

Karaciğer Kitlelerinin Değerlendirilmesinde Ultrasonografi Eşliğinde Yapılan İnce İğne Aspirasyon Biopsisi: Sitoloji Ve Mikrohistoljinin Tanısal Değeri

Z.Fusun BABA¹, Yeşim SAĞLICAN², Işın PAK³

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı.

² Acıbadem Hastanesi Patoloji Laboratuvarı.

³S.B. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği.

Özet

Ankara Onkoloji Hastanesi'nde Ocak 1992-Temmuz 1996 tarihleri arasında karaciğerinde kitle bulunan 107 olguya tanı amaçlı ultrasonografi (USG) eşliğinde ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) uygulanmış, girişim sırasında elde edilen aspirat içerisindeki küçük doku fragmanları da rutin takibe alınarak her olgu için ayrıca mikrohistoljik preparat elde edilmiştir.Olguların önce sitolojik, daha sonra da mikrohistoljik preparatları incelenmiş, ve iki yöntemin önce ayrı ayrı, sonra da kombine edildiğinde karaciğer kitlelerinin tanısındaki güvenilirliği araştırılmış, spesifik tanı vermedeki başarıları belirlenmiştir. Sitolojik ve mikrohistoljik yöntemler birarada kullanıldıklarında sensitivite, spesifisite, ve genel doğruluk oranlarının % 100'e çıktığı görülmüştür. Sitolojiye mikrohistolji de eklendiğinde bu yöntemin değeri daha da artmaktadır.Yalnızca malign-benign lezyonları ayırmakla kalmayıp uygun klinikopatolojik ve radyolojik korelasyon sağlandığında lezyonun tipini kesin olarak saptayıp hastanın daha ileri tedavi protokolünü belirlemekte ve prognozu hakkında da önemli bilgiler vermektedir.

Anahtar Kelimeler: İnce iğne aspirasyon biopsisi, mikrohistolji, karaciğer kitlesi.

Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Biopsy In The Evaluation Of Liver Masses: Diagnostic Value Of Cytology And Microhistology

Summary

Between January 1992 and July 1996 ,107 patients with liver masses who underwent diagnostical ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in Ankara Oncology Hospital were collected for this study. Besides cytologic preparations, the small tissue fragments that were collected during aspiration biopsy were processed and microhistologic sections were obtained. First cytologic, then microhistologic slides of patients were evaluated and these two diagnostic methods were compared first separately, and then combinedly for their sensitivity, specificity and diagnostic accuracy in the final diagnosis of liver masses. When these two diagnostical methods were combined, the mentioned parameters were found to be 100%. These two methods, when used together, not only specify between malignant and benign lesions, but also state the correct histological diagnosis and thus predict the diagnosis and specify the type of the therapy for patients.

Key Words: Fine needle aspiration biopsy, microhistology, liver masses

GİRİŞ VE AMAÇ:

Karaciğerin perkütan iğne biopsisi 1800'lü yıllardan beri kullanılmaktadır(1). Önceleri kalın ve kesici uçlu iğnelerle kör olarak gerçekleştirilen bu biopsiler son zamanlarda gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin ve ince uçlu iğnelerin kullanıma girmesi ile çok daha yüksek tanısal doğruluk oranlarına sahip olmuştur (1-17). Buna ucuzluğu, her ortamda uygulanabiliyor olması ve çabuk sonuç vermesi de eklenince ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) karaciğer kitlelerinin tanısında

vazgeçilmez, son derece değerli bir tanı yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu çalışmada, Ocak 1992 ve Temmuz 1996 tarihleri arasında Ankara Onkoloji Hastanesi'nde karaciğer kitlesi nedeniyle USG eşliğinde İİAB yapılan 107 olgu tekrar gözden geçirilmiştir. İİAB'de elde edilen aspirat içerisinde bulunan küçük doku fragmanları ayrıca rutin takibe alınarak her hasta için hem sitolojik hem histolojik yöntemler ayrı ayrı ve beraber değerlendirilerek tanıda ne ölçüde sensitif, spesifik oldukları ve genel doğruluk oranları araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1992-Temmuz 1996 tarihleri arasında karaciğerinde ultrasonografik olarak saptanmış, palpabl ya da non-palpabl kitle bulunan 107 hastaya tanı amaçlı İİAB uygulanmıştır.

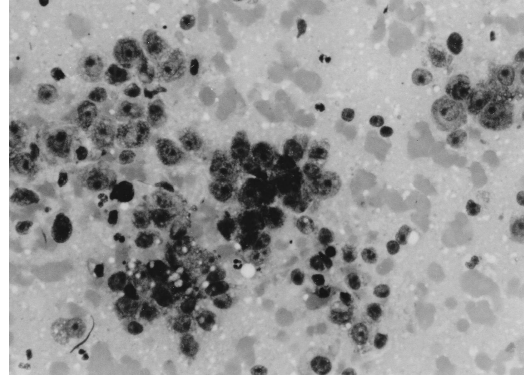
Girişimler Combison 310(Avusturya) USG cihazı ve 4.5MHz sektör prob eşliğinde 20-22 gauge Wescott iğneleri ile serbest el tekniği kullanılarak yapılmıştır. USG ile kontrollü olarak lezyona girilmiş, 5 cc'lik negatif basınç uygulanarak iğne birkaç kez lezyona sokulup çıkarılmıştır. Wescott iğne kullanıldığında iğne ucundaki çentik içine parça alabilmek amacıyla , iğne lezyonun içerisindeyken 360 kendi etrafında çevrilmiş ve negatif basınca son verilerek iğne dışarı çekilmiştir. İğne içeriği her olgu için ortalama 10-15 lama boşaltılıp yayıldıktan sonra aspire edilen materyal içindeki doku fragmanları agara gömülerek histolojik inceleme için % 10'luk formaline konulmuştur.

Hazırlanan yayma preparatların yarısı derhal % 95 etanolde fikse edilmiş, yarısı ise havada kurutulmuştur. Alkolde fikse edilen preparatların yarısının bir kısmı hematoksilin-eozin, kalanı ise Papanicolaou yöntemi ile boyanmış, havada kurutulan preparatlara ise May-Grünwald-Giemsa boyama yöntemi uygulanmıştır.

Olgulara ait mikrohistolojik materyaller laboratuvarımızın rutin işlemleri içerisinde takip edilmiş, hematoksilin-eozin ile boyanmıştır. İnceleme sonrasında gerek görüldüğünde ayırıcı tanıya yardımcı olmak amacıyla boyasız kesitlere histokimyasal ve immünohistokimyasal boyama yöntemi uygulanmıştır.

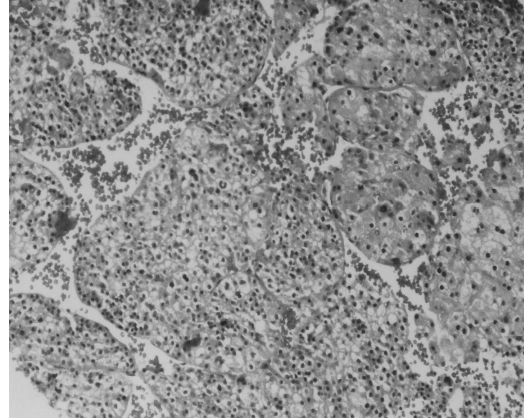
Öncelikle sitolojik preparatlar (Resim 1) değerlendirilerek lezyonun tipi saptanmaya çalışılmış, bunun sonucunda olgulara şu tanımlar verilmiştir: * Benign, * Malignite şüphesi, * Malign, * Tanı için yetersiz, * Değerlendirme için uygun olmayan materyal.

Resim 1: Hepatoselüler karsinoma olgusuna ait ince iğne aspirasyon biopsisi



Bu tanımlara ek olarak lezyonun tipi yönünden aydınlatıcı yorumlar getirilmiştir. Daha sonra mikrohistolojik doku kesitlerine tanı verilmiştir (Resim 2). Mikrohistolojik preparatlarda bulunan doku örneklerinin tanı için yetersiz olduğu ya da gerçek lezyonu temsil etmediği durumlarda olgulara ait dosyalarda bulunan klinik araştırmalar ışığında sitolojik preparatlar yorumlanmıştır.

Resim 2: Aynı olgunun mikrohistolojik doku kesiti (H.E, 200X).



Daha sonra karaciğer kitlelerinin tanısında USG eşliğinde gerçekleştirilen İİAB sitolojisi ve mikrohistoloji tekniğinin sensitivite, spesifisite, ve genel doğruluk değerleri ile pozitif ve negatif prediktif değerleri belirlenmiştir.

BULGULAR:

Olguların tanıları ve tanı yöntemlerine göre dağılımı Tablo 1 de verilmiştir. Toplam 107 olgunun 4 tanesinde sitolojik ve histolojik preparatlar değerlendirme için yetersiz olduğundan bu olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Kalan 103 olgunun 82'si malign (%80), 21'i ise (%20) benign tanı almıştır. Benign tanı alan 21 olgunun ve malign tanı alan 82 olgunun sayı ve oranları Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterilmiştir. Adenokarsinom metastazı tanısı alan olguların dağılımı tablo 4'de verilmektedir.

TABLO-I. OLGULARIN TANILARA GÖRE DAĞILIMI

	Sitoloji tanı	Histol.tanı	Sitoloji Histol.	Olgusayı
MALİGN OLGULAR	77(%75)	65(%63)	60(%58)	82(%80)
•Hepatoselüler Ca	25	25	17	25
•Kolanjioselüler Ca	1	1	1	1
•Metastatik tümör				52
*Adenokarsinom met.				35
°GİS	13	8	7	14
°Akciğer	2	2	2	2
°Pankreas	4	3	2	5
°Safra kesesi	1	2	1	2
°Böbrek	2	2	2	2
°Over	1	1	1	1
°Sürenal	1	1	1	1
°Primeri? adenoCa	7	7	6	8
*Epidermoid Ca met.	1	1	1	1
*Küçük hücreli Ca	2	2	2	2
*Malign melanom met.	1	1	1	1
*Malign lenfoma met.	1	1	1	1
*Sarkoma met.	1	2	1	2
*Primeri bulunamayan	10	4	4	10
•Sarkoma	1	1	1	1
•Spesifiye edilemeyen	3	1	1	3
BENİGN OLGULAR	20(%19)	20(%19)	23(%22)	21(%20)
•Kist hidatik	3	3	3	3
•Siroz	1	1	1	1
•Steatoz	2	2	2	2
•Abse	1	-	-	1
•Kavemöz hemanjiom	2	2	2	2
•Spesifiye edilemeyen	11	12	12	12
YETERSİZ MATERYAL				4
TOPLAM OLGU SAYISI	97	85	83	107

TABLO-II. BENİĞN OLGULARIN DAĞILIMI	
BENİĞN OLGULAR	OLGU SAYISI
Neoplastik	2 (%9.5)
* Hemanjioma	2 (%9.5)
Non-neoplastik	7(%33.3)
* Kist hidatik	3(%14.2)
* Abse	1 (%4.7)
* Siroz	1 (%4.7)
* Steatoz	2 (%9.5)
* Spesifiye edilemeyen	12(%57.1)
TOPLAM	21

TABLO-III. MALIGN OLGULARIN DAĞILIMI		
MALIGN OLGULAR	OLGU SAYISI	
Hepatoselüler Ca	25	(%30.4)
Kolanjiyelüler Ca	1	(% 1.2)
Metastatik tümör	52	(%63.4)
*AdenoCa	35	(%42.6)
*Epidermoid Ca	1	(% 1.2)
*Küçük hücreli Ca	2	(% 2.4)
*Malign melanom	1	(% 1.2)
*Malign lenfoma	1	(% 1.2)
*Sarkom	2	(% 2.4)
*Primeri	10	(%12)
Sarkom	1	(% 1.2)
Spesifiye edilemeyen	3	(% 3.6)
TOPLAM	82	

TABLO-V. SİTOLOJİK, HİSTOLOJİK VE KOMBİNE DEĞERLENDİRMENİN SONUÇLARI			
	SİTOLOJİ	HİSTOLOJİ	SİTO+HİSTO
GERÇEK (+)	77	66	61
GERÇEK (-)	20	20	19
YALANCI (-)	1	10	0
YALANCI (+)	0	0	0
TOPLAM	98	96	80

Sitolojik ve mikrohistolojik yöntemler ayrı ayrı kullanıldığında ve her 2 yöntem birlikte kullanıldığında yapılan değerlendirmelerin sonuçları tablo 5’de, bu tanısal yöntemlerin doğruluk değerleri de tablo 6’da verilmektedir. Bir olgunun sitolojik ve mikrohistolojik spesmenlerinden seçilen mikrofotografılar şekil 1 ve 2 de sunulmaktadır.

TABLO-IV. ADENOKARSİNOM METASTAZI TANISI ALAN OLGULARIN HİSTOLOJİK TİPLERE GÖRE DAĞILIMI	
ADENOKARSİNOM MET	OLGU SAYISI
Gastrointestinal sistem	14 (%40.0)
Akciğer	2 (%5.7)
Pankreas	5 (%14.2)
Safra kesesi	2 (%5.7)
Böbrek	2 (%5.7)
Over	1 (%2.8)
Sürenal	1 (%2.8)
Primeri bulunamayan	8 (%22.8)

TABLO-VI. TANISAL YÖNTEMLERİN DOĞRULUK DEĞERLERİ			
	SİTOLOJİ DEĞERLERİ	HİSTOLOJİ DEĞERLERİ	SİTO+HİSTO DEĞERLERİ
SENSİTİVİTE	% 98.7	% 86.8	%100
SPESİFİSİTE	% 100	% 100	%100
GENEL	% 98.9	% 89.5	%100
(+) PREDİKTİF	%100	%100	%100
(-) PREDİKTİF	% 95.2	% 66.6	%100
DEĞER			

TARTIŞMA:

Karaciğerde metastatik veya primer bir seri neoplastik gelişime ya da septik olaylara oldukça sık rastlanmaktadır(4,17-19). Burada bulunan kitlenin natürünün belirlenmesi hasta için izlenecek stratejide ve uygulanacak tedavi protokolünde çok önemli yer tutmaktadır(3,19,20).Karaciğerde metastatik tümörü olan hastalarda hepatik metastazların doğrulanması hastayı daha ileri bir takım invaziv tanısız girişimlerden veya cerrahiden korumuş olur (3,19-22). Bunun tersine, soliter ya da lokalize hepatoselüler karsinom da (HCC) ya da HCC'un bir subtipi olan fibrolamellar karsinomda lenf nodu metastazı ya da uzak yayılım yoksa uygulanacak en kesin tedavi yöntemi cerrahi eksizyondur (19,22). Özellikle fibrolamellar karsinomun cerrahi olarak rezeke edildiğinde daha iyi bir prognoz gösterdiği bilinmektedir (19,22).

Son zamanlarda teknolojik olarak çok gelişmiş bir seri radyolojik görüntüleme yöntemlerinin kullanıma girmesiyle karaciğerde bulunan her tür kitleyi kolayca lokalize etmek, bunlara ulaşmak ve radyolojik olarak dahi bu kitlelerin tipine yönelik yaklaşımda bulunabilmek mümkün olmaktadır. Yine de kesin tanı için histolojik ya da sitolojik değerlendirme şarttır (4,5,7,8,11,13,15,19, 21,23-30). Ancak, USG'nin ucuz olması, kolay uygulanması, az zaman alması, ön hazırlık gerektirmemesi, radyasyon alımının olmaması gibi diğer görüntüleme yöntemlerinden daha cazip yanlarının olması nedeniyle karaciğer İİAB'lerinde daha çok tercih edilmekte, hastanemizde de rutin olarak kullanılmaktadır (3,5-8,11,19,31).

Daha önceleri kalın ve kesici uçlu iğnelerle gerçekleştirilen biopsilerde görülen intraabdominal kanama, organ perforasyonu gibi bir takım komplikasyonlar ince iğne kullanımı ve görüntüleme yöntemlerinin yardımı ile artık hemen hiç görülmemektedir (4,7). Çalışmamızda hastaların hafif lokal ağrı dışında hiçbir yakınması olmamıştır. Ayrıca, yine önceleri hepatik biopsinin kontrendike sayıldığı ascit, nonenfeksiyöz sarılık gibi bazı durumlarda da artık ince iğne ile rahatlıkla biopsi alınabilmektedir (4).

Çeşitli araştırmacıların çalışmalarında %9-33.1 arasında değişen oranlarda yalancı negatiflik bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda yalancı negatiflik oranı %1.3 olarak bulunmuştur. Yalancı negatif sonuçlar lezyonların radyolojik olarak iyi

görüntülenememesine ve dolayısıyla da örnekleme hatalarına bağlı olabileceği gibi sitolojinin, tek başına kullanıldığında bazı lezyonların ayırıcı tanısında yetersiz kalmasına da bağlı olabilir (3,9,20,26,29,32-34).

Karaciğerin neoplastik olmayan benign lezyonlarının tanısında bazı primer malign lezyonlarının metastazlardan ya da benign lezyonlardan ayırılmasında, metastatik lezyonların primerlerinin tahmin edilmesinde tek başına sitoloji, tanıya yardımcı bir takım yöntemler kullanılsa da yüz güldürücü sonuçlar vermeyebilir (4,9,12,16,20,21,26,30, 33,35,36,38). Bu nedenle birçok yazar İİAB sırasında sitolojik aspiratla birlikte doku paternini daha iyi veren histolojik materyal elde etme yoluna gitmektedir (2,4,5,10,16, 21,26,29,30,35,37-39). Bu araştırmacıların bazıları çalışmalarında ince iğne aspirasyonunu takiben kesici uçlu kalın bir iğne ile lezyondan önce "core" biopsisi elde etmekte, ve bu yöntemle de literatürde sözü edilen komplikasyonların gelişmediğini vurgulamaktadır (10,29,30,38,40). Bazı araştırmacılar ise ince iğne ile aspire edilen materyalin bir kısmını hücre bloğu haline getirerek ya da aspirat içerisinde gözle görülebilecek büyüklükteki tüm partikülleri çeşitli takip yöntemlerinden geçirek "core" biopsisinden daha küçük, mikrohistolojik spesmen elde etmektedirler (2,16,17,21,33, 37,39,41). Böylece, gerek kalın iğne ile yapılan core biopsilerine, gerekse ince iğne ile elde edilen mikrohistolojik spesmenlere çeşitli histokimyasal, immünohistokimyasal, elektronmikroskopik yardımcı yöntemler uygulanarak sitolojide karşılaşılan çeşitli tanısız güçlükler aşılabilmektedir (3,5,21,29, 33,41-46).

Literatürdeki tüm çalışmalarda ayrı ayrı değerlendirildiklerinde sitolojik inceleme ile mikrohistolojik incelemenin hemen hemen eşit oranlarda sensitivite ve spesifisite değerlerine sahip oldukları görülmekte, hatta bazı araştırmacıların çalışmalarında sitolojik incelemenin daha yüksek sensitivite, spesifisite, ve genel doğruluk oranlarına sahip olduğu dikkati çekmektedir (3,10,11,17,26, 35,38,40). Ancak her iki yöntem kombine edildiğinde genel doğruluk oranlarının tek başlarına sahip oldukları değerlerin çok üzerine çıktığı görülmektedir (16,17,21,26,30, 35,38,40).

Bizim çalışmamızda da sitolojik inceleme ve histolojik inceleme ayrı ayrı değerlendirildiğinde , sitolojinin sensitivitesi %98.7, genel doğruluk oranı %98.9, histolojinin sensitivitesi %86.8, genel doğruluk oranı ise %89.5 bulunmuştur.Bu oranlar literatürle uyumludur.

Literatürdeki bazı çalışmalarda ve bizim çalışmamızda da olduğu gibi sitolojinin mikrohistoloiden daha yüksek tanısal değere sahip olmasının nedeni ince iğne aspirasyonunda iğnenin ucunun lezyon içerisinde değişik açılarla hareket ettirilerek oldukça geniş bir alandan bol miktarda materyal elde edilmesi, oysa mikrohistoloidik spesmenin lezyonun yalnızca çok dar bir bölümünü temsil eden, kor biopsiden daha küçük doku fragmanı olmasıdır (1,10,17). Dolayısıyla bu yöntemle her olgudan mikrohistoloidik materyal elde edilememekte ya da elde edilen materyalin bir kısmı gerçek lezyonu temsil etmemekte veya nekroz, kan, fibrin gibi değerlendirme için uygun olmayan materyalden oluşmaktadır. Ayrıca çalışmamızda İİAB girişimi tek bir radyolog tarafından gerçekleştirilmediğinden , her olgudan elde edilen materyalin kalitesi ve miktarı, girişimi yapan radyoloğun el becerisi ile orantılı olarak farklı olmuş, belli bir standard elde edilememiştir.

Sonuç olarak, girişim öncesinde hastanın kanama, pıhtılaşma durumu ile ilgili gerekli önlemler alındığında, deneyimli ellerde ve uygun görüntüleme yöntemleri eşliğinde gerçekleştirildiğinde, perkütan İİAB karaciğer kitlelerinin tanısında son derece yüksek sensitivite, spesifisite ve genel doğruluk oranlarına sahip bir yöntemdir (1,2,4,5,7,9,26,47). Ayrıca, İİAB esnasında alınan mikrohistoloidik spesmen malign ve benign lezyonların ayırıcı tanısında morfolojiyi ya da tanıyı destekleyici boyama yöntemlerinin uygulanmasına imkan vererek sitolojik incelemeye destek sağlamak ve genel doğruluk oranlarını arttırmaktadır (3,5,21,29, 33,41-46).

Kendi koşullarımız açısından radyoloji, patoloji ve klinik arasında gerekli olan optimum düzeyde bir korelasyon sağlandığında ve hastanemizde gerçekleştirilen ince iğne aspirasyon biopsisine hem teknik hem de girişimi gerçekleştiren radyolog yönünden belirli bir standard getirildiğinde , bu yöntemle karaciğer kitlelerine yaklaşımda çok daha

sağlıklı ve kesin sonuçlar verebileceğimize inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Nguyen G.K. Fine needle aspiration cytology of hepatic tumors in adults. Pathol Annu 1986; 2:321-349.
2. Bognel C., Rougler P., Leclere J. et al. Fine needle aspiration of the liver and pancreas with ultrasound guidance. Acta Cytol 1988; 32(1):22-26.
3. Droese M., Altmannsberger M., Kehl A. et al. Ultrasound guided percutaneous fine needle aspiration biopsy of abdominal and retroperitoneal masses. Accuracy of cytology in the diagnosis of malignancy, cytologic tumor typing and use of antibodies to intermediate filaments in selected cases. Acta Cytol 1984; 28(4):368-384.
4. Fernandez M.P., Murphy F.B.. Hepatic biopsies and fluid drainages. Radiol Clin N Am 1991; 29(6): 1311-1327.
5. Frable W.J. Fine needle aspiration biopsy: a review. Hum Pathol 1983; 14(1):9-28.
6. Frable W.J. Needle aspiration biopsy: Past, present, and future. Hum Pathol 1989; 20(6):504-517.
7. Fornari F., Civardi G., Cavanna L. Et al. Ultrasonically guided fine needle aspiration biopsy: A highly diagnostic procedure for hepatic tumors. Am J Gastroenterol 1990; 85(8):1009-1013.
8. Schaff Z. Liver. İn: Henson H., Saavedra A. (eds.) Major problems in pathology.(vol:28) W.B.Saunders Company,Philadelphia 1993;151-166.
9. Houn H.Y., Sanders M.M., Walker E. Et al. Fine needle aspiration in the diagnosis of liver neoplasms: A review. Ann Clin Lab Sci 1991; 21(1):2.
10. Jacobsen G.K., Gammelgaard J., Fuglo M. Coarse needle biopsy versus fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of focal lesions of the liver.Ultrasonically guided needle biopsy in suspected hepatic malignancy. Acta Cytol 1983; 27(2):152-156.
11. Pilotti S., Rilke F., Claren R. Et al. Conclusive diagnosis of hepatic and

- pancreatic malignancies by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 1988; 32(1):22-26.
12. Pinto M.M., Avila N.A., Heller C.I. et al. Fine needle aspiration of the liver. *Acta Cytol* 1988; 32(1):15-21.
 13. Sbolli G., Fornari F., Civardi G. Et al. Role of ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Gut* 1990; 31:1303-1305.
 14. Saul S.H. Masses of the liver. In: Sternberg S.S.(ed.); *Diagnostic Surgical Pathology*. 2nd ed. (vol:2) Raven Press, New York, 1994; 1517-1580.
 15. Tao L.C., Donat E.E., Ho C.S. et al. Percutaneous fine needle aspiration biopsy of the liver: Cytodiagnosis of hepatic cancer. *Acta Cytol* 1979; 23:287-291.
 16. Tatsuta M., Yamamoto R., Kasugai H. et al. Cytohistologic diagnosis of neoplasms of the liver by ultrasonically guided fine needle aspiration biopsy. *Cancer* 1984; 54(8):1682-1686.
 17. Whitlatch S., Nunez C., Pitlik D.A. Fine needle aspiration biopsy of the liver. A study of 102 consecutive cases. *Acta Cytol* 1984; 28(6):719-725.
 18. Berman J.J., McNeill R.E. Cirrhosis with atypia. A potential pitfall in the interpretation of liver aspirates. *Acta Cytol* 1988; 32(1):11-14.
 19. Tao L.C. Liver and pancreas. In: Bibbo M.(ed.); *Comprehensive Cytopathology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1991; 822-841.
 20. Hajdu S.I., Melamed M.R. Limitations of aspiration cytology in the diagnosis of primary neoplasms. *Acta Cytol* 1984; 28(3):337-345.
 21. Limberg B., Höpker W.W., Kommerell B. Histologic differential diagnosis of focal liver lesions by ultrasonically guided fine needle biopsy.
 22. Tao L.C., Ho C.S., Mc Loughlin M.J. et al. Cytologic diagnosis of hepatocellular carcinoma by fine needle aspiration biopsy. *Cancer* 1984; 53(3):547-552.
 23. Ducatman B.S. Fine needle aspiration of the liver and pancreas. In: Atkinson B.F.(ed.); *Atlas of Diagnostic Cytopathology*. W.B.Saunders Company, Philadelphia, 1992; 317-326.
 24. Domagala W., Lasota J., Weber K. Et al. Endothelial cells help in the diagnosis of primary versus metastatic carcinoma of the liver in fine needle aspirates. An immunofluorescence study with vimentin and endothelial cell-specific antibodies. *Acta Cytol* 1989; 11(1):8-14.
 25. Gibo Y., Desmet V. Study of the usefulness and the limits of ultrasonic diagnostic criteria for diagnosis of liver tumors. *Acta Gastroenterol Belg* 1992; 55:405-414.
 26. Hall-Craggs M.A., Lees W.R. Fine needle biopsy: Cytology, histology or both? *Gut* 1987; 28:233-236.
 27. Jeffers L., Spiegelman G., Reddy R. et al. Laparoscopically directed fine needle aspiration for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A safe and accurate technique. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 235-237.
 28. Pinto M.M., Kaye A.D. Fine needle aspiration of cystic liver lesions. Cytologic examination and carcinoembryonic antigen assay of cyst contents. *Acta Cytol* 1989; 33(6):852-856.
 29. Fornari F., Rapaccini G.L., Cavanna L. et al. Diagnosis of hepatic lesions: Ultrasonically guided fine needle biopsy or laparoscopy? *Gastrointest Endosc* 1988; 34:231-234.
 30. Sangalli G., Livraghi T., Giordano F. Fine needle biopsy of hepatocellular carcinoma: Improvement in diagnosis by microhistology. *Gastroenterology* 1989; 96(2):524-526.
 31. Collins V.P., Ivarsson B. Tumor classification by electron microscopy of fine needle aspiration biopsy material. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1981; 89:103-105.
 32. Johnson D.E., Powers C.N., Rupp G. Et al. Immunocytochemical staining of fine needle aspiration biopsies of the liver as a diagnostic tool for hepatocellular carcinoma. *Mod Pathol* 1992; 5(2):117-123.

33. Wong M.A., Yazdi H.M. Hepatocellular carcinoma versus carcinoma metastatic to the liver. Value of stains for carcinoembryonic antigen and naphthylamidase in fine needle aspiration biopsy material. *Acta Cytol* 1990; 34(2):192-196.
34. Cochand-Priollet B., Chagnon S., Ferrand J. et al. Comparison of cytologic examination of smears and histologic examination of tissue cores obtained by fine needle aspiration biopsy of the liver. *Acta Cytol* 1987; 31(4):476-480.
35. Koss L.G. *Diagnostic Cytology and its Histopathologic Basis*. 4th ed. (vol:2) J.B. Lippincott co., Philadelphia, 1992; 1344-1355.
36. Perry M.D., Johnston W.W. Needle biopsy of the liver for the diagnosis of nonneoplastic liver diseases. *Acta Cytol* 1985; 29(3):385-390.
37. Rapaccini G.L., Pompili M., Caturelli E. Et al. Ultrasound guided fine needle biopsy of hepatocellular carcinoma: Comparison between smear cytology and microhistology. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(6):898-902.
38. Bell D.A., Carr C.P., Szyfelbein W.M. Fine needle aspiration cytology of focal liver lesions. Results obtained with examination of both cytologic and histologic preparations. *Acta Cytol* 1986; 30(4):397-401.
39. Rode J. Commentary : Fine needle cytology versus histology. *Histopathology* 1989; 15:435-439.
40. Glenthoj A., Sehested M., Torp-Pedersen S. Diagnostic reliability of histological and cytological fine needle biopsies from focal liver lesions. *Histopathology* 1989; 15:375-383.
41. Ojanguren I., Ariza A., Llatjos M. Et al. Proliferating cell nuclear antigen expression in normal, regenerative, and neoplastic liver: A fine needle aspiration cytology and biopsy study. *Hum Pathol* 1993; 24(8):905-908.
42. Ganjei P., Nadji M., Albores-Saavedra J. et al. Histologic markers in primary and metastatic tumors of the liver. *Cancer* 1988; 62(9):1994-1998.
43. Guigui B., Mavier P., Lescs M.C. et al. Copper and copper binding protein in liver tumors. *Cancer* 1988; 61(6):1155-1158.
44. Haratake J., Horie A., Takeda S. Histochemical and ultrastructural study of copper binding protein in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1987; 60(6):1269-1274.
45. Lai Y.S., Thung S.N., Gerber M.A. et al. Expression of cytokeratins in normal and diseased livers and in primary liver carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 113:134-138.
46. Ma C.K., Zarbo R.J., Frierson H.F. et al. Comparative immunohistochemical study of primary and metastatic carcinomas of the liver. *Am J Clin Pathol* 1993; 99:551-557.
47. Malberger E., Edoute Y., Nagler A. Rare complications after transabdominal fine needle aspiration. *Am Journ Gastroenterol* 1984; 79(6):458-460.

Yazışma adresi:

Dr.Z.Fusun Baba,
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi ,
Patoloji Anabilim dalı, Yenişehir
Kampüsü
63300, Şanlıurfa
Tel: 0 414 312 84 56/ 23 38
E-mail: fusunbaba@yahoo.com