

Milan Sınıflandırma Sistemi'ne Göre Değerlendirilen Tükürük Bezi İnce İğne Aspirasyon Sitolojilerinin Histopatolojik Tanı Uyumu

Özlem SARAYDAROĞLU¹, Selin YİRMİBEŞ²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Bursa.

ÖZET

Tükürük bezi ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) raporlamasında, lezyonların malignite riskinin gruplandırılması ve standart terminolojinin kullanımı hedeflenerek Milan Sınıflandırma Sistemi ortaya çıkmıştır. Çalışmada, tükürük bezi lezyonlarında İİAS'nin tanı uyumluluğunun değerlendirilmesi ve Milan Sistemi kullanılarak sitolojik değerlendirmenin doğruluk oranının saptanması amaçlanmıştır. Ocak 2011- Şubat 2023 yılları arasında, merkezimizde tükürük bezi İİAS ve eksizyonel biyopsi uygulanmış olup histopatolojik tanısına ulaşılabilen 270 hastadan oluşan çalışma grubu oluşturuldu. İİAS tanıları biyopsi sonuçları ile karşılaştırıldı. Testin neoplaziyi ve maligniteyi saptamadaki duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif/negatif belirleyicilik değerleri ve doğruluk oranı hesaplandı. Her tanı kategorisi için malignite riski değerleri yüzde olarak saptandı. 270 olgunun İİAS tanıları %9,6 tanısal olmayan, %21,1 non-neoplastik, %2,2 önemi belirsiz atipi, %48,5 benign, %2,6 malignite potansiyeli belirsiz, %10,4 malignite şüphesi ve %5,6 malign şeklineydi. Non-neoplastik tanısı alan olguların histopatolojik tanı uyum oranı %40,4'tü. Non-neoplastik tanısı alan olguların en sık karıştığı antite Warthin tümörü olarak belirlendi. Benign olgularda tanı uyumu %87,8, tümör alt tip uyum oranı ise %94,4'tü. Benign grupta en sık saptanan tanı pleomorfik adenomdu. Malignitenin saptanmasında İİAS duyarlılığı %64, özgüllüğü %94,2, pozitif ve negatif belirleyicilik değerleri sırasıyla %74,4 ve %90,8, yöntemin doğruluk oranı ise %87,8 bulundu. Neoplazi saptanmasında ise duyarlılık %83,3, özgüllük %67,6, pozitif ve negatif belirleyicilik değerleri sırasıyla %93,9 ve %40,3, yöntemin doğruluk oranı %81,1 olarak saptandı. Tükürük bezi lezyonlarında İİAS'nin Milan Sistemi kullanılarak raporlanmasının, klasik morfolojik özellikler gösteren lezyonlarda yüksek tanısal doğruluk gösterdiği gösterilmiştir. Bu sınıflama, özellikle ara tanılarda ve şüpheli lezyonlarda, tanı standardizasyonunu sağlamanın yanı sıra her kategori için malignite riskini de belirttiğinden tüm merkezler tarafından kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İnce iğne aspirasyonu. Histopatoloji. Milan. Sitoloji. Tükürük bezi.

Histopathological Diagnostic Correlation of Salivary Gland Fine Needle Aspiration Cytologies Evaluated According to the Milan Classification System

ABSTRACT

The Milan Classification System has emerged with the purpose of using standart terminology and categorizing risk of malignancy for salivary gland lesions, when reporting fine needle aspiration cytology (FNAC). This study aimed to evaluate the diagnostic compatibility of FNAC in salivary gland lesions and to determine the accuracy of cytological evaluation using the Milan System. A study group of 270 patients who underwent salivary gland FNAC and excisional biopsy in our center, between January 2011 and February 2023, was formed. FNAC diagnoses were compared to biopsy results. The sensitivity, specificity, positive/negative predictive values and accuracy of the test in detecting neoplasia and malignancy were calculated. Risk of malignancy was given as percentage for each diagnostic category. FNAC diagnoses of 270 cases were 9.6% non-diagnostic, 21.1% non-neoplastic, 2.2% atypia of undetermined significance, 48.5% benign, 2.6% uncertain malignant potential, 10.4% suspicious for malignancy, and 5.6% malignant. The histopathological diagnostic compatibility rate for non-neoplastic category was 40.4%. Warthin tumor was the most frequently misdiagnosed entity as non-neoplastic. For benign cases, diagnostic compatibility was 87.8% and tumor subtype compatibility was 94.4%. The most common diagnosis in the benign group was pleomorphic adenoma. For detecting malignancy, the sensitivity of FNAC was 64%, specificity was 94.2%, positive and negative predictive values were 74.4% and 90.8%, and the accuracy of the method was 87.8%. For detection of neoplasia, the sensitivity was 83.3%, the specificity was 67.6%, and the positive and negative predictive values were 93.9% and 40.3%, respectively, and the accuracy rate of the method was 81.1%. Reporting of FNAC in salivary gland lesions using the Milan System has been shown to provide high diagnostic accuracy in lesions with classical morphological features. This classification should be in all centers, especially in intermediate diagnoses and suspicious lesions, as it not only provides diagnostic standardization, but also indicates the risk of malignancy for each category.

Keywords: Cytology. Fine needle aspiration. Histopathology. Milan. Salivary gland.

Geliş Tarihi: 22.Mayıs.2023

Kabul Tarihi: 27.Eylül.2023

Dr. Selin YİRMİBEŞ
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Patoloji Bölümü
Mimar Sinan Mh. Emniyet cd. Yıldırım / Bursa
Tel: 0536 868 69 27
E-posta: seelin.narter@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Selin YİRMİBEŞ: 0000-0002-8211-6175

Özlem SARAYDAROĞLU: 0000-0002-4127-9656

Tükürük bezi lezyonlarında ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS), operasyon öncesinde tanısal ve tedaviyi yönlendirici olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Hızlı, kolay uygulanabilir, güvenli ve uygun maliyetli bir prosedürdür^{1,2}. Pre-operatif İİAS uygulamasıyla neoplastik ile non-neoplastik lezyonların, neoplastik lezyonlar arasından ise benign ve malign lezyonların ayrımı ve primer ile metastatik lezyonların ayırt edilmesi sağlanarak hastanın klinik yönetimine yön verilmesi amaçlanmaktadır¹⁻⁴.

İİAS'nin tükürük bezi lezyonlarında artan kullanımı, sitolojik tanı için pratik ve kolay anlaşılır, uluslararası düzeyde kabul gören bir raporlama sistemine olan ihtiyacı doğurmuştur. Bu amaçla 2018 yılında "Tükürük Bezi Sitopatolojisinin Raporlamasında Milan Sistemi" (TBSRMS) ortaya konmuştur. Bu sınıflandırma sistemi her tanı kategorisi için malignite riskinin gruplandırılmasına dayanmaktadır. Ayrıca, standart bir terminoloji kullanımı sağlanarak klinikopatolojik ortak bir dil oluşturulması ve tanısal belirsizliklerin ortadan kaldırılması hedeflenmiştir^{2,5}.

TBSRMS 6 tanısal kategori içermektedir: 1) tanısal olmayan sitoloji (TOS), 2) non-neoplastik, 3) önemi belirsiz atipi (ÖBA), 4a) neoplazi – benign, 4b) neoplazi – malignite potansiyeli belirsiz (MPB) tükürük bezi neoplazisi, 5) malignite şüphesi (MŞ) ve 6) malign (Tablo I). Her tanı kategorisi için malignite riski belirtilmekte ve buna göre klinik yaklaşım değişmektedir^{5,6}.

Tablo I. Milan Sınıflandırma Sistemi'ne göre tanısal kategoriler

1. Tanısal Olmayan Sitoloji
2. Non-neoplastik
3. Önemi belirsiz atipi
4. Neoplazi
4a. Benign
4b. Malignite potansiyeli belirsiz tükürük bezi neoplazisi
5. Malignite şüphesi
6. Malign

Tükürük bezinde inflamatuvar ve diğer non-neoplastik lezyonların tedavisinde sıklıkla cerrahi olmayan yöntemler tercih edilmektedir. Neoplastik bir lezyonun benign ya da düşük dereceli olması kısıtlı bir cerrahi girişime yönlendirirken, İİAS'de yüksek dereceli bir lezyonun tanımlanması radyoterapi ve/veya lenf nodu diseksiyonunu içerecek şekilde daha radikal bir cerrahi yaklaşımına yol açabilir. Bu nedenle, tükürük bezi lezyonlarında klinik ve radyolojik bulguların yeterli ve uygun bir sitolojik örnek ile birleştirilmesi, ameliyat öncesi tedavi planlamasına rehberlik edebilir ve bazı vakalarda cerrahi ihtiyacını ortadan kaldırabilir⁷.

Mevcut çalışmada, 12 yıllık süre içerisinde merkezimizde İİAS uygulanan tükürük bezi lezyonlarında histopatolojik tanı uyumluluğunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bunun yanı sıra, TBSRMS uygulandığında İİAS testinin doğruluk oranı ve her tanı kategorisi için malignite riski hesaplanarak literatür bulgularıyla birlikte tartışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2011- Şubat 2023 yılları arasında merkezimizde tükürük bezi İİAS uygulanan 760 olgu patoloji raporlarından retrospektif olarak incelendi. Bu olgulardan merkezimizde eksizyonel biyopsi uygulanmış ve histopatolojik tanısına ulaşılabilen 270 hasta çalışma grubuna dahil edildi. Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, lezyon yerleşimi, İİAS ve biyopsi tanıları patoloji raporları ve hastane veri tabanından elde edildi. Çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16 Mayıs 2023 tarih, 2023-11/17 nolu kararı ile onay alındı.

Merkezimizdeki rutin uygulamaya uygun olarak, 22-23 gauge ince iğne ile aspire edilen materyalden hazırlanan tüm yayma preparatlar havada kurutularak fiksasyon sağlandıktan sonra May Grünwald Giemsa ile boyandı. Histopatolojik inceleme için %10'luk nötral formalin ile fikse edilen cerrahi rezeksiyon örneklerinden hazırlanan 2-3 µm kalınlığında kesitler hematoksilin-eozin ile boyandıktan sonra incelendi. Çalışmaya dahil edilen sitolojik materyaller sitopatoloji konusunda deneyimli iki patolog tarafından değerlendirilirken biyopsi örneklerinin tamamı baş boyun patolojisi konusunda deneyimli patolog tarafından değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait İİAS tanıları yeniden değerlendirilerek TBSRMS kullanılarak 6 kategoride gruplandırıldı⁶. İİAS tanıları biyopsi sonuçları ile karşılaştırıldı. Biyopsi tanısı altın standart olarak kabul edildi. Malignitenin saptanması ve neoplazinin saptanmasında için duyarlılık ve özgüllük değerleri, teşhis doğruluğunun ölçütleri olarak hesaplandı. Bu analiz için biyopsi sonucunda neoplazinin ve malignitenin varlığına bağlı olarak, olgular ayrı ayrı gerçek pozitif, gerçek negatif, yanlış pozitif ve yanlış negatif olarak kategorize edildi. TOS ve ÖBA kategorileri duyarlılık ve özgüllük analizinin dışında tutuldu ve bu kategorilerin sonuçları ayrıca rapor edildi. Elde edilen veriler ile İİAS'nin neoplaziyi ve maligniteyi saptamadaki duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif belirleyicilik değeri (PBD), negatif belirleyicilik değeri (NBD) ve doğruluk oranı hesaplandı. Her tanı kategorisi için ayrıca malignite riski değerleri yüzde olarak hesaplandı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 270 hastanın 161'i (%59,6) erkek, 109'u (%40,4) kadındı. Hastaların yaşları 13 ve 88 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 52,4 olarak hesaplandı. İİAS alanı 242 (%89,6) olguya en sık parotis bezi olup 28 (%10,4) hastada submandibuler bezdi.

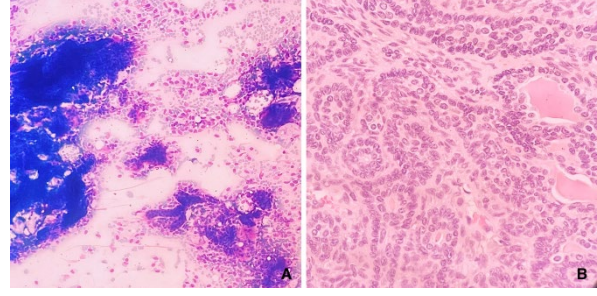
270 olgunun İİAS tanıları TBSRMS'ye göre değerlendirildiğinde 26'sı (%9,6) TOS, 57'si (%21,1) non-neoplastik, 6'sı (%2,2) ÖBA, 131'i (%48,5) benign, 7'si (%2,6) MPB, 28'i (%10,4) MŞ ve 15'i (%5,6) malign tanısı aldı. TBSRMS'ye göre İİAS tanı kategorilerinin dağılımı, takip eden biyopsi tanıları ile her bir tanı kategorisi için malignite saptanma riski Tablo I'de verilmiştir.

Olguların 26'sı (%9,6) İİAS'de TOS olarak raporlanmış olmasına rağmen histopatolojik tanı verifikasyonuna başvuruldu. Bu olguların biyopsi sonuçları 8 olguda non-neoplastik lezyon, 8 olguda malign ve 10 olguda benign neoplazi oldu. TOS kategorisi için malignite riski %30,8 olarak hesaplandı.

İİAS tanısı non-neoplastik olan olgularda histopatolojik tanı uyum oranı %40,4 olarak saptandı. Uyumsuz olan 34 olgunun biyopsi tanıları 26 olguda benign ve 8 olguda malign neoplaziydi. İİAS'de non-neoplastik olarak en sık yanlış tanı alan benign neoplazi Warthin tümörü (WT), malign neoplazi ise mukoepidermoid karsinom (MEK) oldu. Non-neoplastik kategorisi için malignite riski %14 olarak hesaplandı.

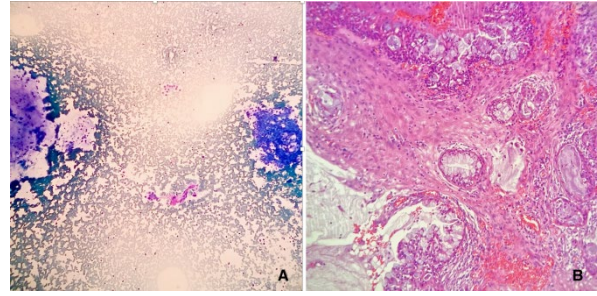
İİAS tanısı benign olan 131 olguda histopatolojik tanı uyumu %87,8'di. 131 olgunun 115'inde alt tip de belirtilmiş olup alt tip uyum oranı %94,4 olarak hesaplandı. Biyopsi tanısı uyumsuz olan 16 olgunun 8'i malign neoplazi (en sık MEK) ve 8'i non-neoplastik lezyondur. Benign kategorisi için malignite riski %6,1 olarak hesaplandı.

Benign grupta en sık tanı pleomorfik adenom (PA) (n=82) oldu. İİAS'de PA %90,2 oranda doğru saptanırken yanlışlıkla PA olarak tanımlanan 8 olgunun biyopsi tanıları şu şekildeydi: 3 bazal hücreli adenom (Şekil 1), 2 MEK, 1 PA ex karsinom, 1 adenoid kistik karsinom ve 1 polimorföz düşük dereceli adenokarsinom. İkinci en sık saptanan benign neoplazi WT (n=36) olup İİAS'de %69,4 oranda doğru olarak tanı aldı. WT ile en sık karışan neoplazi de MEK oldu (Şekil 2). Histopatolojik tanıları lenfoepitelyal kist olan 2 olgu, onkositik metaplazi gösteren tükürük bezi olan 1 olgu ve parotis içi lenf nodunda onkositik metaplazi gösteren 1 olgu İİAS'de WT olarak yanlış tanı aldı.



Şekil 1.

Bazal hücreli adenom olgusu. A. Pleomorfik adenom olarak yanlış tanı alan olgunun sitolojik görünümü. Yayma preparatlarda baskın myoepitelyal hücrelerin yanı sıra duktal hücreler ve mavi ekstasellüler matriks izlenmektedir (May-Grünwald Giemsa x100). B. Lümenieozinofilik sekresyon içeren, monomorfik bazaloid hücrelerden oluşan tübül yapıları ile karakterize bazal hücreli adenom (H&E x400).



Şekil 2.

Mukoepidermoid karsinom olgusu. A. Warthin tümörü olarak yanlış tanı alan olgunun sitolojik görünümü. Yayma preparatlarda zeminde lenfositler ve onkositik görünümlü hücreler izlenmektedir (May-Grünwald Giemsa x40). B. Müköz hücrelerden oluşan glandüler yapılar ve ekstrasellüler mürin içeren mukoepidermoid karsinom (H&E x100).

ÖBA grubunda malignite riski %83,3, MPB grupta %28,6 ve MŞ grubunda malignite riski %63,4 olarak saptandı. İİAS tanısı malign olan 15 olgudan 14'ünün nihai tanısı malign tümör olup tanı uyumu %93,3 olarak hesaplandı. Yanlış tanı alan 1 olgunun biyopsisi myoepitelyal komponenti baskın PA olarak raporlandı. Malign kategorisi için malignite riski %93,3 olarak hesaplandı (Tablo II).

Malignitenin saptanmasında İİAS'nin duyarlılığı %64, özgüllüğü %94,2, PBD ve NBD sırasıyla %74,4 ve %90,8, yöntemin doğruluk oranı ise %87,8 bulundu. Neoplazinin saptanmasında ise duyarlılık %83,3, özgüllük %67,6, PBD ve NBD sırasıyla %93,9 ve %40,3, yöntemin doğruluk oranı %81,1 olarak saptandı (Tablo III).

Tablo II. Olguların İİAS tanıların takip biyopsi tanıları ile karşılaştırılması ve malignite risklerine göre dağılımı

	İİAS toplam olgu sayısı, n (%)	Biyopsi tanısı non-neoplastik, n	Biyopsi tanısı benign, n	Biyopsi tanısı malign, n	Malignite riski
TOS	26 (%9,6)	8	10	8	%30,8
Non-neoplastik	57 (%21,1)	23	26	8	%14
ÖBA	6 (%2,2)	1	0	5	%83,3
Benign	131 (%48,5)	8	115	8	%6,1
MPB	7 (%2,6)	1	4	2	%28,6
MŞ	28 (%10,4)	2	8	18	%64,3
Malign	15 (%5,6)	0	1	14	%93,3

İİAS: İnce iğne aspirasyon sitolojisi, TOS: Tanısal olmayan sitoloji, ÖBA: Önemi belirsiz atipi, MPB: Malignite potansiyeli belirsiz, MŞ: Malignite şüphesi

Tablo III. Milan Sınıflandırma Sistemi kullanılarak İİAS raporlamasının tanısal değerini belirlemek için kullanılan parametreler

Neoplazinin saptanmasında İİAS'nin tanısal değeri	
Duyarlılık	%83,3
Özgüllük	%67,6
Pozitif belirleyicilik değeri	%93,9
Negatif belirleyicilik değeri	%40,3
Yöntemin doğruluk oranı	%81,1
Malign neoplazinin saptanmasında İİAS'nin tanısal değeri	
Duyarlılık	%64,0
Özgüllük	%94,2
Pozitif belirleyicilik değeri	%74,4
Negatif belirleyicilik değeri	%90,8
Yöntemin doğruluk oranı	%87,8

Tartışma ve Sonuç

Tükürük bezi lezyonlarında İİAS'nin kullanım amacı, bu lezyonların non-neoplastik/inflamatuar, benign ve malign ana kategorileri temel alınarak doğru şekilde sınıflandırılmasını sağlamaktır⁸. 2018'de kullanıma sunulan TBSRMS, bu lezyonların doğru kategorizasyonunun sağlanmasının yanı sıra, standart terminolojinin kullanımı ile klinisyen ve patolog arasındaki iletişimi artırmaya ve tanısal olmayan raporlama oranlarını düşürmeye yardımcı olmaktadır^{5,9}.

TOS kategorisi, sitolojik tanı için gerekli yeterlilikte olmayan kalitatif ya da kantitatif hücre materyale sahip numuneler için kullanılmaktadır. TBSRMS'ye göre, yeterlilik için, materyalin tamamı takibe alındıktan sonra, lezyona ait 60 hücre izlenmesi

gereklidir. TBSRMS'de TOS oranının %10'un altında olması gerektiği belirtilmiş olup %25 oranında malignite riski taşımaktadır^{1,6}. Serimizde TOS oranı %9,6 ve bu kategorinin malignite riski %30,8 bulundu.

Tükürük bezinin non-neoplastik lezyonları kronik sialadenit, reaktif lenf nodları, granülomlar ve enfeksiyonlar gibi reaktif/metaplastik/inflamatuar süreçleri içerir. TBSRMS'de non-neoplastik kategorisi için tarif edilen malignite riski %10 olup bu oran çeşitli yayınlarda 0 ve 20 arasında değişmektedir^{1,10}. Serimizde non-neoplastik kategorisi için malignite riski %14 olarak hesaplanmış olup literatür verileriyle uyumludur.

Benign neoplaziler tükürük bezinin en sık neoplastik lezyonlarını oluşturmaktadır. Özellikle PA ve WT gibi sık görülen ve belirgin sitomorfolojik özelliklere sahip lezyonlar İİAS ile etkin bir şekilde ayırt edilebilmektedir⁵. Çalışmamızda İİAS ile tespit edilen lezyonların neredeyse yarısı benign neoplazi kategorisinde olup histopatolojik tanı uyumluluğu bu kategori için %87,8'di. Malignite riski %6,1 olarak hesaplandı. TBSRMS'de benign kategorisi için malignite risk oranı < %5 (%0-15) olarak verilmekte olup verilerimiz ile uyumludur⁶. Bu grupta tanısal doğruluğun yüksek olması, sitoloji örneklerinde benign lezyonların tanısal özelliklerinin iyi tanımlanmış ve rahatça saptanabilir olmasına bağlıdır¹.

Klasik sitolojik özellikleri mevcut olduğunda (fibriller kondromiksoid matriks, sakin görünümlü mioepitelyal ve/veya duktal hücreler) İİAS'de PA'nın tanınması oldukça kolaydır. Zorlayıcı yaymalarda ayırıcı tanıda yer alan bazal hücreli adenom veya adenokarsinom, adenoid kistik karsinom, miyoepitelyoma veya miyoepitelyal karsinom, epitelyal-miyoepitelyal karsinom, PA ex karsinom ve polimorföz adenokarsinom tanısal zorluk oluşturabilir¹¹. Serimizde benign kategorideki olgularda en sık saptanan PA oldu. Benzer şekilde, Pahwa ve ark.³ %67,5 oranıyla, Rossi ve ark.¹⁰ %70,7 oranıyla benign neoplazilerden en sık saptanan lezyonu PA olarak belirledi. Yanlış PA tanısı alan olguların biyopsi tanıları bazal hücreli adenom, MEK, PA ex karsinom, adenoid kistik karsinom ve polimorföz düşük dereceli adenokarsinomu içermekteydi.

WT'nin tipik sitomorfolojik özellikleri kistik, proteinöz, kirli bir zeminde tabakalar halinde onkositik hücreler ve lenfositleri içermektedir. Onkositik özellikler içeren neoplastik ve non-neoplastik lezyonlar (onkositoz, onkositoma, onkositik karsinom, MEK ve asinik hücreli karsinom) ayırıcı tanıda yer alır^{11,12}. Serimizde ikinci en sık saptanan benign neoplazi olan WT, İİAS'de %69,4 oranda doğru tanı aldı. WT ile en sık karışan neoplazi MEK'di. Non neoplastik lezyonlardan lenfoepitelyal

Tükürük Bezi Sitolojilerinde Tanı Uyumu

kist, onkositik metaplazi gösteren tükürük bezi ve onkositik metaplastik epitel içeren parotis içi lenf nodu olguları WT olarak yanlış tanı aldı. Bu duruma sebep olarak bu olguların WT'nin karakteristik morfolojik özellikleri ile örtüşen bulgulara sahip olması olarak değerlendirildi. Fisher ve ark.'na ait meta-analizde, İİAS'de WT olarak yanlış pozitif tanı alan malign olgular arasında en sık asinik hücreli karsinom ve MEK yer almaktadır¹³.

Mevcut çalışmada ÖBA ve MPB tanıları, olguların %2,2 ve %2,6'sı olmak üzere ufak bir kısmını oluşturmaktadır. Bu kategorilerin malignite riskleri, sırasıyla %83,3 ve %28,6 olarak hesaplanmıştır. Literatürde ÖBA ve MPB tanı oranları sırasıyla, %0 - 10,8 ve %5 - 14,2 arasında yer almaktadır¹⁴. ÖBA kategorisi, neoplastik ve non-neoplastik süreçler arasında yer alan, kesin teşhisin mümkün olmadığı morfolojik olarak örtüşen örnekleri içerirken, MPB kategorisi lezyonun natürünün net tanımlanamadığı, benign veya malign olarak kesin teşhis edilemeyen neoplastik bir lezyonu tarifler¹⁰. Bu belirsiz ara kategorilerin nedenleri arasında yetersiz hücresellik, reaktif/rejeneratif atipi, baskın nekrotik ya da müsinoz bir zemin yer almakta olup, lezyonun farklı alanlarından multipl örnekleme yapılması bu kategori oranlarını azaltmaya yardımcı olabilir¹⁴. TBSRMS'de ÖBA ve MPB için verilen malignite riskleri sırasıyla %20 ve %35 olup çalışmamızda ÖBA kategorisi için saptanan malignite riski belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur⁶. ÖBA, literatürde de oldukça geniş bir malignite riski aralığına sahip olarak tanımlanmaktadır. Bu durum, farklı merkezlerin farklı uygulama tekniklerine ve sitopatologların maligniteyi adlandırma eşiklerine dayanabilir¹⁵. Ancak, çalışmamızda ve literatürde yer alan sonuçlar yine de TBSRMS'de önerilen hasta yönetimini, yani İİAS tekrarı ya da cerrahi girişimi doğrular niteliktedir.

Çalışmamızda MŞ ve malign kategorileri için malignite riski sırasıyla %64,3 ve %93,3 olarak saptandı. Literatürde malignite risk oranları bu kategoriler için sırasıyla Manucha ve ark.'nın çalışmasında¹⁵ %100 ve %100, Park ve ark.'nın¹⁶ çalışmasında %100 ve %87,5 olarak tespit edilmiştir. TBSRMS'de malignite riski ise MŞ için %60 (%0-100) ve malign grup için %90 (%57-100) olarak verilmektedir. Ancak, uygun kalite kontrol çalışmaları ve klinik pratiğin artması ile bu oranların %100'e yaklaşması beklenmektedir^{6,10}.

Serimizde hemen tüm tanı kategorilerinde en çok yanlış tanı alan lezyon MEK olmuştur. MEK, en yaygın saptanan malign tükürük bezi lezyonudur. Histopatolojik olarak skuamöz, müsinoz ve intermediate hücrelerin karışımı ile karakterizedir. Bu farklı hücre tiplerinin oranı ve bunların arşitektürel yapısı tümörler arasında önemli ölçüde farklılık gösterir. Bu da sitopatolojik tanı zorluğunun temel sebebidir¹⁷. MEK'ler düşük ve yüksek dereceli olarak

sınıflandırılmaktadır. İİAS'de düşük dereceli MEK'lerin öncelikle mukus retansiyon kistlerinden ayrımı zor olurken yüksek dereceli MEK'ler ise en sık skuamöz hücreli karsinomlar ile karışabilmektedir¹⁸. Literatürde düşük dereceli MEK sitolojik olarak en sık yanlış tanı alan tükürük bezi malignitesi olarak bildirilmektedir³. Özellikle kistik değişiklikler içeren MEK'lerde sıklıkla yeterli sitolojik materyal elde edilemediğinden doğru tanıya ulaşmak zorlaşmaktadır¹⁶.

Çalışmamızda, malignitenin tespitinde İİAS'nin duyarlılığı %64, özgüllüğü %94,2, PBD %74,4, NBD %90,8, yöntemin doğruluk oranı %87,8 bulundu. Neoplazinin saptanmasında ise duyarlılık %83,3, özgüllük %67,6, PBD %93,9, NBD %40,3, yöntemin doğruluk oranı %81,1'di.

Bu sonuçlara göre, neoplazi mevcutken İİAS ile tespit oranı yüksek iken (yüksek duyarlılık), malignitenin tespitinde aynı durum söz konusu değildir. Wang ve ark.'nın çalışmasında da neoplastik ve non-neoplastik tükürük bezi lezyonlarının ayrımında duyarlılık ve özgüllük oranları oldukça yüksek (%97,5 ve %91,6) saptanmıştır. Aynı çalışmada malign ve benign lezyonların ayrımında özgüllük %98,5 iken duyarlılık oranı azalmıştır (%88)⁵. Benzer şekilde malignitenin tespitinde Rohilla ve ark.'nın çalışmalarında duyarlılık %79,4, özgüllük %98,1'dir¹⁹. Malign lezyonların benign lezyonlardan ayrımındaki bu zorluk tümör heterojenitesi, morfolojik örtüşmeler, gözlemciler arasındaki değişkenlik ve merkezlerin farklı deneyimleri ile açıklanabilir¹. Bunun yanı sıra, TBSRMS spesifik bir tanıya ulaşmak için değil risk kategorizasyonu sağlayarak klinik yönetimi yönlendirmek adına ortaya atılmış bir sınıflandırma sistemidir. Bu sebeple tanısız doğruluk ölçümleri (duyarlılık ve özgüllük) testin kesinliğinin tespiti için en uygun ölçümü yansıtmayabilir²⁰.

Çalışmamızda neoplazinin saptanmasında NBD'nin literatür verilerine kıyasla düşüklüğü (%40,3) dikkati çekmektedir. Chrabanska ve ark.'larının non-neoplastik, malign ve benign lezyonlar için ayrı ayrı tanısız doğruluk ölçümlerini uyguladıkları çalışmalarında bu kategoriler için NBD'leri %60-96 arasında saptanmışlardır²¹. Serimizde İİAS'de non-neoplastik tanısı alan hastaların (n=57) yanlış tanı aldıklarında büyük çoğunluğunun (n=26) benign lezyona ve yalnız 8 hastanın malign lezyona sahip olduğu görülmüş olup neoplazinin saptanmasında NBD düşüklüğünün buna bağlı olduğu düşünülebilir.

Sonuç olarak, bu çalışma ile tükürük bezi lezyonlarında İİAS kullanımının, özellikle TBSRMS kullanılarak raporlanmasının, klasik morfolojik özellikler gösteren lezyonlarda yüksek tanısız doğruluk gösterdiği gösterilmiştir. Kistik yapıdaki lezyonlarda yetersiz tanı ya da ara tanı kategorilerinin (ÖBA, MPB) önlenmesi adına farklı alanlardan multipl numune alınmasının önemi vurgulanmalıdır.

Ayrıca, tükürük bezi lezyonlarında en çok tanı karışıklığına yol açan MEK'ler patoloğlar için her zaman ayırıcı tanıda yer almalıdır. TBSRMS, tükürük bezi lezyonlarında, özellikle ara tanılarda ve şüpheli lezyonlarda, tanı kategorizasyonu ve standardizasyonunu sağlamanın yanı sıra her tanı kategorisi için malignite riskini de belirterek hasta yönetimini yönlendirdiğinden tüm merkezler tarafından kullanılmalıdır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 16 Mayıs 2023
Karar No: 2023-11/17

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: Ö.S; Veri toplama ve işleme: Ö.S, S.Y; Analiz ve verilerin yorumlanması: Ö.S, S.Y; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: Ö.S, S.Y

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale Yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. 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):172–80.
2. 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):160–4.
3. Pahwa S, Panjwani P, Gnanapriya V. Reclassification of salivary gland aspirates based on “The Milan system for reporting salivary gland cytology”: A five-year retrospective study. *J Cytol* 2022;39(3):98.
4. 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):91–6.
5. Wang Z, Zhao H, Guo H, An C. Application of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Cytopathol* 2022;130(11):849–59.
6. Katabi N, Wenig BM, Baloch Z, Field AS. The Milan system for reporting salivary gland cytopathology. In: Faquin WC, Rossi ED, Baloch Z, Barkan GA (eds). *The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology*. 1st edition. Switzerland: Springer International Publishing AG; 2018. 1–9.
7. Faquin WC, Powers CN. Salivary Gland FNA: Anatomic, Clinical, and Technical Considerations. In: Rosenthal DL (ed). *Salivary Gland Cytopathology*. 1st edition. Springer

Science+Business Media, LLC; 2008. 17–28.

8. Salehi S, Maleki Z. Diagnostic challenges and problem cases in salivary gland cytology: A 20-year experience. *Cancer Cytopathol* 2018;126(2):101–11.
9. Singh S, Singh P, Auplish R, et al. Application of Milan system for reporting of salivary gland pathology and risk stratification: An institutional experience. *J Oral Maxillofac Pathol* 2020;24(2):266.
10. Rossi ED, Faquin WC. The Milan system for reporting salivary gland cytopathology: The clinical impact so far. Considerations from theory to practice. *Cytopathology* 2020;31(3):181–4.
11. Allison DB, Smith AP, An D, et al. Assessing the diagnostic accuracy for pleomorphic adenoma and Warthin tumor by employing the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: An international, multi-institutional study. *Cancer Cytopathol* 2021;129(1):43–52.
12. Lee DY, Song S, Yang SK, et al. Prediction of Malignancy in Salivary Gland Tumors by a New Cytology Reporting System. *Ear, Nose Throat J* 2021;100(10):NP432–7.
13. Fisher R, Ronen O. Cytologic diagnosis of parotid gland Warthin tumor: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2022;44(10):2277–87.
14. Rammeh S, Romdhane E, Ksentini M, et al. Accuracy of fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of salivary gland masses according to the Milan reporting system and to an in-house system. *Diagn Cytopathol* 2021;49(4):528–32.
15. Manucha V, Gonzalez MF, Akhtar I. Impact of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytology on risk assessment when used in routine practice in a real-time setting. *J Am Soc Cytopathol* 2021;10(2):208–15.
16. Park JH, Cha YJ, Seo JY, Lim JY, Hong SW. A retrospective cytohistological correlation of fine-needle aspiration cytology with classification by the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. *J Pathol Transl Med* 2020;54(5):419–25.
17. Wang H, Fundakowski C, Khurana JS, Jhala N. Fine-Needle Aspiration Biopsy of Salivary Gland Lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139(12):1491–7.
18. Haberal Can İ, Yazıcı H, Ünlü İ, Uzunkulaoglu H, Samim E. Tükürük Bezi Lezyonlarında İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ve Histopatolojik İnceleme Sonuçlarının Karşılaştırılması. *Türkiye Klin J Med Sci* 2009;29(5):1230–4.
19. Rohilla M, Singh P, Rajwansi 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):767–75.
20. Reerds STH, Engen-van Grunsven ACH, Hoogen FJA, et al. Validation of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology and the diagnostic accuracy of FNA cytology for submandibular gland lesions. *Cancer Cytopathol* 2022;130(3):189–94.
21. Chrabańska M, Kiczmer P, Drozdowska B. Salivary gland lesions: diagnostic reliability and challenges of fine needle aspiration cytology. *Int J Clin Exp Pathol* 2021;14(1):54–62.