/ajcp/aqz006
40. Sadullahoglu C, Yildirim HT, Nergiz D, 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):863-868. doi:10.1002/dc.24214
41. 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;36(3):160-164. doi:10.4103/JOC.JOC_165_18

42. 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*. 2010;68(9):2146-2153. doi:10.1016/j.joms.2009.09.064
43. Liu CC, Jethwa AR, Khariwala SS, Johnson J, Shin JJ. Sensitivity, Specificity, and Posttest Probability of Parotid Fine-Needle Aspiration: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. Vol 154. SAGE Publications Inc.; 2016:9-23. doi:10.1177/0194599815607841
44. Hughes JH, Volk EE, Wilbur DC. Pitfalls in Salivary Gland Fine-Needle Aspiration Cytology Lessons From the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Nongynecologic Cytology. Vol 129.; 2005.
45. Griffith CC, Pai RK, Schneider F, et al. Salivary gland tumor fine-needle aspiration cytology: A proposal for a risk stratification classification. *Am J Clin Pathol*. 2015;143(6):839-853. doi:10.1309/AJCPMII6OSD2HSJA
46. 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*. 2017;45(9):820-827. doi:10.1002/dc.23716
47. Rammeh S, Romdhane E, Sassi A, et al. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of head and neck masses. *Diagn Cytopathol*. 2019;47(5):394-399. doi:10.1002/dc.24120
48. 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*. 2011;136(1):45-59. doi:10.1309/AJCPOIE0CZNAT6SQ
49. 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;130(4):303-312. doi:10.1002/cncy.22538
50. Castrodad-Rodríguez CA, Lajara S, Khader SN, 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;129(3):204-213. doi:10.1002/cncy.22361
51. Savant D, Jin C, Chau K, et al. Risk stratification of salivary gland cytology utilizing the Milan system of classification. *Diagn Cytopathol*. 2019;47(3):172-180. doi:10.1002/dc.24063
52. Montezuma D, Canberk S, Aydın O, et al. A comparison study of the reporting systems for salivary gland fine needle aspirations: Are they really different? *Diagn Cytopathol*. 2018;46(10):859-863. doi:10.1002/dc.24037

53. Hafez NH, Abusinna ES. Risk assessment of salivary gland cytological categories of the milan system: A retrospective cytomorphological and immunocytochemical institutional study. *Turk Patoloji Derg.* 2020;36(2):142-153.
doi:10.5146/tjpath.2019.01469
54. 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;47(11):1160-1167. doi:10.1002/dc.24279
55. Alsanie I, Rajab S, Cottom H, et al. Distribution and Frequency of Salivary Gland Tumours: An International Multicenter Study. *Head Neck Pathol.* 2022;16(4):1043-1054. doi:10.1007/s12105-022-01459-0
56. 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.* 2020;37(1):12-17.
doi:10.4103/JOC.JOC_68_18
57. Gaikwad VP, Anupriya C, Naik L. Milan system for reporting salivary gland cytopathology- An experience from Western Indian Population. *J Cytol.* 2020;37(2):93-98. doi:10.4103/JOC.JOC_156_19
58. Hsieh R. Malignant salivary gland tumors: A short review. *Dental, Oral and Maxillofacial Research.* 2021;7(1). doi:10.15761/domr.1000380
59. Sardar M, Ganvir S, Hazarey V. A demographic study of salivary gland tumors. *SRM Journal of Research in Dental Sciences.* 2018;9(2):67.
doi:10.4103/srmjrds.srmjrds_57_17
60. Jones A V., Craig GT, Speight PM, Franklin CD. The range and demographics of salivary gland tumours diagnosed in a UK population. *Oral Oncol.* 2008;44(4):407-417. doi:10.1016/j.oraloncology.2007.05.010
61. Fiorella R, Di Nicola V, Fiorella ML, et al. Major Salivary Gland Diseases. Multicentre Study Patologia Delle Ghiandole Salivari Maggiori: Studio Multicentrico Major Salivary Glands Diseases • Malignant Tumours • Benign Tumours • Treatment • Multicentre Research Study. Vol 25.; 2005.
62. Bradley PJ, McGurk M. Incidence of salivary gland neoplasms in a defined UK population. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2013;51(5):399-403.
doi:10.1016/j.bjoms.2012.10.002
63. Epidemiology and Management of Major Salivary Gland Cancers.; 2016.
www.gov.uk/phe
64. Spiro RH. SALIVARY NEOPLASMS: OVERVIEW OF A 35-YEAR EXPERIENCE WITH 2,807 PATIENTS.

65. Ito FA, Ito K, Vargas PA, de Almeida OP, Lopes MA. Salivary gland tumors in a Brazilian population: A retrospective study of 496 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34(5):533-536. doi:10.1016/j.ijom.2005.02.005
66. Sentani K, Ogawa I, Ozasa K, et al. Characteristics of 5015 salivary gland neoplasms registered in the hiroshima tumor tissue registry over a period of 39 years. *J Clin Med.* 2019;8(5). doi:10.3390/jcm8050566
67. Tian Z, Li L, Wang L, Hu Y, Li J. Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(3):235-242. doi:10.1016/j.ijom.2009.10.016
68. Bello IO, Salo T, Dayan D, et al. Epithelial Salivary Gland Tumors in Two Distant Geographical Locations, Finland (Helsinki and Oulu) and Israel (Tel Aviv): A 10-Year Retrospective Comparative Study of 2,218 Cases. *Head Neck Pathol.* 2012;6(2):224-231. doi:10.1007/s12105-011-0316-5
69. Satko I, Stanko P, Longauerová I. Salivary gland tumours treated in the stomatological clinics in Bratislava. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 2000;28(1):56-61. doi:10.1054/jcms.1999.0092
70. Brad W. Neville Douglas D. Damm Carl M . Allen Jerry E. Bouquot. *Oral and Maxillofacial Pathology.*; 2015.
71. Eversole LR, Waldron CA, El-Mofty SK, Gnepp DR, Louis S. Tumors of the Intraoral Minor Salivary Glands: A Demographic and Histologic Study of 426 Cases. Vol 66.; 1988.
72. Fonseca FP, De Vasconcelos Carvalho M, De Almeida OP, et al. Clinicopathologic analysis of 493 cases of salivary gland tumors in a Southern Brazilian population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(2):230-239. doi:10.1016/j.oooo.2012.04.008
73. Biotechnology B, Asia R. Salivary Glands Tumors: A Single Institution Experience in Saudi Arabia. Vol 9.; 2012.
74. 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;11(5):264-273. doi:10.1016/j.jasc.2022.05.001
75. Mazzola F, Gupta R, Luk PP, Palme C, Clark JR, Low TH (Hubert). The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology—Proposed modifications to improve clinical utility. *Head Neck.* 2019;41(8):2566-2573. doi:10.1002/hed.25732
76. 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.* 2018;126(8):541-551. doi:10.1002/cncy.22016

77. Hollyfield JM, O'Connor SM, Maygarden SJ, et al. Northern Italy in the American South: Assessing interobserver reliability within the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. *Cancer Cytopathol.* 2018;126(6):390-396. doi:10.1002/cncy.21989
78. Lee JLL, Tan HM, Chua DYS, Chung JGK, Nga ME. The Milan system for reporting salivary gland cytology: A retrospective analysis of 1384 cases in a tertiary Southeast Asian institution. *Cancer Cytopathol.* 2020;128(5):348-358. doi:10.1002/cncy.22245
79. 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;48(1):17-29. doi:10.1002/dc.24321
80. 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.* 2020;48(3):183-190. doi:10.1002/dc.24350
81. 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;48(11):1067-1074. doi:10.1002/dc.24478
82. Vallonthaiel AG, Kaushal S, Jangir H, Rajendran HK. Application of the milan system for risk stratification and its comparison with a previous reporting system of parotid gland cytopathology in a tertiary care centre. *Acta Cytol.* 2018;62(5-6):352-359. doi:10.1159/000492051
83. 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.* 2021;49(8):928-937. doi:10.1002/dc.24768
84. Hirata Y, Higuchi K, Tamashiro K, 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):123-131. doi:10.1159/000510990
85. Rossi ED. The Milan System, from Its Introduction to Its Current Adoption in the Diagnosis of Salivary Gland Cytology. *Journal of Molecular Pathology.* 2021;2(2):114-122. doi:10.3390/jmp2020012
86. Pujani M, Chauhan V, Agarwal C, Raychaudhuri S, Singh K. A critical appraisal of the Milan system for reporting salivary gland cytology (MSRSGC) with histological correlation over a 3-year period: Indian scenario. *Diagn Cytopathol.* 2019;47(5):382-388. doi:10.1002/dc.24109

87. Katta R, Residency SB, Prakash Nagar J, Chaganti DP, Chinoutpalli RF, Mandal G. Application of the Milan system of reporting salivary cytopathology-A retrospective cytohistological correlation study. Published online 2019. doi:10.4103/JDRNTRUHS.JDRNTRUHS_52_19
88. Mishra S, Ray S, Sengupta M, Sengupta A. A cytohistological correlation in salivary gland swelling with special reference to the proposed Milan system. *Indian J Pathol Microbiol.* 2019;62(3):379. doi:10.4103/IJPM.IJPM_662_17
89. Karuna V, Gupta P, Rathi M, Grover K, Nigam J, Verma N. Effectuation to Cognize malignancy risk and accuracy of fine needle aspiration cytology in salivary gland using “Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology”: A 2 years retrospective study in academic institution. *Indian J Pathol Microbiol.* 2019;62(1):11. doi:10.4103/IJPM.IJPM_380_18
90. 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;29(4):343-348. doi:10.1111/cyt.12557
91. Maleki Z, Baloch Z, Lu R, et al. Application of the Milan System for Reporting Submandibular Gland Cytopathology: An international, multi-institutional study. *Cancer Cytopathol.* 2019;127(5):306-315. doi:10.1002/cncy.22135
92. 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.* 2021;38(4):203-209. doi:10.4103/JOC.JOC_193_20
93. 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;29(4):335-342. doi:10.1111/cyt.12562
94. Rohilla M, Singh P, Rajwanshi A, 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.* 2017;125(10):767-775. doi:10.1002/cncy.21900
95. Park W, Bae H, Park MH, et al. Risk of high-grade malignancy in parotid gland tumors as classified by the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. *Journal of Oral Pathology and Medicine.* 2019;48(3):222-231. doi:10.1111/jop.12816
96. Garg N, Diwaker P, Pathak P, Aggarwal D, Arora VK. Implementation of the MILAN system for reporting salivary gland cytopathology: Interobserver concordance and cytohistological correlation of discordant cases. *Diagn Cytopathol.* 2019;47(8):769-775. doi:10.1002/dc.24196

97. Wang H, Malik A, Maleki Z, et al. "Atypical" salivary gland fine needle aspiration: Risk of malignancy and interinstitutional variability. *Diagn Cytopathol*. 2017;45(12):1088-1094. doi:10.1002/dc.23826
98. Alruwaili F, Hang JF, Zeng BR, et al. Risk of malignancy in "atypia of undetermined significance" category of salivary gland fine-needle aspiration: A bi-institutional experience. *Diagn Cytopathol*. 2020;48(2):138-143. doi:10.1002/dc.24347
99. Gargano SM, Sebastiano C, Solomides CC, Griffith CC, HooKim K. Cytohistologic correlation of basaloid salivary gland neoplasms: Can cytomorphic classification be used to diagnose and grade these tumors? *Cancer Cytopathol*. 2020;128(2):92-99. doi:10.1002/cncy.22208
100. Hang JF, Alruwaili F, Zeng BR, Lai CR, Wu HH. Subtyping salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential based on cell type demonstrates differential risk of malignancy. *Cancer Cytopathol*. 2018;126(11):924-933. doi:10.1002/cncy.22066
101. Mairembam P, Jay A, Beale T, et al. Salivary gland FNA cytology: Role as a triage tool and an approach to pitfalls in cytomorphology. *Cytopathology*. 2016;27(2):91-96. doi:10.1111/cyt.12232
102. Ahn S, Kim Y, Oh YL. Fine needle aspiration cytology of benign salivary gland tumors with myoepithelial cell participation: An institutional experience of 575 cases. *Acta Cytol*. 2013;57(6):567-574. doi:10.1159/000354958
103. Espinoza S, Felter A, Malinvaud D, et al. Warthin's tumor of parotid gland: Surgery or follow-up? Diagnostic value of a decisional algorithm with functional MRI. *Diagn Interv Imaging*. 2016;97(1):37-43. doi:10.1016/j.diii.2014.11.024
104. Quer M, Hernandez-Prera JC, Silver CE, et al. Current trends and controversies in the management of warthin tumor of the parotid gland†. *Diagnostics*. 2021;11(8). doi:10.3390/diagnostics11081467
105. 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*. 2019;30(1):91-98. doi:10.1111/cyt.12642
106. Kim BY, Hyeon J, Ryu G, et al. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology for high-grade salivary gland tumors. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(7):2380-2387. doi:10.1245/s10434-013-2903-z
107. Pastore A, Borinl M, Malaguttp N, et al. PREOPERATIVE ASSESSMENT OF SALIVARY GLAND NEOPLASMS WITH FINE NEEDLE ASPIRATION CYTOLOGY AND ECHOGRAPHY: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 357 CASES. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26(4):965-971.

108. Postema RJ, Van Velthuisen MLF, Van Den Brekel MWM, Balm AJM, Peterse JL. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of salivary gland lesions in The Netherlands cancer institute. *Head Neck*. 2004;26(5):418-424. doi:10.1002/hed.10393
109. Stewart CJR, Path MRC, Mackenzie K, McGarry GW, Mowat A. Fine-Needle Aspiration Cytology of Salivary Gland: A Review of 341 Cases. Vol 22.; 2000.
110. Orell SR. Diagnostic Difficulties in the Interpretation of Fine Needle Aspirates of Salivary Gland Lesions: The Problem Revisited. Vol 6.; 1995.

