

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Александар Ороз

**„ВАЛИДНОСТ МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНИХ ДИЈАГНОСТИЧКИХ ПРОЦЕДУРА
ТУМОРСКИХ ПРОМЕНА ПЉУВАЧНИХ ЖЛЕЗДА-*Core needl biopsy***

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор: **Проф.др Драгче Радовановић**

Крагујевац, 2019.

Сажетак

Увод/циљ. Дијагноза тумора пљувачних жлезда се претежно заснива на радиолошком испитивању и хистолошкој анализи патолошке масе добијене биопсијом. Циљ ове студије је био да се испитају специфичност, сензитивност и тачност биопсије шупљом иглом у дијагнози пацијената са обољењима паротидне и субмандибуларне пљувачне жлезде.

Методе. Истраживање је спроведено као проспективна клиничка студија која је обављена између маја 2008.- ме године и маја 2016.- те године у Одељењу за оториноларингологију и максилофацијалну хирургију Клиничког центра Земун, Београд. У студији је обухваћено 200 пацијента од којих је код 100 било дијагностиковано присуство тумора у доушној пљувачној жлезди и 100 пацијената код којих је било дијагностиковано присуство тумора у подвиличној пљувачној жлезди. Биопсија шупљом иглом је била спроведена код свих пацијената код којих је тумор био мањи од 2 центиметара, који је био удаљен од крвних судова и удаљен од дубоког режња доушне пљувачне жлезде. Након тога се хистолошким налазом утврђивао тип промене. Након спровођења хируршке интервенције и потпуног уклањања оболелог ткива узорак је испитан за успостављање коначне дијагнозе.

Резултати. Сензитивност поступка износила је 90.9% за доушну пљувачну жлезду и 74% за подвиличну пљувачну жлезду, специфичност је била 95.9% за доушну пљувачну жлезду и 93% за подвиличну пљувачну жлезду и прецизност је била 94.7% за доушну пљувачну жлезду и 87% за подвиличну пљувачну жлезду. На основу хистопатолошког налаза биопсије шупљом иглом било је могуће диференцирати малигне од бенигнух лезија.

Закључак. Спроведено истраживање указује на предност и ефикасност биопсије шупљом иглом у дијагнози тумефаката доушне и подвиличне пљувачне жлезде.

Abstract

Introduction/Aim. The diagnosis of tumors of salivary glands relies heavily on radiological examination and biopsy of pathological tissue. The purpose of the present study is to investigate the sensitivity, specificity and accuracy of core needle biopsy in diagnosis of tumors of parotid and submandibular glands.

Methods. This study was designed as a prospective clinical trial performed between May

2008. and May 2015. at Department for otorhinolaryngology and maxillofacial surgery, Clinical Center Zemun, Belgrade. Examinations included 200 patients among which 100 were diagnosed with tumors of parotid salivary glands and 100 with tumors of submandibular salivary glands. Core needle biopsy was undertaken in all cases where tumor was smaller than 2 cm, far from blood vessels and far from the deep layer of parotid gland. Histopathological analysis was performed to identify histological type of the lesion. Upon performing the surgical procedure and consequently extirpation biopsies samples were investigated for definitive diagnosis.

Results. The sensitivity of the procedure was 90.9% for parotid salivary gland and 74% for submandibular salivary gland, the specificity was 95.9% for parotid salivary gland and 93% for submandibular salivary gland and the accuracy was 94.7% for parotid salivary gland and 87% for submandibular salivary gland. Based on histopathological findings of the salivary gland obtained using core needle biopsy of the tumor tissue, it was possible to differentiate between malign and benign lesions.

Conclusion. Current investigation points to the advantages and efficiency of core needle biopsy in diagnosis of tumors of parotid and submandibular salivary glands.

КЛЪУЧНЕ РЕЧИ. Биопсија шупљом иглом, малигни тумори, бенигни тумори, паротидна ложа, субмандибуларна ложа.

Садржај

1. Увод.....	3
1.1Анатомија великих пљувачних жлезда.....	3
1.1.1. Паротидна пљувачна жлезда.....	3
1.1.2.Субмандибуларна жлезда.....	3
1.1.3.Сублингвална жлезда.....	4
1.2.Хистологија и ембриологија.....	4
1.3.Физиологија пљувачних жлезда.....	5
1.4.Методe дијагностике патолошких промена пљувачних жлезда.....	6
1.5.Обољења пљувачних жлезда.....	8
1.5.1 Класификација патолошких промена пљувачних жлезда - Myers (2007.)	8
1.5.2.Хистолошка класификација тумора пљувачних жлезда - СЗО (1992.).....	9
1.6.Инфекције пљувачних жлезда.....	11
1.7.Поремећаји пљувачних жлезда код деце.....	12
1.8.Ненеопластичне промене пљувачних жлезда.....	14
1.9. Цисте пљувачних жлезда.....	16

1.10.Бенигни тумори пљувачних жлезда.....	17
1.11.. Малигне промене пљувачних жлезда.....	19
1.12.Васкуларне малформације пљувачних жлезда.....	22
1.13.Лимфопролиферативне болести	24
1.14..Врат код карцинома пљувачних жлезда	26
1.15.Методe дијагностике патолошких промена пљувачних жлезда....	29
1.16 Биопсија.....	35
2.ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ	52
3 .МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД.....	53
4.РЕЗУЛТАТИ.....	60
5.ДИСКУСИЈА.....	69
6.ЗАКЉУЧАК	79
7.ЛИТЕРАТУРА	80

1. УВОД

1.1 Анатомија великих пљувачних жлезда

1.1.1. Паротидна пљувачна жлезда

Паротидна жлезда поседује четири површине: површну или предњу, горњу, предњесредњу и задњесредњу. Паротидна жлезда има три ивице: предњу, средњу и задњу, као и два краја: предњи и задњи.

Односи паротидне пљувачне жлезде према околним структурама:

1. Површински или бочни односи: жлезда је повезана површно са кожом. Површинска фасција, површна ламина дубоке вратне фасције и Велики аурикуларни нерв (предња грана Ц2 и Ц3).

2. Предњесредње везе: жлезда је повезана предњосредње са граном доње вилице, масетером и медијалним птеригодиним мишићима. Део жлезде се може простирати између врата доње вилице, медијалног птеригоида и птеригоидног наставка. Гранчице фацијалног нерва и паротидног канала могу да се пројаве кроз ову површину.

3. Задњесредње везе: жлезда је у задњесредњем односу са мастоидним наставком темпоралне кости са придруженим јој стерноклеидомастоидним и дигастричним мишићима, стилоидним наставком слепоочне кости и три придружена мишића (стулоглоссус, стулопхарингеус, стулохуоидеус) и каротидним омотачем који садржи неуроваскулатуру (артеријакаротис интерна, вена југуларис интерна, НН X, XI, XII).

4. Медијалне везе: паротидна жлезда долази у контакт са горњим ждрелним констрикторним мишићем на медијалној граници, где се антеромедијална и постеромедијална површина срећу.

Структуре које пролазе кроз жлезду: од споља ка унутра: Н. VII, Ретромандибуларна вена, Спољашња каротидна артерија, Суперфицијална темпорална артерија, Гране великог аурикуларног нерва.

1.1.2. Субмандибуларна жлезда

Субмандибуларна пљувачна жлезда је по обиму око половине величине паротидне жлезде, а смештена је у субмандибуларном простору између базе мандибуле и

хеоидне кости. Субмандибуларна пљувачна жлезда скоро у потпуности испуњава коштану мишићну ложу. Она је покривена капсулом коју гради површна фасција врата, а простире се од хеоидне кости до базе мандибуле. Од жлезданог ткива њене доње средине одваја се изводни канал дуктус субмандибуларис - *Warthoni*, који се отвара на *caruncula sublingualis* заједно са Бартхолин-овим подјезичном пљувачном жлездом. Артеријска васкуларизација потиче од артерије *facialis*, а венска од *v. facialis* I *v. comitans n. hypoglossi*. Инервација потиче од вегетативног подвиличног ганглиона.

1.1.3. Сублингвална жлезда

Подјезична жлезда је најмања од великих пљувачних жлезда и по обиму чини око једне половине величине субмандибуларне жлезде. Ова жлезда смештена је у подјезичном пределу усне дупље. Главни изводни канали или Бартхолин-ијев канал, издваја се из средњег дела унутрашњ естрани сублингвалне жлезде и завршава се на *caruncula sublingualis* заједно са *Warthovim* каналом или поред њега.

Вааскуларизација потиче од *a. sublingualis* I *v. sublingualis* I *v. profundae linguae*. Живци припадају *ganglion submandibulare*.

Пљувачне жлезде се састоје од 3 пара великих пљувачних жлезди (заушне или паротидне, подвиличне или субмандибуларне и подјезичне или сублингвалне) и 600 – 1000 малих жлезди дистрибуираних испод површине мукозе оралне слузокоже, непца, параназалних синуса и горњег респираторног тракта.

1.2. Хистологија и ембриологија

Ембриолошки паротидне пљувачне жлезде се формирају током шесте недеље пренаталног живота. Епителијални пупољци ових жлезди локализовани су у унутрашњем делу образа, близу лабијалних комисура примитивних усана. Ови пупољци ће расти постериорно ка ушним јамицама, гранајући се да би формирале чврсте изданке са округластим терминалним крајевима. Негде око 10 недеље пренаталног развоја, ови изданци се канализују и формирају дуктусе, од којих највећи постаје дуктус паротидеус. Округласти терминални крајеви формирају жлездане ацинусе. Саливарна секреција започиње око 18 гестационе недеље. Потпорно везивно ткиво жлезде се развија од окоружујућег мезенхима

Хистолошки жлезда је поред сопствене капсуле од густог везивног ткива, снабдевена и лажном капсулом порекла од дубоке вратне фасције која се на замишљеној линији

између угла доње вилице и мастоидног наставка дели на спољашњи и унутрашњи омотач који обухватају жлезду. Жлезда поседује кратке пругасте и дуге интеркалатозне одводе.⁽³⁾ Интеркалатозни одводи су бројни и оивичени су кубоидним епителним ћелијама, поседујући лумен који је шири од сопствених ацинуса. Пругасти дуктуси су такође многобројни и састоје се од једноставног плочастог епитела, са центрима који представљају инкорпорације ћелија базалне мембране и митохондрија.⁽⁴⁾

1.3. Физиологија пљувачних жлезда

Пљувачне жлезде су егзокрине жлезде горњег аеродигестивног тракта. Подељене су у две основне групе. Велике пљувачне жлезде су паротидне, субмандибуларне и сублингвалне, док групу малих пљувачних жлезда сачињава мноштво малих, субмукозних пљувачних жлезда горњих партија аеродигестивног тракта. Основна функција пљувачних жлезда је стварање и лучење пљувачке.

Велике пљувачне жлезде су парне егзокрине жлезде, које су са усном дупљом повезане преко својих изводних канала.

Највеће пљувачне жлезде су доушне, или паротидне, локализоване ретромандибуларно, у паротидној ложи, одвојене од околног ткива паротидном фасцијом, продужетком вратне фасције. Фацијалним живцем подељене су на површински и дубоки део. Паротидне пљувачне жлезде су серозне жлезде. Жлезде инервише ушнослепоочни живац, једна од завршних грана доњовиличног живца. Парасимпатичка и симпатичка инервација, преко отичког ганглиона, пореклом је из глосо-фарингеалног живца, односно стабла симпатикуса око средње можданичне артерије.

Подвиличне, или субмандибуларне, пљувачне жлезде су мешовите жлезде, које сачињавају и серозни и мукозни ацинуси. Локализоване су у подвиличном простору, одвојене вратном фасцијом од околног ткива.

Подјезична, или сублингвална, пљувачна жлезда, мешовита или серомукозна, је најмања од три велике пљувачне жлезде. Смештена је у подјезичној ложи, испод слузокоже пода усне дупље.

Инервација подвиличних и подјезичних пљувачних жлезда потиче од одводних грана подвиличног ганглиона. Парасимпатичка нервна влакна из бубне врпце, пореклом су фацијалног живца, док симпатичка инервација води порекло од симпатичког сплета око артерије лица.

Мале пљувачне жлезде смештене су у субмукозном слоју усне дупље и

ждрела. На основу анатомске локализације, подељене су на лабијалне, букалне, непчане, тонзиларне, ретромоларне, лингвалне и фарингеалне. Према хистолошком саставу ацинуса, сврставају се у серозне (мале пљувачне жлезде на бочним странама језика), мешовите (лабијалне и букалне) и мукозне жлезде (непчане, ретромоларне, тонзиларне и мале пљувачне жлезде у пределу корена језика).

Укупна дневна количина излучене пљувачке износи између 800ml и 1500ml течности. Лучење пљувачке условљено је парасимпатичком и симпатичком инервацијом, као и протоком крви кроз жлездани паренхим.

1.4. Методе дијагностике патолошких промена пљувачних жлезда

Приликом евалуације и дијагностике патолошких промена пљувачних жлезда, користе се методе нативне радиографије, сијалографије, компјутеризоване томографије (ЦТ), магнетне резонанце (МРИ), сцинтиграфије, нуклеарне медицине и ултразвучне дијагностике.

Нативна радиографија проналази примену у дијагностици обструкција изводних канала пљувачних жлезда у виду сијалолита неорганске природе. Уз апликацију контрастног средства постиже се увид у комплетан систем изводних канала и ацинуса паренхима пљувачних жлезда. Услед суперпонирања са коштаним структурама, примена нативне радиографије је, у појединим случајевима, ограничена и потпуно замењена алтернативним методама снимања.

Применом компјутеризоване томографије, са високом прецизношћу се детектују калцификације малог промера и постиже се адекватан опис туморских лезија меких и чврстих ткива. Разлика у густини између мишићног и масног ткива око пљувачних жлезда омогућава дефинисање граница туморског ткива и дијагностиковање екстензија неоплазми изван жлезданог паренхима. Предност компјутеризоване томографије, у односу на магнетну резонанцу, огледа се у вишеструко бржој изради снимака.

Магнетна резонанца је метод избора дијагностике тумора пљувачних жлезда код многих терапеута, услед високе прецизности приликом евалуације мекоткивних промена. Променом секвенце снимања, стиче се јасан увид у границе туморских лезија, као и разлику између цистичних и солидних ткива. Услед прецизнијег приказа мекоткивних структура, помоћу магнетне резонанце се са већом тачношћу може одредити присуство перинеуралног ширења малигних лезија.

Примена сцинтиграфије базира се на разлици у афинитету патолошких

процеса према радионуклеотиду технецијума-99. Након интравенске апликације, употребом гама камере, постиже се евалуација ткива пљувачних жлезда у виду функционалних испитивања и дијагностике туморских промена. Употребом сцинтиграфије, са високом прецизношћу могуће је дијагностиковати Вартинов тумор и онкоцитом.

ПЕТ скенер приказује метаболички активна ткива. Његова примена се базира на емисији позитронског зрачења у циљу прецизног дефинисања и демаркације туморских промена врло малих димензија. Недостатак употребе нуклеарне медицине је немогућност јасне диференцијалне дијагностике бенигну од малигну формација.

Ултразвучна дијагностика је лимитирана на површинске мекоткивне структуре главе и врата. Применом ултразвука, стиче се јасна клиничка слика о величини туморског ткива, његовој позицији у односу на остале структуре, конзистенцији и структури, присуству обструкција изводног канала и правца развијања инфламаторног процеса. Услед једноставности и доступности поступка снимања, представља важну дијагностичку методу у сврхе контролисања и праћења патолошких промена.

Применом различитих техника снимања у циљу дијагностике тумора постижу се високо прецизне информације о природи патолошке лезије, њеној величини, односу према околном ткиву, конзистенцији и саставу. Ирегуларне границе суспектног туморског ткива, нејасна инфилтрација околине и присуство перинеуралног ширења туморске лезије указују на малигну природу лезије. Међутим, ни један од модалитета евалуације патолошких промена не пружа апсолутну поузданост диференцијалне дијагнозе и не искључује обавезну примену биопсије ткива ради верификације тумора.

1.5.Обољења пљувачних жлезда

1.5.1.Класификација патолошких промена пљувачних жлезда - Myers (2007.)

Неопластичне промене		Ненеопластичне промене
Бенигне промене	Малигне промене	
<ul style="list-style-type: none">• Плеоморфни аденом• Аденом базалних ћелија• Каналикуларни аденом• Миоепителијом• Вартинов тумор• Цистични аденом• Лимфаденом• Онкоцитом и онкоцитоза• Дуктални папилом• Себацеални аденом• Тумору сличне промене	<ul style="list-style-type: none">• Аденоидни цистични карцином• Мукоепидермоидни карцином• Малигни миксоми• Карцином ацинусних ћелија• Полиморфни аденокарцином ниског степена малигнитета• Епителни-миоепителни карцином• Аденокарцином базалних ћелија• Малигни миоепителијом• Цистични аденокарцином• Дуктални карцином• Карцином великих ћелија• Карцином малих ћелија	<ul style="list-style-type: none">• Акутни сиалоаденитис• Хронични неаутоимуни сиалоаденитис• Аутоимуни сиалоаденитис• Некротизирајућа сиалометаплазија• Субакутни некротизирајући сиалоаденитис• Сиалоаденозе• Аденоматоидна хиперплазија• Цисте пљувачних жлезда• Дисгенетичка полицистична болест

- Паноцелуларни карцином

1.5.2.Хистолошка класификација тумора пљувачних жлезда - СЗО (1992.)

1. Аденоми

1. Плеоморфни аденом
2. Миоепителиом
3. Аденом базалних ћелија
4. Вартинов тумор
5. Онкоцитом
6. Каналикуларни аденом
7. Себацеални аденом
8. Дуктални папилом
9. Цистични аденом

2. Карциноми

1. Карцином ацинусних ћелија
2. Мукоепидермоидни карцином
3. Аденоидни цистични карцином

4. Полиморфни аденокарцином ниског степена малигнитета
5. Епителни-миоепителни карцином
6. Аденокарцином базалних ћелија
7. Себацеални карцином
8. Папиларни цистични аденокарцином
9. Муцинозни аденокарцином
10. Онкоцитни карцином
11. Дуктални карцином
12. Аденокарцином
13. Малигни миоепителиом
14. Карцином у плеоморфном аденому
15. Планоцелуларни карцином
16. Карцином малих ћелија
17. Недиферентовани карцином

3. Остали карциноми

1. Неепителни тумори
2. Ангиоми
3. Липоми
4. Тумори нервног ткива
5. Саркоми

4. Малигни лимфоми

5. Секундарни тумори

6. Некласификовани тумори

7. Лезије сличне туморима

1. Сиалоаденоза
2. Онкоцитоза
3. Некротизирајућа сиалометаплазија
4. Бенигна лимфоепителна лезија
5. Цисте пљувачних жлезда
6. Хронични склерозирајући сиалоаденитис
7. Цистична лимфоидна хиперплазија код АИДС-а

1.6. Инфекције пљувачних жлезда

Инфекције пљувачних жлезда могу се манифестовати као акутно или хронично стање које се манифестује са отицањем, са или без бола, са или без системског утицаја, који захвата у највећем броју велике пљувачне жлезде. Најчешће изоловани патогени су бактеријског и вирусног порекла. Деца могу да оболе од истих болести као и одрасли.

Инфекције пљувачних жлезда могу да буду акутне и хроничне. Акутне су код пацијената који су претходно имали нормалну жлезду, са наглим настанком дифузног, отока који се нејасно шири, целе жлезде или локализованог отока са нејасним границама, који су болни. Папила Стеноновог канала је еритематозна из које се понекада цеди гнојни ексудат.

Хронични облик је када пацијент примети појаву дифузног отока целе пљувачне жлезде који се постепено увећава или као дискретан јасно ограничен оток дела пљувачне жлезде, најчешће се не наводи бол као симптом. Понекада се примећују и промене на кожи које могу бити индикација неоплазме или туберкулозе.

Најчешћи клинички проблем са којима се одрасле особе јављају је отицање паротидне жлезде или субмандибуларне жлезде, са дијагнозом опструктивног сијалоаденитиса, удруженог са сијалолитијазом, дукталном стенозом или сијалоектазијама. Вероватан узрок опструктивног сијалоаденитиса су бактеријске инфекције у највећем броју случајева.

Комплетно отицање жлезди је чешће повезано са обољењима дуктуса, насупрот парцијалном отицању жлезде које може бити неопластичне или инфламаторне етиологије.

Обољења:

Вирусна обољења:

Мумпс: Мумпс је најчешће вирусно обољење пљувачних жлезда и манифестује се унилатералним или билатералним отицањем паротидне жлезде. Најчешће се јавља код деце млађих од 15 година.

Изазивач мумпса је парамиксо вирус, РНА вирус из породице инфлуенца и параинфлуенца вируса.

Терапија мумпса су антибиотици, сијалологна средства и рехидратација.

Друга вирусна обољења могу да дају идентичне симптоме болести као мумпс.

ХИВ вирус може да се манифестује као увећање паротидне пљувачне жлезде услед мултиплих лимфоемпителијалних цисти.

Рекурентни паротитис се јавља у виду рекурентних епизода акутног или субакутног отицања паротидне жлезде, уну- или билатерално уз температуру и бол. Епизоде се јављају на неколико месеци, понекад и чешће док се између епизода не јављају никакви симптоми. Терапија је искључиво симптоматска.

Антибиотици у терапији инфламација жлезде треба да се ординирају само када се сумња на специфичну бактеријску инфекцију или се дијагноза потврди брисом.

Парцијално отицање пљувачних жлезда, после дијагностике могу да захтевају ексцизију да се потврди сумња на бактеријску инфекцију или да се искључи могућност малигних неопластичних алтерација.

1.7. Поремећаји пљувачних жлезда код деце

Примарне лезије порекла пљувачних жлезда код деце су ретке

Поремећаји пљувачних жлезда у дечијем добу могу да се поделе у две категорије 1) тумефакције пљувачних жлезда 2) сијалореја код деце са неуролошким дисабилитетом

Тумефакције пљувачних жлезда у дечијем добу су чешће порекла васкуларних аномалија и инфективних и инфламаторних лезија, а не епителни тумори пљувачних жлезда

-Хемангиоми су најчешћи тумори паротидне жлезде дечијег доба. Хемангиоми воде порекло од плаценте, што је откривено у студији када је примећено да хемангиоми поседују сите ћелијске маркере као плацента. ⁽⁰⁾Типично пролиферише у току прве године па касније спонтано инволуира наредних година. Дијагноза се лако успоставља клиничким прегледом када је лезија типично мека, сунђераста која се уочава првих месеци живота и наставља са растом у току прве године живота.

Обично је терапија избора само праћење лезије мада се користе високе дозе кортикостероида када се јаве улцерације коже, сметње при дисању, сметње при функцији булбомотора, конгестивни инфаркт миокарда.

Касније се приступа естетској хирургији после 3-5. године живота када треба да се реши проблем ожиљно измењене коже и фиброзно-масног ткива.

-Лимфне малформације су бенигне конгениталне васкуларне аномалије које се састоје од цистични проширених лимфних судова. Најчешће се јављају око 3. године живота и дијагноза се потврђује компјутеризованом томографијом. Обично

расту споро али се понекада и акутно увећају код инфекција горњих делова респираторног тракта или мањих траума.

Терапија подразумева хируршку ексцизију. Мада због близине неуроваскуларних снопова постоји ризик од парезе фацијалног нерва па се саветује само делимична ексцизија поготово код екстензивне инфилтрације.

Такође се може покушати са склерозантном терапијом са ОК-432 (Пицибанил)⁽¹⁾ који нису дали ништа горе резултате од хирургије великих пљувачних жлезда.

-Ранула се јавља као унилатерална циста пода уста, плавичасте пребојености и верује се да је узрокована опструкцијом сублингвалне жлезде или услед екстравазације мукуза после трауме сублингвалне жлезде.⁽²⁾ Понирућа ранула, која се простире изван постериорне границе милохиодног мишића, клинички се види као мекана, безболна, непокетан оток у врату. У дечијем узрасту може да се помеша са лимфним малформацијама, али компјутеризована томографија или магнетна резонанца најбоље разјашњавају етиологију.

Терапија подразумева ексцизију рануле као и подјезичне пљувачне жлезде.

-Аномалије прве шкржне бразде- Прва бранхијална бразда између првог и другог лука перзистира код новорођене деце као спољашњи слушни канал. Дефекти ове бразде могу да доведу до бранхијалних аномалија.

(Тип 1 лезија су чисто ектодермалног порекла тако да не укључују хрскавицу.⁽³⁾ Анатомски тип 1 лезија има тенденцију да се простире паралелно спољешњем слушном каналу.

Тип 2 лезија представљају аномалије мембранозног и картилагинозног дела спољашњег слушног канала. Анатомски се простиру инфериорно кроз ткиво паротидне жлезде према врату.)

Клинички се јављају као цисте или синуси преаурикуларне регије или у горњој трећини врата, антериорно стерноклеидомастоидном мишићу. Мултипле инфекције паротидне регије које морају да се инцидирају су обично довољни да скрену пажњу на постојање бранхиогене цисте. Комплетна хируршка ексцизија је терапија избора.

Када орална физикална терапија не успе или напросто није могућа код деце са неуролошким поремећајима који имају проблема са сијалорејом, терапијске опције укључују фармакотерапију или хируршку терапију осмишљену да или преусмери ток пљувачке или да умањи целокупну продукцију пљувачке.

Компликације

Паротидектомија може да се грешком изведе код деце због лезија које обично

не захтевају операцију, као што су хемангиоми, нетуберкулозне микобактеријске инфекције, болест мачије огреботине и лимфома. Треба имати на уму да иако солидни тумори пљувачних жлезда могу да се јаве, доста су ретки у дечијем узрасту. Радиолошка дијагностика, ФНА биопсија и серологија могу доста помоћи у диференцијалној дијагностици пре него што се приступи паротидектомији.

Када је угрожен вид и слух због ширења хемангиома паротидне жлезде на спољашњи слушни канал и на капке, системски стероиди и ласерска терапија су разумне и мање инвазивне опције него паротидектомија.

Код операција лимфних малформација треба имати на уму да су оне бенигне и не-неопластичне па се може извршити само делимична ексцизија, уместо да се ризикује повреда и жртвовање битних неуроваскуларних структура и фацијалног нерва.

У диференцијалној дијагнози интрапаротидних и рекурентних апсцидирајућих рекурентних паротитиса мора се узети и у обзир аномалија првог бронхијалног лука. Ако се ово не узме у обзир и ако се не изврши комплетна ексцизија, може доћи до рецидива. Тада је боље приступити суперфицијалној паротидектомији.

Када се ради репозиција Вартоновог канала код деце са сијалорејом, остављање сублингалне жлезде представља велики ризик за јављање постоперативних ранула.

Највећи део пљувачке која се јавља у миру потиче од субмандибуларне пљувачне жлезде.

1.8..Ненеопластичне промене пљувачних жлезда

Акутни сиалoadенитис

Акутни сиалoadенитис представља инфламаторну промену пљувачних жлезда, бактеријске или вирусне етиологије. Иако може захватити било које пљувачне жлезде, у највећем броју случајева се развија у великим пљувачним жлездама, доминантно у паротидним.

Бактеријски сиалoadенитис се обично развија као директна последице саливарне стазе и ретроградне бактеријске контаминације жлезданог ткива оралном микрофлором. Саливарна стаза најчешће настаје услед дехидратације, постоперативног стања, старије животне доби, радио терапија, медикаментозне терапије и сиалолитијазе. Клинички се манифестује као доминантно унилатерални оток, еритематозне коже збрисаног цртежа, палпаторно болно осетљив, са нејасним

ширењем у околне регије. Експресијом дуктуса пљувачне жлезде добија се пурулентан, млечно пребојен ексудат.

Сиалоаденитис вирусне етиологије карактерише претежно билатералан, палпаторно болан оток, уз појаву продромалних симптома у виду грознице, главобоље, миалгије и катаралног фарингитиса.

Хронични неаутоимуни сиалоаденитис

Хронични неаутоимуни сиалоаденитис представља хроничну бактеријску инфламаторну промену великих пљувачних жлезда, насталу услед рекурентне обструкције тока саливе. Најчешћи етиолошки фактори рекурентне стазе саливарног тока су сиалолитијаза, радио терапија малигнитета главе и врата и грануломатозна обољења.

Клинички се манифестује периодичним, умерено болним, једностраним или обостраним отоцима великих пљувачних жлезда, вишедневне или вишенедељне еволуције. Оток жлезде може перзистирати и у временским интервалима без запаљења ткива пљувачних жлезда. Услед суперинфекције развија се клиничка слика акутног сиалоаденитиса. Експресијом дуктуса пљувачне жлезде добија се мања количина жућкасто или млечно пребојене саливе.

Хронични аутоимуни сиалоаденитиса

Већина аутоimunих сиалоаденитиса хистопатолошки се сврставају у миоепителиоидне сиалоаденитисе (МЕСА), односно бенигне лимфоепителиоидне лезије. Могу се јавити у склопу микулићеве болести, сика синдрома, сјогреновог синдрома и осталих системских аутоимуних обољења са реперкусијама на велике пљувачне жлезде, као што су вегенерова грануломатоза и саркоидоза.

Миоепителиоидни сиалоаденитиси клинички се манифестују у виду унилатералних и билатералних отока саливарних пљувачних жлезда, вишенедељне еволуције, са повременим регресијама, праћени сиалорејом или потпуном сиалостазом. Најчешће се јављају у женског пола, у петој и шестој деценији живота.

Некротизирајућа сиалометаплазија

Некротизирајућа сиалометаплазија је бенигна лезија, која може импоновати као

малигнитет.Клинички, испољава се као солитаран, унилатералан, јасно ограничен улкус, најчешће на прелазу из тврдог у меко непце.Еритематозне подлоге, подривених ивица, спонтано регредира у временском интервалу од неколико недеља или месеци.

Субакутни некоротизирајући сиалоаденитис

Субакутни некротизирајући сиалоаденитис се клинички манифестује као субмукозни тумефакт, палпаторно болно осетљив, претежно локализован на мукози непца.У поређењу са НСМ, мукоза тврдог непца је интактна, без улцеративних промена, док се хистолошки не проналазе знаци метаплазије и фиброзе.Спонтано регредира.

Сиалоаденозе

Сиалоаденозе су нетуморска, неинфламаторна обољења паренхима пљувачних жлезда, мултифакторијалне етиологије.

Манифестују се дифузним, безболним, претежно билатералним увећањем пљувачних жлезда.Најчешће су захваћене паротидне пљувачне жлезде.Етиолошки фактори који се доводе у везу са сиалоаденозом су нутритивни (алкохолизам, цироза јетре, малнутриција), ендокрини (диабетес меллитус, обољења тиреоидне жлезде) и неурохемијски (вегетативно стање, тровање оловом, живом, јодом).

Аденоматозна хиперплазија

Аденоматозна хиперплазија манифестује се у виду безболног, субмукозног тумефакта тврдог и меког непца и, ретко, регије ретромоларног тригонума.

Хистолошки, лезија се састоји од експандираних мукозних ацинуса, уз одсуство инфламаторне компоненте.Слузокожа изнад лезије је непромењених карактеристика.

1.9.Цисте пљувачних жлезда

Цистичне формације пљувачних жлезда класификоване су на:

- Мукокеле,

- Дуктогене цисте,
- Лимфоепителне цисте и
- Дисгенетске цисте – рануле

Мукоцеле и дуктогене цисте су мале, лоптасте цистичне творевине, пореклом од малих пљувачних жлезда. Патохистолошки, на основу присуства епитела, деле се на екстра-вазационе, псеудоцисте, и ретенционе, праве цисте. Псеудоцисте настају траумом изводног канала, приликом чега долази до изливања садржаја дуктуса у околно везивно ткиво, које сачињава зид цисте.Најчешћа локализација екстравазационих циста је слузокожа доње усне и углава усана.Ретенциона циста настаје опструкцијом дуктуса пљувачних жлезда сијалолитом, мукозним садржајем, или услед стриктуре изводног канала.Зид цисте сачињава епител дуктуса пљувачне жлезде.

Ранула је унилокуларна или мутилокуларна цистична формација великих пљувачних жлезда, плавкасте боје, локализована најчешће у предњем делу пода уста, латерално од френулула језика.Меке је конзистенције, локализована испод слузокоже пода уста.У односу на њену пропагацију у односу на милохиоидни мишић, описани су дубоки и површински варијетет.

1.10..Бенигни тумори пљувачних жлезда

Плеоморфни аденом

Плеоморфни аденом је најчешћи бенигни тумор пљувачних жлезда, са доминантом локализацијом у паротидној пљувачној жлезди.

Манифестује се као субкутани, овални тумефакт, јасно ограничен од околног ткива, везан за пљувачну жлезду.Склон је рецидивирању и малигној алтерацији.У ретким случајевима, плеоморфни аденом, хистолошки бенигне природе, може метастазирати и понашати се као малигни тумор ниског степена малигнитета.

Патохистолошки, тумор поседује везивноткивну капсулу, која га, у великим пљувачним жлездама, обично комплетно обавија, одвајајући тумор од околног ткива.У малим пљувачним жлездама, капсула плеоморфног аденома може бити непотпуна.Паренхим тумора састоји се од епителне и мезенхимелне компоненте.

Аденом базалних ћелија

Аденом базалних ћелија је бенигни тумор, најчешће локализован у паротидној пљувачној жлезди. Манифестује се као јасно ограничени, хомогени, субкутани

тумефакт, који одаје утисак увећаног лимфног нодуса.

Каналикуларни аденом

Каналикуларни аденом је бенигни тумор, најчешће локализован у малим пљувачним жлездама горње усне. Манифестује се као јасно ограничени, субмукозни тумефакт, вишегодишње еволуције.

Миоепителиом

Миоепителиом је бенигни тумор, са најчешћом локализацијом у паротидној пљувачној жлезди и малим пљувачним жлездама непца. Манифестује се као спорорастућа, јасно ограничена, инкапсулирана формација. Капсула тумора може бити некомплетна, или потпуно одсуствовати у локализацији тумора на непцу.

Вартинов тумор

Вартинов тумор је бенигни тумор, локализован искључиво у паротидној пљувачној жлезди и околним лимфним нодусима, најчешће везан за доњи пол пљувачне жлезде. Може се јавити билатерално.

Манифестује се као спорорастући тумефакт, доминантно се јавља код мушког пола и пушача, мекане конзистенције, понекад флукутира.

Патохистолошки, састоји се од мноштва цистичних простора и папиларних формација, обложених двоструким онкоцитним епителом. Везивну строму формира лимфно ткиво са герминативним центрима, налик на лимфне нодусе. Тумор је окружен везивноткивном капсулом, често се јавља у виду мултифокалних формација.

Цистични аденом

Цистични аденом је редак бенигни тумор, најчешће локализован у паротидној жлезди, мукози усана и образа. Манифестује се као уницистична или мултицистична лезија, испуњена серозно или мукозном течностју.

Лимфаденом

Лимфаденом је редак бенигни тумор пљувачних жлезда, готово искључиво локализован у паротидној пљувачној жлезди. Услед проминентне лимфоидне строме, блиске је патохистолошке слике вартиновом тумору.

Манифестује се као безболна тумефакција, вишемесечне или вишегодишње

еволуције, јасно ограничена, солидне или цистичне конзистенције.

Онкоцитом и онкоцитоза

Онкоцитом је редак бенигни тумор пљувачних жлезда, кога карактерише онкоцитоза, дифузна или мултифокална пролиферација онкоцита. Доминантно је захваћена паротидна пљувачна жлезда, док се у преосталим случајевима готово искључиво јавља у подвличног пљувачној жлезди.

Дифузна онкоцитоза обухвата комплетну пљувачну жлезду, карактерише је минимална количина преосталог ткива пљувачног паренхима нормалне грађе, док се онкоцитом и мултифокална нодуларна онкоцитна хиперплазија манифестују као изоловане пролиферације онкоцита унутар жлезданог паренхима очуване хистолошке грађе.

Клинички, онкоцитоза се манифестује као унилатерално или билатерално увећање пљувачне жлезде. Онкоцитом и мултифокалну нодуларну онкоцитну хиперплазију карактерише појава субкутаних, јасно ограничених, нодуса, везаних за ткиво пљувачне жлезде.

Дуктални папилом

Дуктални папиломи су ретка група бенигну папиларних неоплазми изводних канала великих пљувачних жлезда. На основу патохистолошке слике, групу сачињавају три ентитета бенигну тумора: интрадуктални папилом, инвертни дуктални папилом и папилиформни сиалоаденом.

Клинички, интрадуктални папилом и инвертни дуктални папилом се манифестују као јасно ограничене туморске лезије, хистолошки цистичне структуре. Папилиформни сиалоаденом представља гранулирану масу, која обухвата површину оралне мукозе.

1.11.. Малигне промене пљувачних жлезда

Аденоидни цистични карцином

Аденоидни цистични карцином је малигни тумор, преодминатно локализован у малим пљувачним жлездама меког и тврдог непца. Карактерише га спор раст и дуготрајна еволуција туморске лезије.

Манифестује се као субкутана нодуларна промена, чврсте конзистенције, нејасно ограничене према околном ткиву, непокретна, са утиском инфилтрације дубљих ткива. Присутно перинеурално и периваскуларно ширење туморске промене доводи

до појаве парестезија и парализе дистрибутивне регије захваћених нерава, као и болне осетљивости у раним фазама болести. Тумор поседује склоност рецидивирању и метастазама. Карактеристичне су удаљене, хематогене, метастазе у плућима, јетри, скелету и мозгу. Ретко метастазира у регионалне лимфне нодусе.

Мукоепидермоидни карцином

Мукоепидермоидни карцином је најчешћи малигни тумор пљувачних жлезда, са претежно локализован у великим пљувачним жлездама, доминантно у паротидној.

Најчешће се манифестују као спорорастућа, субкутана туморска маса, вишегодишње еволуције, која импонује као бенигна неоплазма.

Клиничка слика је у директној корелацији са степеном диференцијације ћелија туморског ткива. Добро диферентовани мукоепидермоидни карциноми су јасно ограничени, неинкапсулирани тумори, спорог раста, без перинеуралне инвазије и мале склоности метастазирању. Слабо диферентоване карциноме карактерише брз раст, нејасна ограниченост од околног ткива, изражена ткивна инфилтрација, перинеурално ширење и склоност регионалног и удаљеног метастазирања.

Карцином ацинусних ћелија

Карцином ацинусних ћелија је редак малигни тумор, локализован доминантно у паротидној пљувачној жлезди. Може се јавити билатерално.

Манифестује се као солитарна субкутана тумефакција, релативно чврсте конзистенције, покретна у односу на околно ткиво, спорог раста и дуготрајне еволуције.

Хистолошки, тумор је добро диферентован, карактерише га локално инвазиван раст и мала склоност рецидивирању, регионалном и удаљеном метастазирању.

Малигни миксоми

Малигни миксоми представљају групу малигних тумора у које се сврставају три ентитета: карцином порекла плеоморфног аденома, прави малигни миксом (карциносарком) и метастазирајући миксни тумор.

Карцином у плеоморфном аденому

Малигном алтерацијом плеоморфног аденома формира се слабо диферентован карцином, високог степена малигнитета. Вероватноћа малигне алтерације директно је пропорционална дужини временске еволуције примарне бенигне неоплазме.

Манифестује се као тумефакција, вишегодишње еволуције, са изненадним, брзим растом. Карцином порекла плеоморфног аденома метастазира искључиво као карцином. Присутна је висока склоност регионалним и удаљеним метастазама, пре свега у плућа и кичмене пршљенове. Локално је агресивног карактера, са израженом ткивном инфилтрацијом и перинеуралним ширењем.

Прави малигни миксом

Прави малигни миксом је неоплазма са присутним малигнитетом и епителне и мезенхималне компоненте тумора. Карциноматозну компоненту најчешће сачињава аденокарцином, сквамозелуларни карцином, или недиферентовани карцином, док мезенхималну компоненту, у највећем броју случајева, чини хондросарком. Присутна изражена способност метастазирања, доминантно хематогеним путем, пре свега у плућа и коштаном ткиву.

Метастазирајући миксни тумор

Метастазирајући миксни тумор је неоплазма, истоветне хистопатолошке слике бенижном плеоморфном аденому, са склоности ка регионалним и удаљеним метастазама, доминантно у плућа и коштаном ткиву.

Полиморфни аденокарцином ниског степена малигнитета

Карцином ниског степена малигнитета, превасходно пореклом малих пљувачних жлезда. Јасно ограничен од околног ткива, неинкапсулиран. Карактерише га инфилтративни тип раста, перинеурална инвазија, склоност рецидивирању и метастазама у регионалне лимфне нодусе.

Епителни-миоепителни карцином

Епителни-миоепителни карцином је редак малигни тумор пљувачних жлезда, ниског степена малигнитета, доминантно локализован у великим пљувачним жлездама. Манифестује се као асимптоматска поткожна туморска промена, споре еволуције. Поседује склоност ка рецидивирању и појави регионалних и удаљених метастаза.

Аденокарцином базалних ћелија

Аденокарцином базалних ћелија је малигни пандан аденому базалних ћелија. У највећем броју случајева, аденокарцином се јавља у великим пљувачним жлездама,

доминантно у паротидној жлезди, развијањем де ново, или малигном алтерацијом базоцелуларног аденома.

Карактерише га спор раст, дуготрајна еволуција туморског ткива, везаног за паренхим пљувачне жлезде. Присутна је перинеурална инвазија туморским ткивом.

Малигни миоепителиом

Малигни миоепителијом је малигни пандан миоепителијому, са најчешћом локализацијом у паротидним пљувачним жлездама.

Манифестује се као неинкапсулирана туморска маса, релативно тврде конзистенције, споре еволуције, претежно настале малигном алтерацијом постојеће туморске лезије.

1.12. Васкуларне малформације пљувачних жлезда

Васкуларне промене могу да захвате велике и мале пљувачне жлезде. Деле се на хемангиоме и васкуларне малформације. Васкуларне малформације могу бити венске, капиларне, лимфне, артеровенске, и мешовите (Венско лимфатичне и венско венуларне).

Хемангиоми спонтано регредирају, док васкуларне малформације настављају са растом и са ширењем током целог живота. Артериовенске малформације су деструктивне и угрожавају живот, сходно томе захтевају хирушко лечење. Терапија венских и лимфних малформација врши се помоћу склеротерапије, ласерске фототерапије и хируршке ексцизије.

Касабах-Мерит синдром (Kasabach-Merritt Syndrome) се дефинише као нагомилавање тромбоцита, екхимоза и последична срчана инсуфицијенција. Промене које се јављају су заправо капошиформни хемангиоендотелиоми (КХЕ) и обично су тврде, имају нејасне границе и љубичасто су пребојене.

Рапидно инволуирајући конгенитални хемангиом (РИКХ) и неинволуирајући конгенитални хемангиом (НИКХ) не пролазе кроз фазу пролиферације. Диференцијално дијагностички могу да се разликују само преко времена по инволуцији. РИКХ се после пар месеци повуку без икаквог трага док НИКХ морају да се хируршки ексцидирају.

-Венуларне малформације (Капиларне) промене се воде порекло од малих венула дистално од капиларних проширења. Површне су па иако се могу налазити изнад великих пљувачних жлезда обично их не захватају, мада могу захватити мале пљувачне жлезде. Терапија ових промена подразумева ласерску фотокоагулацију са

бесконтактним YAGili пулсирајућим ласером (PDL)

-Венске малформације су заправо груписане проширене вене. Сматрају се за промене ниског протока. Присутне су на рођењу мада се не препознају увек од старта. Флеболити, палпаблни калцификовани тромбови су патогномонични за ове промене, ако су присутни. Могу да буду дубље када се уопште не види пребојеност коже већ само масивна тумефакција.

Могу да расту различитом брзином у различитим периодима као што су пубертет, примена оралних контрацептива, трудноћа или траума. Могу да се јаве као изоловане лезије или мултипли фокуси. Предилекциона места за венске малформације главе и врата су букална мукоза, језик, орална комисура, букални простор, паротида и мека ткива врата. Обично захватају мишиће али није страшно да обухвате и велике и мале пљувачне жлезде.

Терапија зависи од случаја до случаја и обично подразумева терапију YAG ласером ако су промене суперфицијалне. ⁽²⁾ Дубље промене се третирају ендоскопски где се прво третирају дубљи делови промене. Склеротерапија је опција код контроле експанзије венских малформација ⁽³⁾

-Лимфне малформације су спорог тока које се састоје од проширених лимфних судова а могу да буду локалног или дифузног карактера у зависности од раширености лезије као и микроцистичне и макроцистичне. Микроцистичне лезије имају просторе које су мање од 2мм у пречнику. Присутне су од тренутка рођења и полако се увећавају у току целог живота. Обично су доста велике у тренутку рођења па врше опструкцију дисајних путева.

Могу се увећати током инфекција због повећане активности имуног система и лимфног протока, па је доста битно третирати примарну инфекцију антибиотцима и кортикостероидима да би се спречиле иреверзибилне промене и експанзија малформације.

Две главне методе третмана ових малформација пљувачних жлезда су хирургија и склеротерапија. Такође може да се сарађује са интервентним радиологом који може директно да убризга склерозирајућа средства, па се потом промена која се смањи ексцидира. Склеротерапија није толико успешна у случају микроцистичних промена.

-Артериовенске(АВ) фистуле се не смеју помешати са АВ малформацијама. Фистуле настају и обично су резултате трауме. АВ фистула може да се створи у и око паротидне жлезде и да укључује суперфицијалну темпоралну артерију и вену. Терапија може бити емболизација од стране интервентног

радиолога, или хируршка ресекција фистулозног тракта након суперфицијалне паротидектомије ради приступа.

Обично се примети васкуларна шара коже или мукозе слично капиларним малформацијама. Пацијент пријављује пулсације или крварење мукозе или коже која је захваћена..

Најбоље дијагностичко средство је магнетна резонанца или ангиографија магнетном резонанцом, или артериограм. Ангиографија показује промену која се брзо пуни са екстравазацијом контраста у промени (нидус) као и брзо пуњење вена које одводе пристиглу крв. Нидус је где се јавља АВ шант и то је абнормална регија.

Лечење АВМ који захватају велике пљувачне жлезде подразумева емболизацију и/или хируршку ресекцију. Сама емболизација је привремено решење и ако се не санира брзо ексцизијом, јавља се нови колатерални ток који може само да отежа каснију хируршку терапију.

Хируршка ексцизија мора бити радикална и ако треба мора да захвати и околне структуре као што су на пример мимични мишићи. Када су захваћене субмандибуларна или сублингвална жлезда могу да се одстране али се морају заштити и сачувати околни велики нерви.

1.13.Лимфопрولیферативне болести

Лимфоми

Лимфоми су солидни тумори малигне природе, који настају неконтролисаним умножавањем лимфоцитног и хистиоцитног ткива.Настају као последица блока сазревања имуноцита у одређеном стадијуму диференцијације, што за последицу има неконтролисано умножавање малигно промењених ћелија тог стадијума и стварања ћелијског клона.

Лимфоми се деле у две основне групе: Хочкин и Нон-Хочкин лимфоми.

Хочкин лимфом

Хочкин лимфом је лимфом ниског степена малигнитета, који је саграђен већим делом од реактивних ћелија (лимфоцита), а мањим од малигних ћелија (Реед-Стернбергове ћелије), где знатни део тумора сачињава бенигни, инфламаторни одговор ткива домаћина. Хочкин лимфом је најчешћи малигни ентитет главе и врата код деце.

Примарна локализација хочкиновог лимфома је у лимфним нодусима, пре

свега вратне регије.Поседује карактеристичан начин ширења кроз лимфни систем, захватајући лимфне нодусе у континуитету.

Манифестује се као безболан оток вратне регије, палпаторно претежно меке, еластичне конзистенције.Чврста, гумаста конзистенција је последица присутне фиброзе.Системски симптоми који могу пратити хочкинову лимфопрولیферативну болест су повишена температура, ноћно знојење и губитак телесне масе.Понекад је присутна спленомегалија.

Основна подела хочкин лимфома је на основу Ан Арборске класификације:

Стадијум	Карактеристике
I	Захваћеност једног региона лимфних нодуса или једног екстралимфатичног места
II	Захваћеност два или више региона лимфних нодуса са исте стране дијафрагме, или локализовано хватање екстралимфатичног органа и лимфних нодуса са исте стране дијафрагме
III	Захваћеност лимфних нодуса са обе стране дијафрагме, што може бити праћено хватањем екстралимфатичних органа
IV	Дисеминована захваћеност једног или више екстралимфатичних органа, са или без лимфаденопатије

На основу патохистолошке слике, хочкин лимфоми се деле на лимфоме типа лимфоцитне преминације, типа мешовите целуларности, типа нодуларне склерозе и типа лимфоцитне деплеције.

Нонхочкин лимфом

Малигно лимфопрولیферативно обољење, које доминантно захвата особе средње и старије старосне доби.

Примарна локализација нехочкиновог лимфома су најчешће лимфни нодуси вратне регије и лимфатично ткиво дигестивног тракта.У малом проценту, примарна локализација може бити екстранодуларна.

Манифестација обољења зависи од његове локализације.Захваћеност вратне регије карактерише поткожна тумефакција, палпаторно безболна, меке конзистенције, често споре, вишемесечне еволуције.Системски симптоми који могу

пратити хочкинову лимфопрولیферативну болест су повишена температура, ноћно знојење и губитак телесне масе. Услед локализације на желуцу и цревима, обољење може пратити синдром лоше ресорпције, опструкције дигестивне цеви и перфорација услед инфилтрата цревног зида. Могу бити захваћена јетра, слезина и коштана срж.

Подела нехочкин лимфома (Килска класификација, 1976.)

1. Лимфоми ниског степена малигнитета
 1. Лимфоцитни лимфом
 2. Лимфоплазматични лимфом
 3. Централнобластични-центроцитни лимфом
 4. Центроцитни лимфон
2. Лимфоми високог степена малигнитета
 1. Центробластични лимфом
 2. Лимфобластични лимфом
 3. Имунобластични лимфом

1.14..Врат код карцинома пљувачних жлезда

Код оноколошке неге карцинома пљувачних жлезда најбитније је како се поступа са вратом. Присуство нодалних метастаза умањује вероватноћу преживљавања за више од 50%. ⁽¹⁾ Постоји став да треба да се обрати пажња на врата када постоје клинички присутне метастазе или ако се зна да примарни тумор може да да окултне метастазе.

Иако се са сигурношћу не може рећи да је неки тумор малигни постоје знаци који нас могу навести на тај закључак. Анамнестички брз раст, бол и слабост мимичне мускулатуре, ипсилатерални меланом скалпа или планоцелуларни карцином, буди сумњу на постојање карцинома.

ФНА биопсија се није показала као најпрецизнија у одређеном броју случајева у дијагностици малигних обољења пљувачне жлезде, поготово у одређивању тачног типа тумора. Цистичне масе и тумори који имају сличне хистопатолошке карактеристике, као и реактивне атипичне сквамозне метаплазије које се јављају код бенигних цистичних лезија, могу да доведу до лажно позитивне дијагнозе. ⁽²⁾ Тако да ФНА биопсија може да доведе до претеривања у терапијским поступцима.

Са друге стране криобиопсија је мање осетљива али више специфична него ФНА биопсија ⁽³⁾ Поготово је корисна код одређивања градуса тумора. И обично је позитивна криобиопсија на малигнитет индикација за дисекцију врата.

ЦТ и МРИ са применом контраста помажу при дефинисању граница примарног карцинома и евалуацији цервикалне лимфаденопатије. Позитронска емисиона томографија (ПЕТ) има висок ниво сензитивности али је исувише непозудан за дијагностику малигнитета ⁽⁴⁾

Карциноми који носе висок ризик развоја метастаза су недиферентовани карцином, мукоепидермоидни карцином високог градуса, планоцелуларни, аденокарцином и дуктални карцином. Аденоидцистични карцином, мукоепидермоидни карцином ниског градуса, актинички карцином, миопепителијални карцином, и саркоми имају нижи ризик од метастазирања.

Карциноми порекла усне дупље, орофаринкса или великих пљувачних жлезда поседују већи ризик за регионално метастазирање од карцинома ларинкса и назофаринкса. ⁽⁵⁾

Иако неки од ових карцинома спадају у нискоризичну групу тумора, ипак могу да буду агресивни, саветује се да се приступи дисекцији ако је карцином великих димензија, високог градуса, излази ван оквира жлезде, и постоји парализа фацијалног нерва.

Градус тумора је један од најбољих показатеља његове склоности ка метастазирању. Градуси су у директној корелацији са агресивности мукоепидермоидног карцинома, аденокарцинома, актиничког карцинома и планоцелуларног.

T3 и T4 тумори, као и тумори са екстензијом екстрапаренхимално су се показали као висок ризик за метастазирање.

Други фактори ризика за појављивање регионалних метастаза су слабост фацијалног нерва, старији од 54 године, перинеурална, лимфна инвазија. Од њих се слабост нервуса фацијалиса показала као најзначајнија. Интрапаротидна метастаза карцинома коже се највише везује за велику инциденцу регионалних окултних метастаза цервикалних лимфних чворова.

Напоследку локација је битан фактор за регионалне метастазе, због близине лимфних судова, карциноми субмандибуларне пљувачне жлезде су чешће високог градуса, агресивнији и дају леталне метастазе чешће него карциноми паротидне жлезде. ⁽⁶⁾ Зато је став да се треба приступити елективној хируршкој терапији врата код свих сем код најранијих и најмање агресивних тумора субмандибуларне

пљувачне жлезде.

Зато што је неопходно одредити тачно развој тумора, препоручује се извођење селективне дисекције врата за време хируршке ресекције тумора који има предиспозицију за метастазе. Са изузетком пацијената који нису добри хируршки кандидати због општег стања или због недоступности тумора. Једна од највећих предности овога је тачно одређивање типа тумора како би се пацијенти са Н0 туморима поштедели радијационе терапије.

Код пацијената са Н0 карциномом паротидне жлезде препоручује се селективна дисекција врата уместо модификоване радикалне дисекције. Ферлито ⁽⁷⁾ препоручује дисекцију IБ, II, III и горњегдела V регије врата. Када се потврди присуство патолошки измењених нодуса индикувана је адјувантна радиациона терапија сем у случају изолованих малих метастаза без екстракапсуларног ширења.

Код карцинома субмандибуларне жлезде приступа се селективно дисекцији врата прве три регије. (I, II, III) У овом случају, при присуству метастаза, увек је индикувана радиотерапија. С обзиром на доказане склоности инвазије околног ткива и лимфних чворова код аденоид цистичног карцинома, неопходно је приступити широкој ексцизији локално, као и обавезан третман радиотерапијом.

Неоплазме сублингалне жлезде подразумевају само 1% од свих карцинома великих пљувачних жлезда. Али је такође доказано да је малигни потенцијал обрнуто пропорционалан величини жлезде. (6) 80% тумора ове жлезде су доказано малигни, најчешће је то мукоепидермоидни карцином, па аденоид цистични карцином. Јављају се подједнако и у малим пљувачним жлездама, од којих се најчешће јавља на меком и тврдом непцу.

Код пацијената са градусима 3 и 4 и карциномима са високим малигним потенцијалном препоручује се примарна ексцизија тумора и дисекција врата.

Код пацијената са Н+ карциномима препоручује се селективна дисекција нивоа I, II, III, IV и V.

Индикације за радиотерапију код карцинома пљувачних жлезда су близина тумора линијама ресекције или само присуство, екстрагландуларну екстензију (Т3 и Т4), перинеуралну инвазију и интрагландуларне или инвазију цервикалних нодуса. Најновије студије су изоловале молекуларне маркере који могу да нам помогну да боље диферентујемо различите врсте тумора. Усавршавањем имунохистохемијских метода за р63 изоформе можемо да боље диферентујемо карциноме ниског и високог ризика.

Међутим системска терапија није дала добре резултате. Време одговора је

исувише дуго и време одговора је мање од 1 године.

1.15.МЕТОДЕ ДИЈАГНОСТИКЕ ПАТОЛОШКИХ ПРОМЕНА ПЉУВАЧНИХ ЖЛЕЗДА

Приликом евалуације и дијагностике патолошких промена пљувачних жлезда, користе се методе нативне радиографије, сијалографије, компјутеризоване томографије (ЦТ), магнетне резонанце (МРИ), сцинтиграфије, нуклеарне медицине и ултразвучне дијагностике.

Нативна радиографија проналази примену у дијагностици обструкција изводних канала пљувачних жлезда у виду сијалолита неорганске природе. Уз апликацију контрастног средства постиже се увид у комплетан систем изводних канала и ацинуса паренхима пљувачних жлезда. Услед суперпонирања са коштаним структурама, примена нативне радиографије је, у појединим случајевима, ограничена и потпуно замењена алтернативним методама снимања.

Применом компјутеризоване томографије, са високом прецизношћу се детектују калцификације малог промера и постиже се адекватан опис туморских лезија меких и чврстих ткива. Разлика у густини између мишићног и масног ткива око пљувачних жлезда омогућава дефинисање граница туморског ткива и дијагностиковање екстензија неоплазми изван жлезданог паренхима. Предност компјутеризоване томографије, у односу на магнетну резонанцу, огледа се у вишеструко бржој изради снимака.

Магнетна резонанца је метод избора дијагностике тумора пљувачних жлезда код многих терапеута, услед високе прецизности приликом евалуације мекоткивних промена. Променом секвенце снимања, стиче се јасан увид у границе туморских лезија, као и разлику између цистичних и солидних ткива. Услед прецизнијег приказа мекоткивних структура, помоћу магнетне резонанце се са већом тачношћу може одредити присуство перинеуралног ширења малигних лезија.

Примена сцинтиграфије базира се на разлици у афинитету патолошких процеса према радионуклеотиду технецијума-99. Након интравенске апликације, употребом гама камере, постиже се евалуација ткива пљувачних жлезда у виду функционалних испитивања и дијагностике туморских промена. Употребом сцинтиграфије, са високом прецизношћу могуће је дијагностиковати Вартинов тумор и онкоцитом.

ПЕТ скенер приказује метаболички активна ткива. Његова примена се базира на емисији позитронског зрачења у циљу прецизног дефинисања и демаркације

туморских промена врло малих димензија. Недостатак употребе нуклеарне медицине је немогућност јасне диференцијалне дијагностике бенигну од малигну формација.

Ултразвучна дијагностика је лимитирана на површинске мекоткивне структуре главе и врата. Применом ултразвука, стиче се јасна клиничка слика о величини туморског ткива, његовој позицији у односу на остале структуре, конзистенцији и структури, присуству обструкција изводног канала и правца развијања инфламаторног процеса. Услед једноставности и доступности поступка снимања, представља важну дијагностичку методу у сврхе контролисања и праћења патолошких промена.

Применом различитих техника снимања у циљу дијагностике тумора постижу се високо прецизне информације о природи патолошке лезије, њеној величини, односу према околном ткиву, конзистенцији и саставу. Ирегуларне границе суспектног туморског ткива, нејасна инфилтрација околине и присуство перинеуралног ширења туморске лезије указују на малигну природу лезије. Међутим, ни један од модалитета евалуације патолошких промена не пружа апсолутну поузданост диференцијалне дијагнозе и не искључује обавезну примену биопсије ткива ради верификације тумора.

Диференцијална дијагноза обољења пљувачне жлезде је прилично обимна и укључује запаљења, неоплазме, аутоимуне болести, повреде и конгениталне лезије. Због јединствене локације у пределу главе и врата важно је да клиничар на исправан начин дијагностикује туморску масу као структуру која се налази у паренхиму жлезде. Туморске масе главе и врата различите су етиологије. Код деце и адолесцената, најчешће су у питању инфективне болести праћене лимфаденопатијом на врату (Vain и сар.), као и бенигни израштаји, док код старијих пацијената постоји већа вероватноћа да је у питању малигна болест (Screaton и сар.) Лимфоми и метастазе сквамозелуларних карцинома најчешћи су малигнитети ове регије (Ridder и сар.). Пацијенти са туморским масама на врату могу се поделити у две групе, на пацијенте са већ доказаним малигнитетом, код којих је највероватније у питању метастатски процес, као и на пацијенте који имају де ново настали тумор врата (Pfeiffer и сар.).

Око 6% тумора главе и врата отпада на туморе пљувачних жлезди од чега 80 % на паротидну, 10 % - 15 % на подвиличну и 5 % - 10 % на подјезичну и мале пљувачне жлезде.

Третман обољења пљувачне жлезде са друге стране у великој мери зависи од

хистолошке слике и и разликује се у зависности од налаза патолога. Многе студије су показале да је 70% промена паротидне жлезде неопластичне природе, од чега је 75 – 80 % бенигно због чега је важно искључити ненеопластичне случајеве како би се избегле непотребне интервенције. Тачније, неопходно је искључити конгениталне, грануломатозне и инфламаторне етиолошке факторе који доводе до увећања жлезди.

Тумори паротидне регије разнолики су по пореклу, тако да је немогуће поставити прецизну дијагнозу само на основу клиничког прегледа (Howlett и сар). Неопходне су радиолошке процедуре (ултразвук, компјутеризована томографија и магнетна резонанца), често и лабораторијске и инфектолошке анализе, али је за дефинитивну дијагностику неопходна патохистолошка верификација (Gurston и сар.). Прецизна дијагностика уз што мање нарушавање ткива неопходна је јер за многа ненеопластична и неопластична обољења (као сто су лимфоми) хируршко лечење није метод избора. Такође, код бенигнух лезија, као што је Вартинов тумор, могуће је након прецизне хистопатолошке верификације учинити најмање инвазивно хируршко одстрањивање- екстракапсуларну дисекцију (Howlett и сар.).

Преоперативно испитивање лезија пљувачних жлезди треба да упути клиничара у исправан терапеутски план што укључује врсту и обим хируршке интервенције. У том смислу, могућност диференцирања бенигну од малигну тумора је од пресудне важности, а осим тога податак о степену и врсти тумора додатно потпомажу избор исправне процедуре лечења.

Клиничко испитивање

У великом броју случајева темељан клинички преглед тумора паротидне и субмандибуларне ложе је заједно са одговарајућом историјом болести довољан да се постави прецизна дијагноза. Клиничко испитивање подразумева одговор на питања ограничености лезије (оштро ограничена дискретна маса или дифузиони процес), тврдоће (мака или тврда маса), покретљивост (лако покретљив или повезан са околном кожом) и сметричност (поређење са супротном страном).

Након тога клиничар испитује оралну шупљину и орофаринкс. Налаз тризмуса упућује на малигнитет лезијеи указује на инвазију у птеригомаксиларну мускулатуру. Испитивање Стеноновог канала који се налази у пределу другог горњег молара може да укаже на промене у испилатералној тонзиларној јами и асиметријама орофаринкса. Испитивање функције фацијалног нерва може да укаже на унилатералну одузетост лица и да укаже на малигнитет. На крају, палпација

цервикалних лимфних чворова може пружити додатне дијагностичке знаке. На пример, блага лимфаденопатија може да укаже на инфекцију, док чврсти и фиксирани лимфни чворови су показатељ метастазе болести.

Радиографија

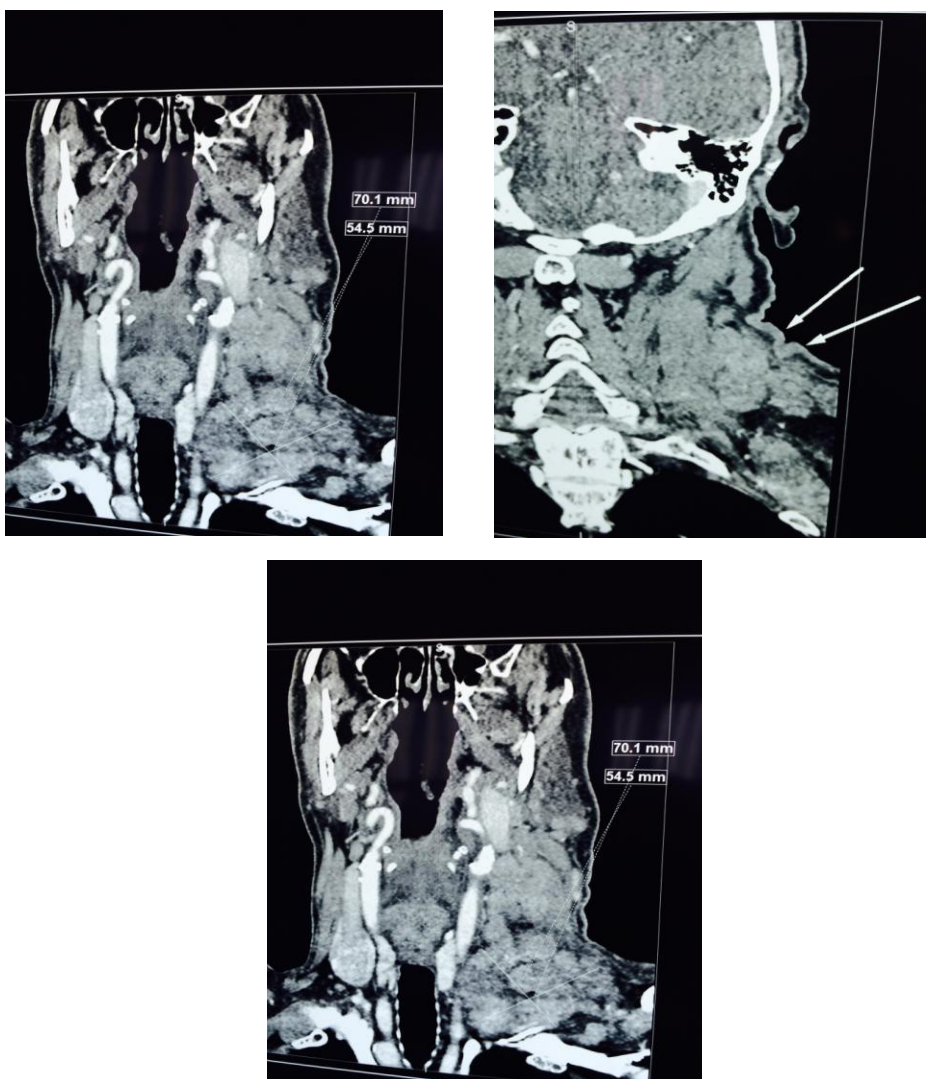
Услед анатомске сложености паротидне пљувачне жлезде и њеног блиског контакта са фацијалним нервом, радиографија представља значајно помоћно дијагностичко средство код тумора пљувачне жлезде иако је често и непотребна. Радиографија се спроводи када се сумња на малигнитет или у случајевима сумње на рецидив након примарне хируршке интервенције. Такође, радиографија је често неопходна како би се проверило ширење тумора у парафарингеални простор или како би се установило да ли је тумор ресектабилан.

Конвенционална радиографија се данас ретко користи у дијагностици тумора паротидне жлезде јер су крос секшн и сијалоендоскопија преузеле њену улогу. У новије време, сијалографија магнетном резонанцом се показала као потенцијално корисно дијагностичко средство за испитивање интражлезданог каналног система иако њена употреба у праћењу лезија паротидног паренхима није истражена.

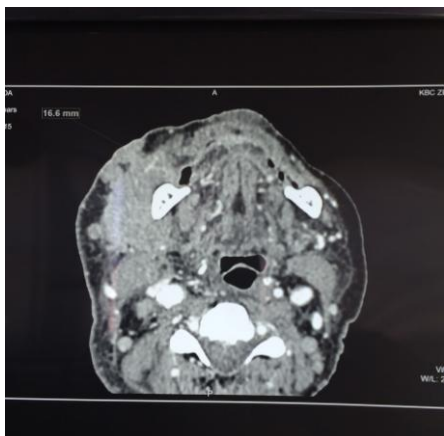
Магнетна резонанца се сматра методом избора у дијагностици тумора пљувачних жлезди. Она пружа увид у облик мекоткивних структура, олакшава идентификацију тумора у дубоком режњу који се не може дијагностиковати клиничким прегледом и омогућава утврђивање перинеуралне инвазије.

Компјутеризована томографија пружа корисне информације и нарочито је употребљива у идентификацији коштане ерозије и инвазије. Такође је од непроцењиве вредности за визуелизацију сијалолита. Остале индикације за ЦТ радиографисање укључују дифузно увећање паротидне жлезде, велику експанзију тумора, одузетост половине лица, тризмус, фиксацију околних структура и немогућност извођења магнетне резонанце (присуство имплантата и пејсмејкера).

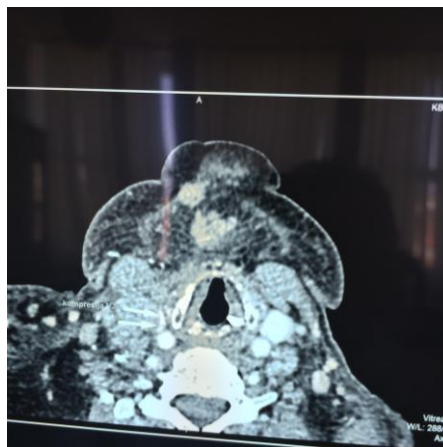
Ултразвучна дијагностика пружа ограничене могућности у дијагнози тумора у дубоком режњу паротидне жлезде и парафарингеалном простору, али омогућава јефтину алтернативу идентификације лезије латералног режња и може повећати ефикасност биопсије.



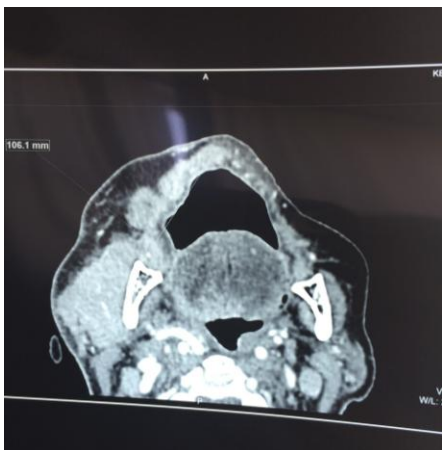
Слика 1. ЦТ лимфопролиферативне болести



Сквамоцелуларни карцином



Метастаза сквамоцелуларног карцинома



Нон Хочкинов лимфом

Слика 2.ЦТ дијагностика тумора паротидне регије



Улога радиотерапије у терапији тумора пљувачних жлезда

Радиотерапија може да се примењује у комбинацији са хирургијом али такође и као самосталан вид терапије. Радиотерапија је локална/регионална форма терапије и очекује се се да утиче на преживљавање у случајевима када тумор још није метастазирао. Радиотерапија, у случајевима када се примене довољне дозе представљају добру локалну/регионалну контролу терапије тумора.

Генерални концензус у радиолошко-онколошкој заједници је да док постоперативна радиотерапија може да успори регенерацију нерва, не би требало да

је спречи да се деси пре или касније, и самим тим, графтовање нерва не би требало да буде релативна контраиндикација за постоперативну радиотерапију.

Постоперативна радиотерапија је индикована кад год је:

- Карцином високог градуса без обзира на линије ресекције (сваки осим мукопидермоидног ниског градуса, аденокарцинома ниског градуса или актиничког карцинома са чистим линијама ресекције)
- Позитивним линијама ресекције или када је тумор близу ивица, без обзира на градус
- Када се изврши ресекција због рецидива без обзира на линије ресекције или градус
- Када је дошло до инвазије коже, кости нерва или екстрагландуларног ткива
- Регионални лимфни нодуси су позитивни после ресекције врата
- Када постоји велика резидуална или иноперабилна маса.

Очекивани ефекти радијације паротидних пљувачних жлезда је ксеростомија, и ово је један од разлога зашто се препоручује агресивна дентална профилакса пре почетка терапије.

Правилан избор радијационих поља и коришћење радиотерапије модулираног интензитета (ИМРТ) могу да избегну зрачење контралатералне паротиде и омогуће очување саливарне функције.

Плеоморфни аденом је најчешћи тумор паротидне жлезде. Терапија избора је паротидектомија јер су карактеристике карцинома такве да не инфилтрира фацијални живац. Радиотерапија се код ових карцинома користи када је дошло до дисеминације тумора или постоји део тумора који није могао да буде ексцидиран.

Код пацијената са масивним туморима, радиотерапија брзим неутронима показује боље резултате него стандардна радиотерапија и требало би да се размотри за одређене пацијенте.

1.16 Биопсија

Биопсија је помоћна дијагностичка процедура, која подразумева узимање ткивних узорака за потребе патохистолошке анализе. Биопсија пружа информацију клиничару у вези третмана лезија паротидне ложе и субмандибуларне регије. Након иницијалне визуелизације тумора уз помоћ ултразвука или магнетне резонанце користи се биопсија како би се направила раулика између неопластичних лезија (које

се обично третирају хируршки) и не неопластичних лезија (које се санирају конзервативно). Осим тога, биопсија служи да се направи разлика између бенигнух и малигнух неоплазма од чега зависи инвизивност хируршке процедуре. Показано је да отворена вратна биопсија која се спроводи пре хируршког захвата повећава степен рецидива и локалних метастаза у односу на случајеве када код пацијената није вршена биопсија или када се она изврши током хируршког захвата. Ови налази су довели до краја приступ у коме се отворена биопсија рутински користи за дијагнозу тумора пљувачних жлезди и усмерило истраживаче на откривање преоперативних дијагностичких техника које минимизирају могућност дисеминације тумора и руптуре капсуле тумора.

Биопсијом се потврђује дијагноза, а сам поступак биопсије може бити:

1. Инцизиона биопсија.
2. Ексцизиона биопсија.
3. *Ex tempore* биопсија.
4. Биопсија циркуларним ножем – „панч“ биопсија.
5. Фина аспирациона биопсија.
6. Биопсија шупљом иглом.

Инцизиона биопсија, подразумева клинасто исецање мањег ткивног узорка из туморски промењеног ткива. Исечак ткива мора имати довољну количину патолошки измењеног ткива и по површини и по дубини, како би се могла урадити адекватна патохистолошка анализа.

Ексцизиона биопсија, подразумева ексцизију (исецање) промене у целости, са јасном границом према околном здравом ткиву и потом хистопатолошку анализу ексцидираног материјала. То је уједно комбинација дефинитивне хируршке терапије и дијагностичког поступка

„*Ex tempore*“ биопсија се изводи у току саме операције. Захтева велику брзину патолога, и на основу резултата хистолошког налаза, одлучује се сам ток даље операције, односно дефинитивно хируршко лечење.

Цируларним ножем, „панч“ биопсија, се изводи циркуларним (кружним) ножем пречника од 1 до 12 mm, а дубина продирања у ткиво је до 0,5 mm. Користи се пре свега код мултиплих промена на слузокожи.

Фина аспирациона биопсија има велику примену у онкологији, а за потребе цитолошке дијагностике, која подразумева патохистолошку анализу обојеног размаза појединачних или групе ћелије. Служи и за аспирацију течног садржаја из патолошки измењеног ткива (васкуларне лезије, сиало - мукокеле, апцеси, хематоми) помоћу

обичне бризгалице за једнократну употребу и игле, (Marković и сар., Atanacković и сар.).

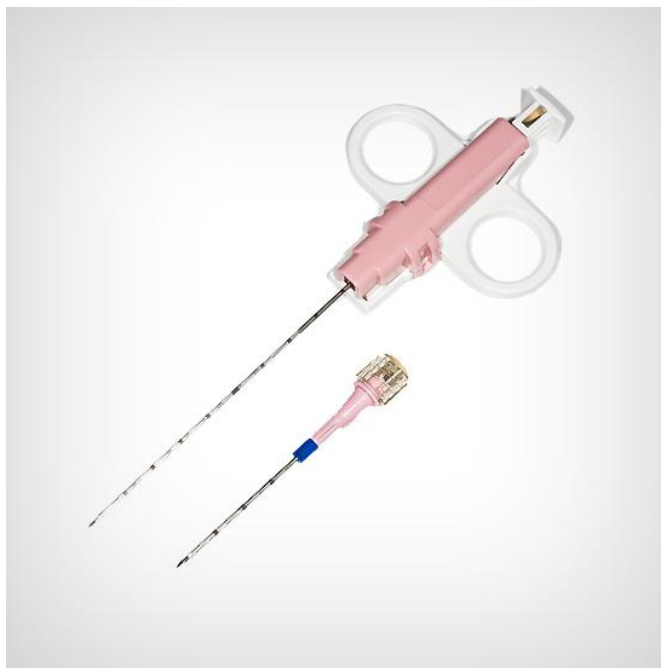
Најмање инвазивна биопсиона метода fine аспирационе биопсије показала је недостатке у смислу високе стопе лажно негативних резултата и недовољну прецизност у разликовању различитих типова малигних тумора (Zuiani и сар., Di Loreto и сар., Puglisi и сар., Schmidt и сар.). Биопсија шупљом иглом представља прелаз између fine аспирационе биопсије и хируршке, “отворене” биопсије (која и даље представља златни стандард), а материјал добијен овом процедуром адекватан је за хисто-патолошку анализу (Doyle и сар., Sauer и сар., Wan и сар.). У клиничкој пракси, биопсија шупљом иглом је често вођена ултразвуком ради бољег приступа циљаном ткиву (Breeze и сар.). Циљ овог рада је да утврди значај ултразвучно вођене биопсије шупљом иглом у дијагностици обољења малих пљувачних жлезда.

Најмање инвазивна метода за добијање биопсионог материјала је fine аспирациона биопсија, али је због значајног броја узорача неадекватних за патохистолошку обраду ова метода недовољно прецизна и често су потребна допунска испитивања- цитофлуометрија, имунохистохемија, екстирпациона биопсија итд. (Shives). Биопсија шупљом иглом представља методу избора која је мање инвазивна од хируршке, “отворене” биопсије, а материјал добијен овом процедуром обимнији је у односу на материјал добијен аспирацијом и адекватан је за хисто-патолошку анализу (Wakely и Kneisl). Поузданост овако добијених узорача је велика, а њихова искористљивост за хистопатолошку анализу је и до 100% (Elvin и сар., Grundmann и сар., Winters и Paulson). Иако се златним стандардом и даље сматра биопсија екстирпационог ткива (отворена биопсија), због брзине самог извођења биопсије шупљом иглом која не захтева увођење пацијента у општу анестезију, многи аутори препоручују ову методу као методу избора (Screaton и сар., Ridder и сар., Yamashita и сар.). У свакодневној хируршкој пракси, због приоритета многих хитних стања, често се отворене биопсије у општој ендотрахеалној анестезији пролонгирају, па је биопсија шупљом иглом индикована због благовремене дијагнозе болести (Sklair-Levy и сар.).

Биопсија шупљом иглом (Core needle biopsy)

У дијагностици и патохистолошкој верификацији патолошких промена пљувачних жлезда, користе се различити типови наведених биопсија, али последњих година због своје минималне инвазивности, конформности за пацијента, високог

процента прецизног дијагностиковања и готово одсуства компликација, све већу примену има core needle biopsy – односно биопсија шупљом иглом. Биопсија шупљом иглом је метода којом се широм (дебљом) иглом засеченом на врху (подсећа на гиљотину), узима цилиндар ткива за потребе патохистолошке анализе. Биопсија шупљом иглом је задњих двадесет година постала један од најважнијих дијагностичких метода код патолошких промена плувачних жлезда, пре свега паротидне и подвличне жлезде, из разлога што је метода значајно поузданија (високо специфична и високо сензитивна) у односу на друге биопсије, пре свих аспирационе, због прецизности у постављању дијагнозе малигнитета, те сензитивност методе износи од 94% до 100%, и смањује се број лажно негативних резултата (Oroz и Valjarević, Harvey и сар.)



Слика 3. Шприц за извођење биопсије шупљом иглом (Garofalo и сар.).

Биопсија шупљом иглом је по свом начину примене доста слична финој аспирационој биопсији, од које се разликује по величини игле и узорку ткива. Док фина аспирациона биопсија омогућава узимање појединачних или група ћелија, биопсија шупљом иглом уз помоћ шире, засечене игле на врху, омогућава да се узму мањи цилиндри (језгра) ткива из патолошки измењених структура – масе ткива. Игла се у патолошки измењено ткиво пунктира 3 до 6 пута у различитим правцима, како би се узели узорци ткива, што омогућава добијање значајно поузданијих

патохистолошких резултата за разлику од других метода (Harvey и сар.).

Развој биопсије шупљом иглом датира са почетка 90. година 20. века, као одговор на „златни стандард“ у хирургији, тј. ексцизиону биопсију и цитолошку пункцију патолошки измењеног ткива. Имајући у виду да је ексцизиона биопсија скупа, инвазивна метода, односно куративна хирургија малигнитета, која захтева ангажовање великог броја здравствених радника, опреме, хоспитализацију пацијената и др. те да проузрокује стрес, површинске и дубоке ожилјке након ексцизије, а који могу отежавати даље радиографско праћење пацијената и недостатке цитолошке пункције – субјективност, висок проценат неодговарајућих узорака ткива за анализу, немогућност понављања анализе и разликовања инвазивних од неинвазивних лезија, биопсија шупљом иглом се развила као метод превазилажења свих поменутих недостатака. Првенствено се користила у дијагностици малигнитета и патолошких промена у онкологији дојке, али данас има широку примену готово у свим патолошки измењенима ткивима и код сумња на малигните тироидне жлезде, простате, јетре, плућа, бубрега, лимфних жлезда, великих плувачних жлезда – паротидне и подвличне. Биопсија шупљом иглом омогућава диференцирање малигну од бенигну промена, рано откривање малигну промена, те правовременим лечењем повећава се и степен преживљавања пацијената. Такође, добијени узорци ткива биопсијом шупљом иглом се могу анализирати имунохистохемијски што омогућава детаљније одређивање врсте тумора и одређивање рецепторског статуса (Zuiani и сар., Di Loreto и сар.). У поређењу са цитолошком биопсијом ткива и фином аспирационом биопсијом, када се не може добити адекватан узорак ткива, што се дешава у 10-15% случајева, било због структуре и конзистенције саме промене или њене анатомске локализације, како би се поставила прецизна дијагноза, биопсија шупљом иглом омогућава узимање веће количине ткива за детаљнију патохистолошку анализу, чиме се уједно избегава, до успостављања дефинитивне дијагнозе, агресивни хирушки захват (Zuiani и сар., Di Loreto и сар., Puglisi и сар.).

Иако преоперативна дијагностика није неопходна код третмана свих лезија плувачних жлезди, уколико су у питању малигне лезије биопсија шупљом иглом је од великог значаја за планирање лечења. Дисеминација тумора код лезија у абдоминалном региону при примени игала величине од 20 до 23 гејџа се јавља у само 0,017 % случајева чиме се оправдава преоперативна употреба методе. Студија која је пратила узимање узорка уз помоћ биопсије шупљом иглом величине 22 гејџа показала је присуство ћелија тумора уз иглу и у каналу који се прави током узимања

узорка, али петогодишње праћење није показало већу стопу рецидива у односу на случајеве код којих није било биопсије. Такви налази додатно потврђују безбедност употребе процедуре.

Биопсија шупљом иглом омогућава да се дође до узорака ткива који након патохистолошке анализе дају хирургу јасне смернице који вид лечења треба применити, и да ли је и који је тип малигно измењеног ткива, тј. да ли патолошки измењено ткиво у зони оштећења има или нема малигне карактеристике. То значи да биопсија шупљом иглом омогућава да се дијагностикује или искључи малигнитет. Ако се хистопатолшким налазом потврди присуство малигног тумора, на основу биопсије шупљом иглом сазнајемо:

- а) Класификацију (тип) тумора.
- б) Степен диферентованости тумора.
- в) Одређивање хормонског рецептора.

Биопсија шупљом иглом може бити примењена за узимање узорака ткива код: површинских, палпабилно доступних тумефакта, и дубљих патолошких промена које нису палпабилно доступне

Биопсија шупљом иглом се изводи на „слепо“ , што је најчешће случај са палпабилно, лако доступним тумефактима – лимфни чворови, површински тумефакти паротидне и подвилчне пљувачне жлезде, или може бити радиографски вођена уз помоћ:

- а) Ултразвучне ехосонографије (УЗ).
- б) Компјутеризоване томографије (ЦТ) код дубоких не палпабилних лезија.

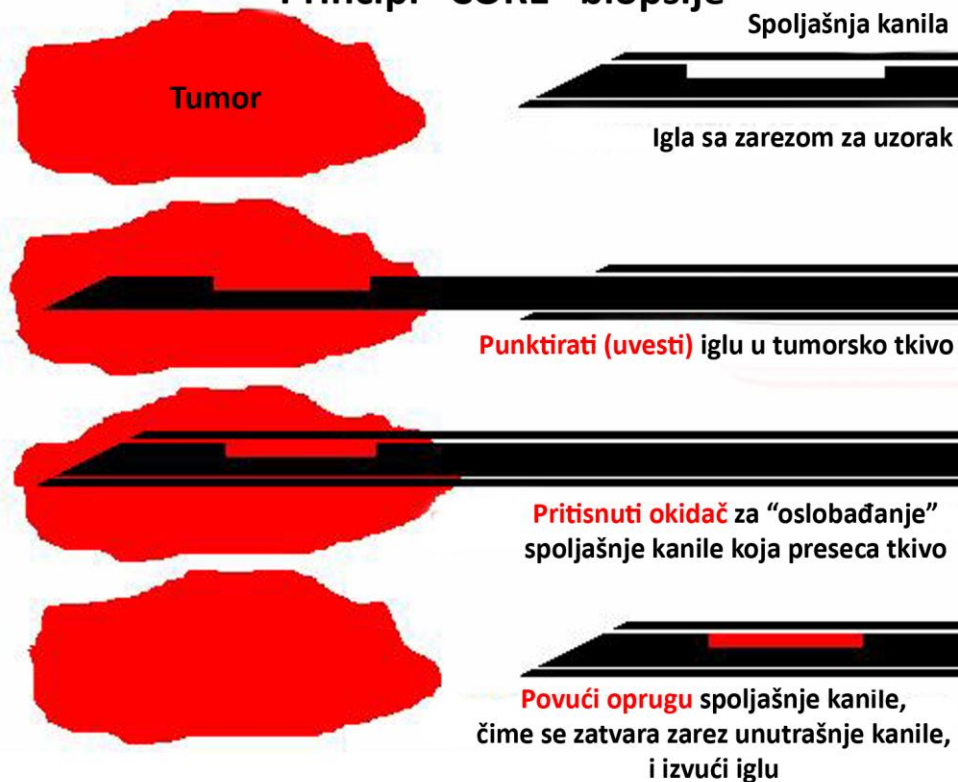
Код палпабилних тумефакта биопсија шупљом иглом се може извести у амбулантним условима. Пре саме процедуре, неопходно је кожу на месту инцизије и пункције дезинфиковати и адекватно припремити. Након чишћења коже медицинским бензином, следи антисептичка припрема коже. Врши се тампонима газе натопљеним антисептичним раствором који се држе хватаљком или пеаном. Као антисептично средство може се користити раствор повидона јода (10%), асепсол (1%) или оцтенисепт. Потом је неопходно апликовати локално анестетичко средство у виду површинског спреја (етил хлорид) и/или локалног инфилтрационог раствора (лидокан, лидокаин-адреналин, и др.). Након тога се приступа самој биопсији. У зависности од локализације промене, дебљине коже, доступности тумефакта (површински, дубоки) може се начинити претходна инцизија коже, скалпелом број 11 или се пак промена може директно пунктирати. По уласку у патолошки измењено

ткиво, узима се у просеку од 3 до 6 узорак ткива, а ако је оператор сигуран да је пунктирао одговарајући узорак из лезије, онда је довољан и само један узорак. И поред сигурности оператора да је узео договарајући узорак из лезије, бројна истраживања потврђује основна начела, а то је да се узму минимум три узорка из разлога добијања што прецизнијих резултата, пре свега дифенцирања карцинома „ин ситу“ или инвазивног карцинома, Harveyar., Prutki и сар., Doyle и сар., Sauer и сар.). Дубина продора иглом у ткиво се креће од 15 до 22 милиметара, а квалитет добијеног узорка је већи што је игла шира, а дубина пункције дужа. Код биопсије шупљом иглом паротидне жлезде, најчешће се користи игла калибра 16 и 18 гејџа, (Wan и сар., Breeze и сар.)

Код дубљих, а радиографски потврђених и не палпабилних лезија, користе се методе ултразвучно вођене биопсије шупљом иглом и компјутеризованом томографијом вођене биопсије шупљом иглом. Ове методе биопсије шупљом иглом се изводе у стационарним условима, по пријему пацијента у болницу или радиолошки центар. Припрема самог пацијента је идентична као и у претходном случају и након локалне инфилтрационе анестезије, приступа се визуелизацији туморски измењеног ткива уз помоћ ултразвука или компјутеризоване томографије (уз претходну примену интравенског контраста за компјутеризовану томографију). Пошто се туморкса лезија „прикаже“ на екрану, пажљиво се уводи игла до туморски измењеног ткива, узимају се узорци, такође од 3-6, из различитих праваца, и не тако ретко, по завршетку узорковања ткива, на месту пунктирања лезије одакле је узорак ткива узет, оставља се „инсерт“, спајалица, маркер, ознака, унутар тумора која означава његову локализацију. Овај маркер у многеме олакшава проналажење и тачну локализацију тумора и места одакле је узорковано ткиво за биопсију, ако је по пристизању хистопатолошких резултата неопходна куративна хирургија.

Сама интервенција, било да се ради у амбулантним или хоспиталним условима, није болна за пацијента и траје око двадесетак минута. Након интервенције, тај дан је потребно мировање, а већ сутрадан уколико то опште здравствено стање пацијента дозвољава, он се може вратити својим свакодневним активностима. У поређењу са другим типовима биопсије, пре свега хирушку ексцизиону, биопсија шупљом иглом траје знатно краће, много је јефтинија процедура, комфорнија за пацијента, ниво стреса је минималан, не остаје ожиљак након интервенције, а ризика од компликација готово и да нема.

Principi "CORE" biopsije

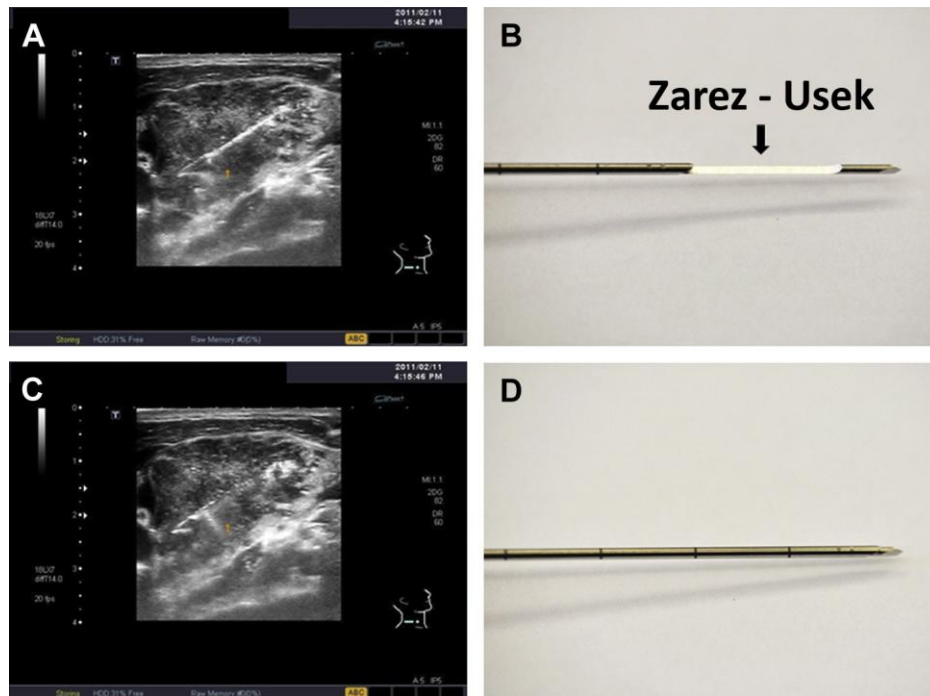


Слика 4. Поступак извођења биопсије шупљом иглом (Arnold и сар.).

На тржишту данас, постоје различити произвођачи игала за биопсију шупљом иглом – magnum (Bard), max core (Bard), hand cut, semi cut (MDL) и други, а могу бити за једнократну и виšekратну употребу након адекватне стерилизације самог пиштоља и игле. Поступак коришћења различитих игала је у највећем проценту идентичан.

Систем за биопсију шупљом иглом поред пиштоља са окидачем користи широку иглу која се састоји од спољашњег дела са опругом (спољашње игле – каниле, која сече ткиво) и унутрашњег дела (унутрашње игле – каниле) која је у самој туморској маси и на којој постоји зарез – усек у који се „смешта“ исечено (узето) ткиво. Пошто се игла уведе у туморску масу, повлачи се окидач на пиштољу, који „избацује“ спољашњу канилу игле која сече ткиво, и које затим остаје у зарезу унутрашње игле. Потом се спољашња канила игле са опругом ретражује (повлачи) преко унутрашње каниле, покрива зарез у којем је узорак ткива смештен и затим се цела игла вади из ткива. На самом систему игле постоје центиметарски оболежена растојања, те на тај начин оператор може пратити на којој дубини се игла налази, односно колико је дубоко пунктирана у ткиво, слике 1, 2 и 3. На овај начин се добију цилиндри туморски измењеног ткива који се потом фиксирају у раствору формалина

и шаљу на патохистолошко бојење и анализу (Nyquist и сар.). По завршетку процедуре, на месту пункције је неопходно извршити дигиталну или компресију газом и завојем у трајању од 3 до 5 минута, тј. до момента стварања коагулума чиме се могућност дисеминације туморског ткива практично у потпуности онемогућава, односно своди на минимум, (Acheson и сар., Naqvi и сар., Volpe и сар.)



Слика 5. Ултразвучно вођена биопсија шупљом иглом.

Бројна истраживања и аутори, наводе следеће промене ткива главе и врата као индикације за употребу система за биопсију шупљом иглом:

- а) Цервикални лимфни нодуси.
- б) Тумори тироидне жлезде.
- в) Велике саливарне жлезде (паротидна и подвлична).
- г) Педијатриске лезије главе и врата.
- д) Цервикалне инфективне болести (биопсија суспективних ткива на екстрапулмоналну туберкулозу).
- ђ) Тумори главе и врата.
- е) Аеродигестивни тумори (тумори базе језика и пода уста, супраглотични тумори, и тумори хипофаринкса) (Chen и сар.).

Биопсија шупљом иглом се може користити и за дијагностиковање Паркинсонове болести при чему је код постморталних случајева у 90% случајева

потврђена успешност методе. Могућност овакве дијагностике може да унапреди могућности клиничара и истраживача да повећају ефикасност лечења ове болести и да потврде у клиничким условима резултате добијене у лабораторији. Очекује се да биопсија шупљом иглом доведе до револуције у лечењу пацијената са Паркинсоновом болешћу. Како би се обећавајући резултати лабораторијских испитивања потврдили потребно је спровести обимна клиничка испитивања која се пре свега односе на могућности верификовања присуства Левијеве тип алфа синуклеинопатије.

Биопсија шупљом иглом омогућава добијање већег ткивног узорка за патохистолошку анализу. Такође она чува хистолошку архитектуру ткива, што увећава тачност дијагнозе и уједно омогућава дијагностику и степен диферентованости тумора, што није могуће учинити само цитолошком анализом ткива. То је нарочито значајно у нпр. диференцирају аденоидних цистичних карцинома од неких облика мономорфних аденома пљувачних жлезда, (Schmidt и сар.). Поред тога, ултрасонографски вођена биопсија ширком иглом се препоручује као примарно средство дијагностиковања у преоперативној евалуацији пацијената са лезијама саливарних жлезда, поготово када се сумња на малигнитет, (Song и сар.). Такође, према претходно урађеној метаанализи, Schmidt и др; просечна осетљивост и специфичност биопсије шупљом иглом износила је 80% тј. 97%, а новија истраживања потврђују да сензитивност и специфичност методе, нарочито ултразвучно вођена биопсија широком иглом, се креће од 92%-94%, односно 99%-100% - радиографски вођена (Song и сар., Buckland и сар., Pfeiffer и сар., Huang и сар.).

Од скоро се биопсија шупљом иглом користи и у дијагнози примарног тироидног лимфиома. За ове сврхе је показано да је најбоља употреба игле од 16 гејџа. Уколико ултразвук или магнетна резонанца лимфома показују карактеристичне знаке то може упутити на лимфом и онда патолог може биопсијом шупљом иглом да утврди прецизну дијагнозу и да се тако избегне непотребна хируршка интервенција.

У закључку, биопсија шупљом иглом је прецизна и сигурна метода за дијагностиковање лезија пљувачних жлезда и пружа значајну супериорност у разликовању подтипова тумора. Зато се ова техника може препоручити као примарна дијагностичка метода за преоперативно праћење маса пљувачних жлезда, нарочито код сумњи на малигнитет. Биопсија шупљом иглом је релативно нова техника која се користи у дијагностичке сврхе различитих тумефакција саливарних жлезда и тумора главе и врата, а која има неколико предности у односу на друге

методе биопсије, пре свих fine аспирационе биопсије.

За повећање прецизности биопсије шупљом иглом препоручује се употреба ултразвука. Визуелизација игле у више равни не само да повећава безбедност процедуре, већ такође омогућава селективно узорковање различитих делова тумора, избегавање цисти и некротичних површина. Процедура се спроводи тако што се игла спроводи у истој лонгитудиналној равни као ултразвучни водич како би се омогућила визуелизација игле. Недостатак поузданих података треба да охрабри истраживаче да испитају дијагностичку прецизност различитих биопсионих техника.

Фина аспирациона биопсија и биопсија шупљом иглом

Фајн нидл аспирациона биопсија је минимално инвазивна дијагностичка процедура са циљем хистолошке верификације неопластичних промена пљувачних жлезда.

Заснива се на аспирацији патолошки измењеног ткива употребом игала малог градуса. Материјал се може узети без и са употребом шприца. Биопсија без употребе шприца индикована је код туморских промена мањег дијаметра, тврђе конзистенције. Техника пружа мању количину узорка ткива и захтева дужи временски интервал ради њеног извођења. Услед недостатка аспирације, материјал се узима вишеструким директним пролазом врха игле кроз циљано ткиво. Употребом шприца, омогућена је сукција ткива и добијање веће количине материјала. Игла се уводи до циљане туморске лезије, након чега се сукцијом увлачи патолошки измењено ткиво. Метода захтева краћи временски интервал извођења и мањи број уношења игле у ткиво.

У поређењу са стандардним техникама биопсије, које захтевају исечак измењеног ткива, дијагностика обољења, применом фајн нидл аспирационе биопсије, се постиже са минималном количином патолошки измењених ћелија. Како би у узорку биле присутне искључиво ћелије циљаног ткива, неопходно је избећи додатно крварење, које може контаминирати препарат. Траумом ткива и руптуром крвних судова, долази до крварења унутар ткива, што захтева одлагање поновног поступка аспирационе биопсије. Компликација се може избећи употребом игала малог градуса.

Употреба игала малог градуса захтева вишеструко увођење игле унутар туморског ткива, како би се добила адекватна количина патолошког материјала. Вишеструка пенетрација игле унутар и у само околону туморске лезије ствара услове за расејавања тумора, као главни недостатак примене фајн нидл аспирационе

биопсије.

Литературни подаци указују на бројне предности биопсија шупљом иглом у дијагностици тумора дојке, простате и коштаних тумора. У ортопедској хирургији на пример биопсија шупљом иглом представља примарну дијагностичку методу (Huang и сар., Pfeiffer и сар.). Ипак, у области тумора главе и врата ова метода се избегава због могућности дисеминације туморског ткива иглом. Подаци из литературе указују да је прецизност биопсије шупљом иглом у дијагностици коштаних тумора једнака отвореној биопсији (Shives и сар., Veep и сар.).

Неки клиничари више употребљавају фину аспирациону биопсију због једноставности процедуре, безбедности, повољности и избегавања употребе ултразвука. Са друге стране, биопсија шупљом иглом се добро подноси од стране пацијената и компликације које се јављају су мање значајне него што се то очекује. Главне компликације приликом биопсије пљувачних жлезда укључују повреду фацијалног живца и дисеминацију тумора иглом. Искусни радиолози могу лако да избегну повреду фацијалног живца пратећи главне интрапаротидне крвне судове или изводни канал паротидне пљувачне жлезде који се лако могу уочити ултразвуком. Са друге стране, дисеминација тумора је раније сматрана изразитом компликацијом када се изводила биопсија великим иглама на малигним туморима при чему је број пролазака иглом сматран за пресудни фактор у ширењу тумора. Ипак, докази за то недостају у случају тумора пљувачних жлезди. Иако постоје докази да приликом употребе игала величине 14 и 16 гејџа долази до дисеминације тумора приликом употребе биопсије шупљом иглом исто је показано да и приликом употребе fine аспирационе биопсије долази до дисеминације. Иако је ризик мали, неки аутори препоручују да се приликом хируршке интервенције уклони пут којим је узимано ткиво током биопсије. Већина студија у којој су коришћене игле пречника 18 гејџа нису показале да се јављају компликације. Споредне компликације укључују субклинички хематом, привремену одузетост фацијалног масива након анестезије и формирање саливарних фистула. Фистуле се најчешће развијају након постбиопсионог акутног паротитиса и нису повезане са дисеминацијом тумора. Већа обазривост око ових ретких компликација може да помогне у бољем збрињавању пацијената и постоперативном праћењу.

Биопсија шупљом иглом пружа могућност да се узме већи узорак у односу на фину аспирациону цитологију чиме се смањује степен нерепрезентативности узорка (код fine аспирационе биопсије је инциденца 8,1%, а код биопсије шупљом иглом

1,2 %). Ово је нарочито важно у мањим медицинским центрима где патолози нису у могућности да одмах анализирају добијени узорак. Такође, биопсијом шупљом иглом се чува хистолошка архитектура узорка чиме се повећава тачност дијагнозе и омогућавају додатне дијагностичке процедуре као што је на пример капсуларна инвазија што није могуће фином аспирационом биопсијом. Такође, шири спектар имунохистохемијских анализа се може урадити употребом биопсије шупљом иглом. Предности биопсије шупљом иглом су документоване нарочито код цитолошке дијагностике плеоморфних аденома, Вартиновог тумора и лимфома који се традиционално тешко дијагностикују само употребом fine аспирационе биопсије. Такође, биопсија шупљом иглом показује већу ефикасност у дијагностиковању системских болести као што су саркоидоза и Сјегренов синдром.

Предности биопсије шупљом иглом у односу на фину аспирациону биопсију укључују могућност рутинске хистопатолошке анализе, разликовање *in situ* и инвазивних лезија и искључивање могућности лажног налаза бенигну лезија. Биопсија шупљом иглом представља безбедну методу којом није могуће расејавање туморског ткива (Pfeiffer и сар., Howlett и сар.). За анализу се користи већа количина материјала што омогућава да се исправније сачува хистолошка архитектура, установи екстракапсуларна туморска инвазија и обезбеди прецизнија туморска класификација. Предност биопсије шупљом иглом је и у олакшаној имунохистохемијској анализи (Altuntas и сар.). Неколико недостатака биопсије шупљом иглом везано је за неопходност употребе локалне анестезије приликом узимања биопсије, процедура је болна и морбидитет је већи него код fine аспирационе биопсије уколико се не користи на исправан начин (Schmidt и сар., Ridder и сар.). Већина студија која се бавила испитивањем могућности дисеминације иглом код пацијената са мускулоскелетним туморима су показале метастатске коштане туморе из других органа и туморе меких ткива укључујући фибросарком, плеоморфни скелетни сарком и хондром. Биопсија шупљом иглом се зато може препоручити као иницијална дијагностичка процедура и у региону главе и врата (Yamashita и сар.).

У последњој деценији, фина аспирациона биопсија се сматра ефикасном дијагностичком методом при анализи површинских лезија, укључујући лезије плувачних жлезди. Фина аспирациона биопсија представља једноставну, сигурну, брзу и повољну технику дијагностиковања. Ипак, ова техника показује релативно ниску сензитивност која је потребна за дијагностиковање тумора плувачних жлезди. По подацима аутора који су обавили мета анализу употребе fine аспирациона

иглена цитологије просечна сензитивност и специфичност ове технике су 80 % и 97 %, ретроспективно. По новијим подацима из литературе, сензитивност и специфичност ове технике су између 64% и 90 % за сензитивност и 86 % и 100 % за специфичност. Ниска сензитивност ове технике долази као последица неколико фактора, а најважнији од њих је потешкоћа у дијагностиковању ниско диференцираних карцинома само уз помоћ целуларне морфологије. Са друге стране, биопсија шупљом иглом је релативно нова техника у клиничкој пракси која се користи за дијагностиковање тумора пљувачних жлезди. У новије време она се комбинује са употребом ултразвука при чему тако вођена биопсија шупљом иглом значајно унапређује адекватност узорка за хистолошку анализу. Сензитивност и специфичност биопсије шупљом иглом се крећу између 92 % и 94 % за сензитивност и 99% и 100 % за специфичност.

Проблем са фином аспирационом биопсијом је релативно висок степен лажно негативних налаза и прецизност од 86%. За успешно спровођење неопходни су оптимални услови укључујући ултразвучно вођење и присуство цитолога у тренутку узимања узорка. Ове околности нису широко доступне што доводи до хетерогености резултата који се узимају у различитим центрима. Због недостатка конзистентности и дијагностичке прецизности дошло је до шире употребе алтернативних дијагностичких процедура.

На прецизност fine аспирационе биопсије такође утичу институција у којој се биопсија спроводи, искуство оператера, употреба ултразвучног вођења, интраоперативне вештине, присуство цитолога и доступност метода као што су проточна цитометрија која се користи за додатну анализу. Недовољна количина целуларног аспирата обично јавља се у 2 – 15 % случајева. Због тога, висока специфичност и сензитивност који се наводе у неким центрима нису репродуцибилни уколико услови нису стандардизовани у тој клиничкој установи. Такође, уз помоћ fine аспирационе биопсије се не може прецизно разликовати слабо диференцирани лимфом од реактивне нодалне хиперплазије и у највећем броју случајева је неопходна додатна ексцизиона биопсија. Такође су чести случајеви да клиничари који ураде фину аспирациону биопсију траже и додатну биопсију шупљом иглом.

Предности залеђених узорка као биопсионе технике су у прецизнијем уочавању архитектуре паротидних лезија као што су капсулирана и приеурална инвазија. Исно је у разјашњавању иницијалне дијагнозе пре хирургије, испитивању оперативне ивице и утврђивању неопходност укључивања а врата у току хируршке

инцизије лезије.

Биопсија шупљом иглом у потпуности омогућава очување архитектуре ткива што пружа могућност детаљне имунохистохемијске анализе. Она омогућава степеновање тумора и директно мерење бенигних и малигних узрока лимфоидне пролиферације. Уколико се узме већи узорак ткива могуће је установити капсуларну инвазију што омогућава да се направи разлика између аденоидног цистичног карцинома и осталих форми мономорфних аденома.

Додатне предности биопсије шупљом иглом су мања хетерогеност приликом извођења и нижи степен негативних погрешних налаза у поређењу са биопсијом фином иглом. Истраживања су показала висок степен корелације у ексцизионој биопсији и биопсији шупљом иглом. Недостаци ове технике су већа инвазивност и коришћење игле већег промера од биопсије фином иглом (најчешће 18 гејџа). Херматом као последица минималног крварења се јавља у 1-2% код биопсија паротидних жлезди, али ипак нема података о већим компликацијама или смрти када су у питању субмандибуларне жлезде. Учесталост дисеминације тумора зависи у великој мери од врсте тумора, места пункцире итд. Дијаметар игле игра такође важну улогу у овом процесу, али није забележено да је дошло до дисеминације када се користи игла дебљине 18 гејџа или мање. Сви закључци упођују на то да се у клиничкој пракси у триплету дијагностичких процедура које се користе за верификацију постојања тумора пљувачних жлезди све чешће уз патохистолошки налаз и радиографију користи биопсија шупљом иглом уместо fine аспирационе биопсије. Осим мање погрешних негативних налаза ова процедура је суверена и због мање погрешних позитивних налаза. Ипак, потребно је извесно време како би клиничари разумели и прихватили предности употребе биопсије шупљом иглом, а такође и патолози који нису упознати са начином интерпретације узорака добијеним овом методом.

Иако су неоплазме субмандибуларне регије ређе у поређењу са оним које се јављају код паротидне пљувачне жлезде, прецизна дијагноза остаје од пресудног значаја за исправан поступак лечења. У спроведеним испитивањима биопсија шупљом иглом се показала веома поузданом у дијагнози тумора пљувачне жлезде. Остаје нејасно због чега је неуспех успешне дијагнозе биопсијом шупљом иглом већи код субмандибуларне него код паротидне пљувачне жлезде.

На основу добијених резултата биопсија шупљом иглом се може препоручити као метода избора код неоплазми субмандибуларне пљувачне жлезде са ниском степеном непрецизних резултата и способношћу да пружи прецизан увид у разлику

између лимфома и бенигну хиперплазија.

Иако се дијагноза болести може поставити и на основу пажљиве анализе историје болести, физичког испитивања и радиографије, коначна дијагноза обично зависи од хистолошке анализе искусног патолога. Биопсија представља веома важан и комплексан аспект установљавања степена туморске диференцијације. Мора се спровести пажљиво како не би штетно утицала на исход лечења. Иако се инцизиона биопсија још увек сматра златним стандардом скорији литературни подаци потврђују да се и перкутана биопсија (фина аспирациона биопсија и биопсија шупљом иглом) могу користити са сличном поузданошћу. Постојећи литературни подаци не пружају прецизан увид у оптималну биопсионску технику за дијагнозу коштаног и мекоткивног тумора главе и врата. На дијагностичке потешкоће могу да утичу различите анатомске и хистолошке карактеристике. На пример, постојање мукуса или запаљења на месту спровођења биопсије су повезани са смањеном дијагностичком прецизношћу. Предност биопсије шупљом иглом и биопсије фином иглом у односу на инцизиону је и значајно нижа цена. Код дубоких мускулоскелетних тумора укључивање ултразвука или компјутеризоване томографије је корисно за повећање прецизности перкутаног биопсија. Такође, предност перкутане у односу на инцизиону биопсију је смањен ризик од контаминације тумором околног ткива.

Без обзира на биопсионску технику општа онколошка правила се увек морају следити. Како су тумори плјувачних жлезда хетерогени хистолошки, често је неопходно да се узме више узорака како би се поставила прецизна дијагноза. Иако биопсионска процедура не може да узрокује метастазе, може доћи до локалног ширења тумора што повећава могућност рецидивирања. Биопсија се увек мора вршити на месту планиране хируршке интервенције како би се туморозно ткиво укључило у хируршко место. Пут биопсије не сме да захвати више од једне анатомске ложеи мора да буде удаљено од нервноваскуларног снопа. Биопсија се увек ради директно у тумор на месту где магнетна резонанца показује да је лезија најближа површини при чему треба избећи претерано оштећење ткива суперфицијално од тумора.

Због ниске цене и малог ризика од контаминације биопсија шупљом иглом представља погодније дијагностичко средство од инцизионе биопсије за туморе меких ткива. Недостатак доказа у постојећој литератури у смислу веће прецизности одређене биопсионске технике за дијагнозу тумора меких ткива оправдава употребу минимално инвазивних техника као првог решења.

Проспективне студије које су се бавиле испитивањем употребе биопсије

шупљом иглом за узимање узорака код бубрежних обољења су показале да је поузданост већа код коришћења игала промера 14 и 16 гејџа него када се користе игле промера 18 гејџа. Код тумора паротидне жлезде најчешће се у литератури препоручује употреба игала промера 18 и 20 гејџа. Раније се сматрало да се је неопходно користити игле промера 14 гејџа како би се добило довољно материјала за хистолошку анализу.

2.ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

Циљ спроведених испитивања био је да се утврди улога биопсије шупљом иглом у дијагностици тумора паротидне и субмандибуларне регије. Од резултата планираних истраживања се очекује да дају ближи увид у прецизност биопсије шупљом иглом као дијагностичке процедуре у лечењу тумора максилофацијалне регије. Истовремено, добијени резултати би указали на сензитивност, специфичност и тачност биопсије шупљом иглом код тумефаката у паротидној регији. На овај начин би се потврдила оправданост употребе ове дијагностичке процедуре у оним случајевима када стандардне процедуре као што су случајеви код пацијената који су претходно зрачени због карцинома врата, када је екстирпација суспектних метастаза отежана због ожиљног ткива и код измењене анатомије нису изводљиви.

Циљеви спроведених испитивања су били да се установе предности биопсије шупљом иглом за детектовање тумора паротидне ложе и субмандибуларног региона, да се укаже да постојеће клиничке и научне доказе који се односе на ризик примене ове дијагностичке процедуре, да се испита учесталост различитих хистолошких типова тумора након узете биопсије и да се дискутује на који начин се у будућим клиничким и научним испитивањима требају доносити закључци битни за терапијски приступ.

Имајући у виду све неистражене аспекте употребе биопсије шупљом иглом у региону главе и врата циљеви студије би били да се утврди:

- а) Прецизност биопсије шупљом иглом у дијагностиковању израштаја на паротидном и субмандибуларном региону.
- б) Поузданост методе у диференцијацији малигних и бенигних лезија и ненеопластичних израслина.
- в) Расподела малигних и бенигних лезија у односу на локализацију и хистопатолошки тип лезије.
- г) Да се упореди хистопатолошки налаз добијен биопсијом шупљом иглом и екстирпационом биопсијом.

У складу са постевљеним циљевима постављене су следеће радне хипотезе:

- а) Биопсија шупљом иглом се може сматрати поузданом и сигурном.
- б) Хистопатолошки типе лезије добијен уз помоћ биопсије шупљом иглом у дијагностиковању тумора главе и врата. корелира са хистопатолошким налазом добијеним након екстирпационе биопсије лезије.

3 .МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

Проспективна клиничка студија је спроведена у служби оториноларингологије са максилофацијалном хирургијом Клиничко-болничког центра „Земун“. Студија је обухватила 100 пацијената са обољењем паротидне жлезде и 100 пацијената са обољењима субмандибуларне жлезде. У студију су били укључени пацијенти оба пола којима је пре хоспитализације клиничким и радиолошким (ултразвучним прегледом) констатована туморска маса у паротидној регији.

Критеријуми за укључивање и искључивање из студије

У студију су били укључени пацијенти који су испуњавали следеће критеријуме:

- а) Старосна доб од 18 до 80 година.
- б) Клинички и радиолошки верификована туморска маса у паротидној и субмандибуларној регији.
- в) Одсуство акутног инфективног синдрома.
- г) Одсуство хематолошког обољења.

Из студије би били искључени пацијенти који се не би одазивали на контролне прегледе.

Клинички преглед пацијената

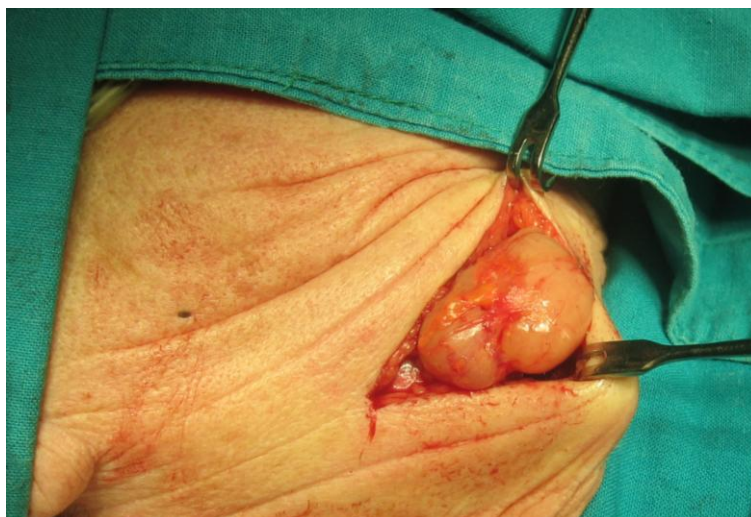
Клиничким прегледом пацијентима је констатована тумефкација ,израслина паротидне или субмандибуларне регије која одже кожу изнад околне регије .Кожа је очуване структуре у односу на околну регију.Промене су варилрале пречника од 1-4 цм,средње тврде конзистенције до тврде конзистенције.Покретљивост је у највећем броју случајева била минимална са утиском ткивне инфилтрираности.Код пацијената са сумњом на малигнитет могла се утврдити и одузетост мимичне мускулатуре у иннервационој регији фацијалног живца.Код пацијената са сумњом на малигне туморе неретко се утврдила и присуство метастатских депозита врата сто је УЗ или ЦТ графијама верификовано.



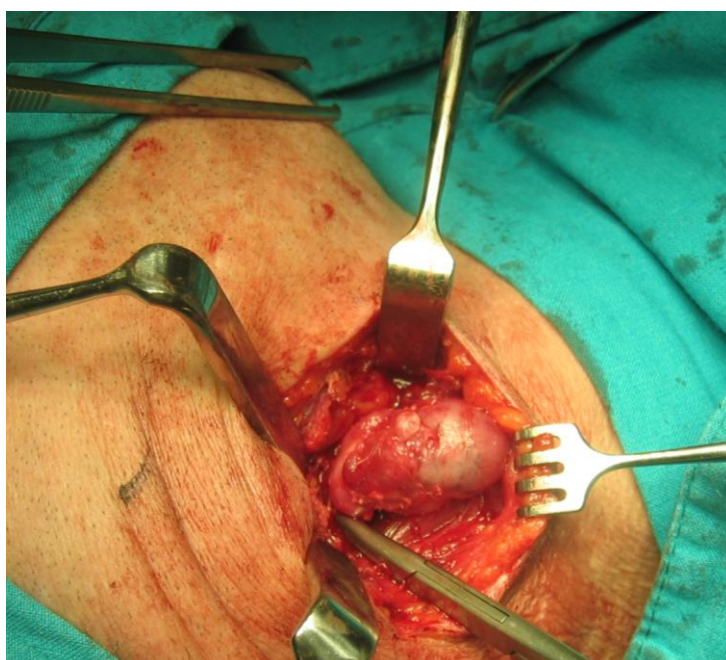
Слика 6. *Adenoma pleomorphe gl.parotidis.*



Слика 7. *Adenocarcinoma gl.parotidis.*



Слика 8. *Hodgkin Lymphoma* (intra.op.prikaz)



Слика 9. *Non Hodgkin lymphoma* (intra.op.prikaz)



Слика 10. *Metastasis planocelulare ca pulmonum in reg parotidis*

Критеријуми за извођење биопсије шупљом иглом

Биопсија шупљом иглом се изводила код пацијената ако су испуњени следећи услови:

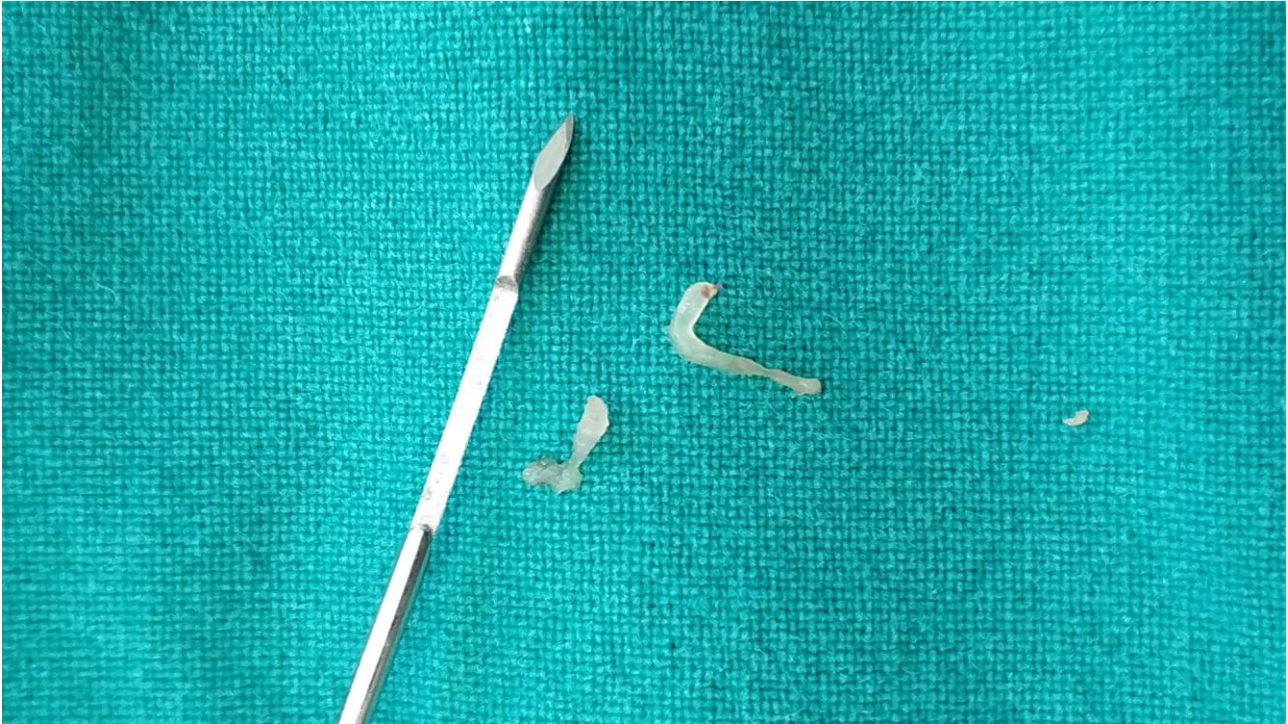
- а) Туморска маса у паротидној или субмандибуларној регији ултразвучно је верификована као већа од 2 cm.
- б) Туморска маса у паротидној регији није у непосредној близини великих крвних судова врата.
- в) Туморска маса се не налази у дубоком режњу паротидне лезде.



Слика 11. Маркиран патолошки супстрат за *Core needle biopsy*



Слика 12. Клинички приказ *Core needle biopsy*



Слика 13. Патолошки сусптрат.

Код осталих пацијената је била рађена екстирпациона биопсија. Биопсију шупљом иглом је изводио 1 хирург, а за обављање ове дијагностичке методе је коришћен Easy Core Biopsy Device од 18 гејџа. Екстирпациону биопсију у условима ОЕТ анестезије изводио је 1 хирург стандардном хируршком процедуром уз адекватну преоперативну припрему. Материјал је послат на патохистолошку верификацију Служби клиничке патологије КБЦ „Земун“. Биопсија шупљом иглом се обављала након давања локалног анестетика (1% Хулоцаин) који се давао поткожно инсулинском иглом са минималном траумом ткива. Скалпелом величине 11 учињена је инцизија ткива ради пласирања игле пиштоља. По пласирању игле, повлачењем окидача игла са троакаром и спољашњом канилом аутоматски излази и пенетрира у ткиво, а са извлачењем игле узорак бива увучен у унутрашњу канилу. Поступак се понављао 2 пута. Добијени узорак се стављао у формалински раствор и био послат Служби клиничке патологије КБЦ „Земун“ на хистопатолошку анализу.

У зависности од хистопатолошког налаза пацијенти су били подвргнути хируршком захвату који је укључивао ресекцију и екстирпацију промене у потпуности (карциноми, саркоидоза и туберкулоза) или су се пацијенти приказивали онколошком конзилијуму (метастазе карцинома и промене сличне туморима (сијалоденозе и лимфоепителијалне лезије)). Шест месеци након оперативног захвата пацијенти су били редовно контролисани од стране максилофацијалног хирурга. Пацијенти са

верификованим лимфомима и инфективним обољењима били су лечени од стране одговарајућег специјалисте по адекватном протоколу и контролисани од стране максилофацијалног хирурга и надлежних хематолога и инфектолога. Сви пацијенти су попуњавали оригинални упитник. Били су праћени објективни и субјективни параметри постоперативног опоравка: дани хоспитализације, повратак уобичајеним активностима, постоперативно крварење, оток, пареза фацијалног нерва и јачина бола. Сви пресеци су припремљени бојењем еозином и хематоксилином. За сваки случај, обезбеђено је довољно материјала за анализу. Патолог је правио дијагнозу испитујући хистолошке препарате обојене хематоксилин еозином добијених биопсијом шупљом иглом, а потврда је касније добијена од хематопатолога. У случајевима постојања великих дифузних Б ћелијских лимфома или лимфома лалих ћелија лимфоцита (дијагноза је касније потврђена имунохистохемијом) само је вршен опис хистолошког препарата.

Статистичка обрада података

Резултати су представљени као процентуална разлика заступљености малигних тумора, бенигних тумора и неопластичних лезија. Такође се у оквиру сваке групе приказавала процентуална заступљеност хистопатолошког типа лезије. Нормалност дистрибуције података је проверена помоћу Kolmogorov-Smirnov теста. За испитивање утицаја врсте дијагностичког метода на тип хистопатолошке лезије користила се једносмерна анализа варијанси (one way ANOVA) ($P < 0,05$).

4.РЕЗУЛТАТИ

У периоду од маја 2008. до маја 2016. године учињено је 200 биопсија шупљом иглом паротидне регије (100) и субмандибуларне регије (100). У студији је учествовало 123 мушкарца и 77 жена. Просечна старост пацијената била је 60 година (59.80), а просечна старост по полу 61.57 година (мушкарци) и 52.96 (жене). Најмлађа пацијенткиња имала је 20 година, а најстарији пацијент је имао 92 године. Ниједан пацијент није имао интраоперативне и постоперативне компликације (алергију на анестетик, јаче крварење, утрнулост биоптиране регије, инфекцију ране, кардиолошке интраоперативне компликације).

Дефинитивна хистопатолошка дијагноза постављена је испитивањем ткива пљувачних жлезда добијеним уз помоћ екстирпационе биопсије током хируршке интервенције. Пацијенти са тумором паротидне регије били су подељени у две групе : бенигне лезије (n=73) и малигне лезије (n=22). Субмандибуларна група чинили су такође бенигне лезије (n=61) и малигне лезије (n=31). Неадекватни узорци су пронађени у 5 случајева у паротидној и 8 у субмандибуларној регији (табела 1). Тачност, специфичност и сензитивност Core needle biopsy су приказани у табели 1. Није било статистички значајне разлике за специфичност између паротидне и субмандибуларне регије, док је статистички значајна разлика нађена у сензитивноости и тачности између испитиваних регија регије ($p < 0.05$) (табела 1). Неуспешност тачно постављене дијагнозе била је већа код субамндибуларне регије (Табела 2).

Карактеристика	Паротидна пљувачна жлезда	Субмандибуларна пљувачна жлезда
Укупан број узорака	100	100
Број адекватних узорака	95	92
Број неадекватних узорака	5	8
Лазно негативни малигни узорци	2	8
Тацно позитивни малигни узорци	20	23
Тачно негативни бенигни узорци	70	57
Лазно негативни бенигни узорци	3	4
сензитивност (%)	90.9	74 *
Специфицност (%)	95.9	93
Тачност (%)	94.7	87 *

Табела 1. Поређење резултата дијагностицке тачности Core needle biopsy код тумора паротидне и субмандибуларне и пљувачне жлезде. * - Статистичка значајност у поређењу са резултатима добијеним за паротидну жлезду.

	Хистолошка анализа	Неуспешан број Core needle biopsy код тумора паротидне жлезде	Неуспешан број Core needle biopsy код тумора субмандибуларне жлезде
Малигни			
Карциноми плјувачних жлезда	Adenocarcinoma	0/2	1/5
	Carcinoma of acinus cells	1/2	0/4
	Cystadenocarcinoma	0/1	0/1
	Mucoepidermoid carcinoma	0/1	2/2
Lymphoma	Hodgkin	0/5	1/4
	Non Hodgkin	0/3	1/4
Metastasis in lymph nodes	Squamous cell carcinoma	1/5	1/6
	Adenocarcinoma of prostate	0/1	1/1
	Melanoma	0/2	1/3
	Undifferential carcinom of nasothroath (UCNT)	0/0	0/1
Укупно		2/22	8/31
Бенигни			
Adenoma	Pleomorphic adenoma	3/53	3/33

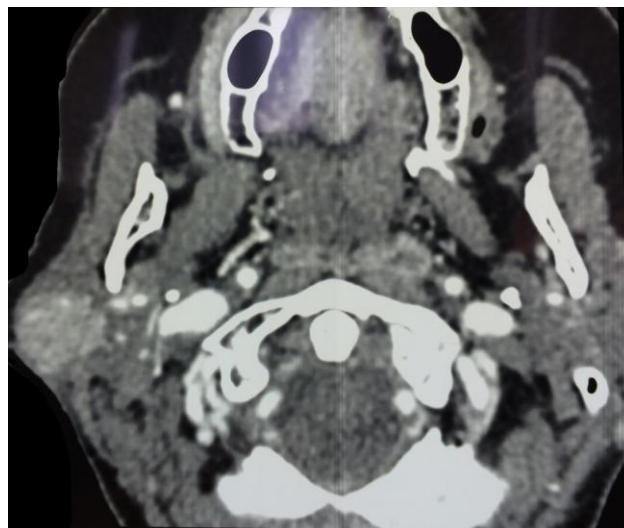
	Adenoma of basal cells	0/2	0/5
	Oncocytoma	0/2	0/5
	Lymphadenoma	0/4	1/16
	Basal cells adenoma	0/7	0/1
	Lypoms	0/5	0/1
Укупно		3/73	4/61
Укупно		5/95	14/91

Табела 2. Неуспешан број Core needle biopsy код тумора пљувачних жлезда жлезде на основу хистопатолошког налаза.

Хистолошка дијагноза добијена применом Core needle biopsy код тумора паротидне жлезде	Дефинитивна дијагноза	Хистолошка дијагноза добијена применом Core needle biopsy код тумора субмандибуларне жлезде	Дефинитивна дијагноза
Малигни (Лажно негативни резултати)			
Carcinoma of acinus cells (n=1)	Oncocytom (n=1)	Adenocarcinoma (n=1)	Warthin tumor (n=1)
Squamous cell carcinoma (n=1)	Benign lymphoid lesion (n = 1)	Mucoepidermoid carcinoma (n=2)	Cystic lesion (n=2)
		Hodgkin lymphoma (n=1)	Low grade carcinoma (n=1)
		Non Hodgkin lymphoma (n=1)	High grade carcinoma (n=1)
		Squamous cell carcinoma (n=1)	Adenocarcinoma (n=1)
		Adenocarcinoma of prostate (n=1)	Adenocarcinoma (n=1)
		Melanoma (n=1)	Metastasis of sqamocelular carcinoma (n=1)
Бенигни (лажно позитивни резултати)			
Pleomorphic	Lymphoprilofer	Pleomorphic	Lymphopriloferati

adenoma (n=3)	active lesion (n=2), chronic sialometaplasia (n=1)	adenoma (n=3)	active lesion (n=1), chronic sialometaplasia (n=2)
		Lymphadenoma (n=1)	Salivary cystis (n=1)

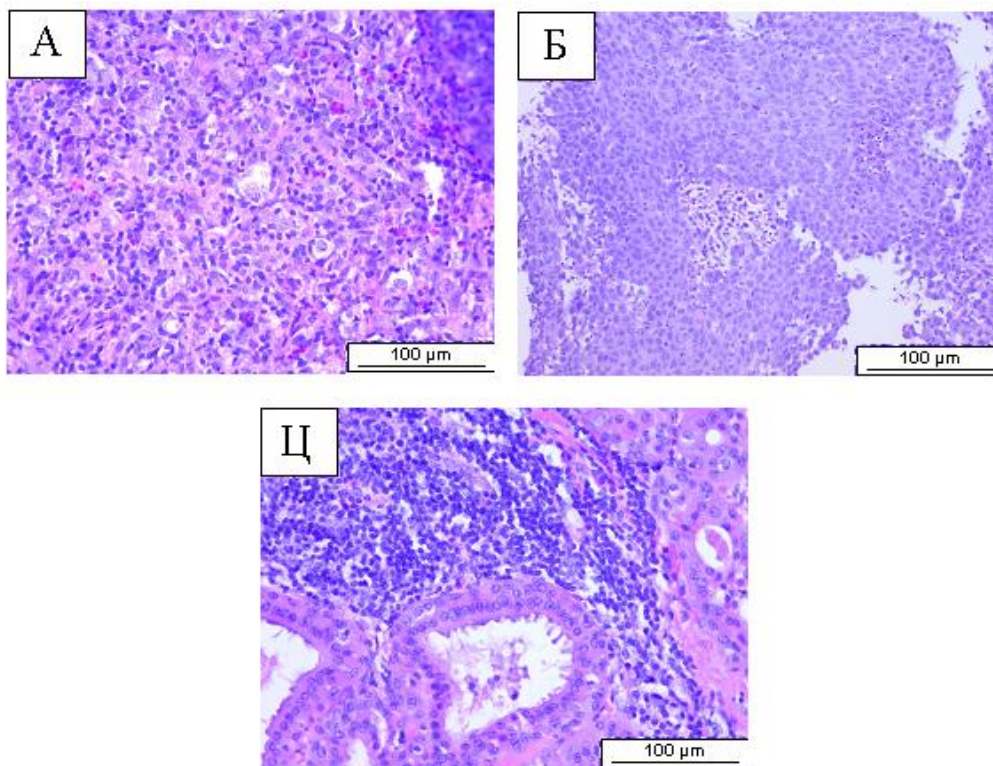
Табела 3. Лажно негативни и лажно позитивни резултати добијени преоперативном применом **Core needle biopsy**.



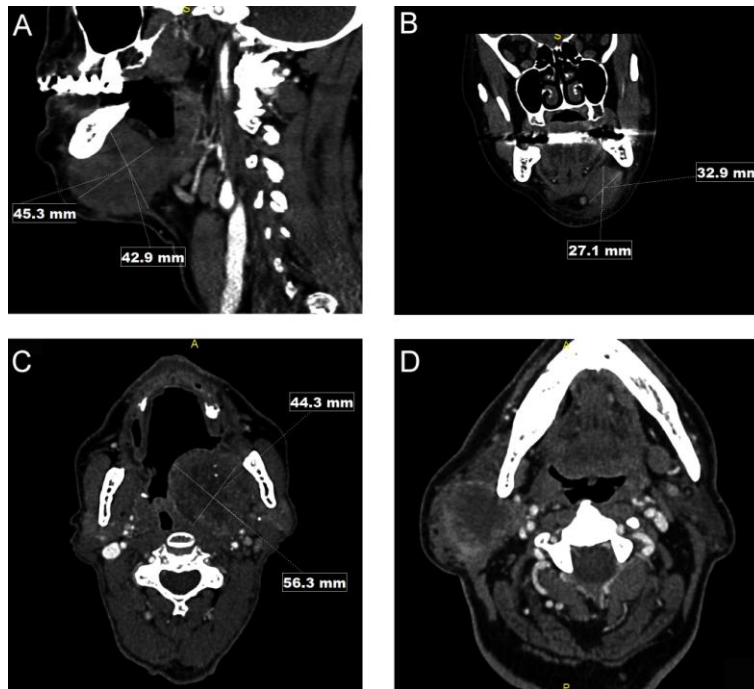
Слика 14. Бенигни тумор паротидне жлезде. У десној паротидној регији присутна је хиперваскуларна јасно ограничена туморска промена промера 20x17x25 mm, перилезионо присуство неколико лимфних чворова промера до 4 mm. По свим карактеристикама личе највише на аденом.



Слика 15. Малигни тумор паротидне жлезде. У левој паротидној ложи издваја се неколико мекоткивних нодуса субкутано и уз масетерични мишић величине од 6 mm до 12 mm, каудалније у нивоу каротидне рачве већа нодуларна промена величине 17x25x30 mm и уз њу каудално 2 нодуса величине 14 и 15 mm и још каудалније трећа група од 2 нодуса величине до 10 mm. Све промене указују на рецидиве примарног тумора.



Слика 16. Хистолошки препарати испитиваних тумора пљувачних жлезда **а)** На препарату се јасно виде **Ред Штернбергове** ћелије и њихове варијације. Код **Хочкинове** болести са нодуларном склерозом бројне лакуарне ћелије се идентификују као велике ћелије са полилобуларним једром и малим нуклеолусом. Њихова ацидофилна цитоплазма се промењена фиксацијом формалином. Када се такве ћелије налазе у мешавини инфламаторних ћелија (лимфоцити и еозинофили) дијагнозу је лако поставити уз одговарајуће фенотипске знаке. **б) Добро диферентован карцином** скванозних ћелија у облику неоплазме са великим и ћелијама средње величине са еозинофилном цитоплазмом, јасним ивицама ћелија и великим везикуларним једном са израженим нуклеолусом. Такође се могу видети острва кератинизације. **ц)** Вартинов тумор се састоји од две фазе и састоји од лимфоцитног инфилтрата и епителијалне компоненте са онкоцитима. Жлездане структуре су поређане у 2 реда великих ћелија са интензивно еозинофилном цитоплазмом са базално оријентисаним једром.



Слика 17 А. НМР тумора субмандибуларне регије мекоткивна лезија величине 45
45.3 mm x 42.9 mm. В) Сагитални пресек туморске лезије леве субмандибуларне
регије величине 32.9 mm x 27.1 mm. С) Сагитални пресек туморске лезије десне
паратдне пљувачне регије величине 44.3 mm x 56.3 mm са инвазијом дубоког пола
паратидне пљувачне жлезде. D) Туморска лезија у левом површинском полу
паратдне пљувачне регије.

5.ДИСКУСИЈА

Присуство израслине у региону паротидне жлезде представља велики дијагностички и терапеутски изазов. Не-неопластичне лезије, бенигне неоплазме или малигне неоплазме могу да узрокују такве израслине. Препоручљиво је да се као прва дијагностичка процедура уради фина аспирациона биопсија, одмах након клиничког прегледа који указује на израслину у пределу паротидне пљувачне жлезде.

Један од основних циљева спроведених клиничких испитивања било је установљавање новог прецизног дијагностичког алата који прати савремене технолошке иновације у области дијагностиковања тумора главе и врата. У том циљу биопсија шупљом иглом је коришћена како би се добио узорак туморског ткива и утврдила могућност диференцирања различитих подтипова тумора на основу накнадне хистолошке анализе. Акцент је стављен на туморе пљувачних жлезди, од којих на туморе паротидне пљувачне жлезде и подвиличне пљувачне жлезде отпада највећи број случајева.

Биопсија шупљом иглом је послужила да се постави дијагноза и спроведе лечење на основу добијених резултата. Третман избора у терапији Вартиновог тумора била је хируршка ексцизија или енуклеација. Код пацијената са плеоморфним аденомом урађена је паротидектомија. Код неких пацијената је извршена хируршка ексцизија плеоморфног аденома пре клиничке манифестације у паротидној регији. Уколико се показивало да маса након одстрањивања била фиброза избегавала се хируршка интервенција. Сијалoadенитис је третиран антибиотцима, док су инфламаторне лезије или лимфоидне хиперплазије третиране конзервативно. Пацијенти са лимфомом су били подвргнути хемотерапији и радијационој терапији. Пацијенти са карциномима су хируршки третирани уз екстензивно одстрањење туморског ткива и у неким случајевима дисекцијом лимфних чворова.

Резултати спроведених клиничких испитивања и искуство у клиничкој пракси на великом броју пацијената који нису били укључени у студију су показали изванредне могућности употребе биопсије шупљом иглом. Техника је недавно адаптирана за употребу у дијагностиковању тумора пљувачних жлезди и широко се примењује у Енглеској, Јапану и Немачкој. Резултати спроведених испитивања су показали да се и у Србији може користити са доста великом поузданошћу како би се унапредиле могућности дијагностиковања и третмана пацијената. Једна од основних предности је могућност да се препознају структуре тумора хистолошким

испитивањима, а не само ћелијска морфологија као што је то случај код fine аспирационе биопсије.

Компликације и ограничења

Предности биопсије шупљом иглом морају да буду балансиране са недостацима, а међу њима теба поменути и могућност хеморагије. Иако се уопштено сматра да се ризик од штетних компликација повећава са величином лезије анализа компликација је отежана чињеницом да је за потврду таквих ставки неопходно пратити велики број пацијената у дужем временском периоду. Многбројне студије су потврдиле сичну инциденцу компликација код биопсије шупљом иглом и fine аспирационе биопсије. У једној таквој студији је показано да је од 438 лезија код којих је биопсија узета шупљом иглом и пацијенти праћени 7 година до дисеминације тумора као резултат биопсије дошло у само једном случају због чега се поузданост методе сматра високом. Ипак, ови резултати се требају узети и са резервом јер у поменутој студији није описана снага статистичке анализе и нису спроведене све процедуре неопходне за детектовање дисеминације тумора у постоперативном периоду.

Могуће компликације биопсије шупљом иглом су:

- а) Бол, крварење и хематоми након интервенције (у мање од 2% случајева).
- б) Потенцијална дисеминација туморског ткива, (врло ретко) (Verkooijen и сар.).

Према доступној литератури уколико се „користе игле мањег калибра, од 14 до 20 гејџа, ултразвучни вођена биопсија широком иглом није показала дисеминацију туморског ткива чак ни после седмогодишњег праћења пацијената након интервенције (Chen и сар.).

Недостатак биопсије шупљом иглом може бити лажно негативан резултат. Ово се може десити ако се биопсија шупљом иглом ради „на слепо“ код непалпабилних, дубоких промена, када поступак биопсије није радиографски вођен, па се игла не уведе у туморски измењено ткиво већ изнад или испод тумора, чиме се узима узорак здравог ткива и хистопатолошки се добије лажно негативан резултат. Зато, када је год то могуће, биопсија шупљом иглом треба да буде радиографски вођена, пре свега код тумефакција које нису клинички палпабилне и не препоручује се код туморских промена мањих од 2 mm у пречнику, јер се најбољи узорци ткива добијају на дубини од 15 до 22 mm (Prutki и сар.).

Главни недостаци употребе биопсије шупљом иглом се односе на повреду

фацијалног нерва и дисеминацију тумора дуж пута игле. Из искуства оператера може се извући закључак да је узимање ткива са мање од 5 улазака иглом довољно да се обезбеди довољан узорак за имунохистохемијску анализу без озледе фацијалног нерва.

Појава хеморагије након узимања узорка је била ретка и највероватније је била повезана са цистичним садржајем у тумору који се често јављао. У паротидним жлездама је фацијални нерв тешко разликовати уз помоћ радиографије, али се може пратити уз помоћ идентификације паротидног канала.

Иако се фацијални нерв не може видети уз помоћ ултразвука, сматра се да се ова помоћна дијагностичка метода треба користити заједно са биопсијом шупљом иглом. Препоручује се такође да се избегава дубоко аплицирање игле у жлездано ткиво. Како је око 80 – 90 % тумора лоцирано у површинском режњу, употреба биопсије шупљом иглом је лагана уколико се прате ове смернице.

Рецидивирање плеоморфног аденома није толико повезано са величином или местом појављивања тумора колико са микроскопским присуством псеудоподија.

Степен инвазивности тумора зависи од неколико фактора од којих су најзначајнији цитокинетичке карактеристике захваћених ћелија, фертилитет ткива у коме се тумор шири, број туморских ћелија и количина строме. Што је дубина која се постигне већа то је и могућност дисеминације тумора већа, вероватно зато што се тако више утиче на ширење строме која је од кључног значаја за преживљавање малигних ћелија.

Улога руптуре капсуле на дисеминацију тумора

Додатни потенцијални ризик са употребом игала великог дијаметра код биопсије шупљом иглом представља озледа капсуле тумора. Иницијално испитивање је потврдило да ризик од рецидивирања бенигних саливарних плеоморфних аденома не зависи од руптуре капсуле већ само од присуства микроскопских псеудоподија које се шире ван псеудокапсуле. Ипак, новија истраживања су показала да су пунктура тумора и појављивање пила једине две варијабле које са сигурношћу утичу на рецидивирање плеоморфних аденома. Истраживања су потврдила да је у поређењу са основном стопом рецидивирања од 2,5 %, код постојања руптуре капсуле стопа рецидива 8 %. Потенцијал појаве псеудоподија тумора, руптуре капсуле и рецидивирање тумора се зато сматрају преваходно зависним од дијаметра игле и волумена узорка који се испитује. Иако се сматра да постоји ризик, у литератури нема поузданих података који повезују

рецидиве тумора и дијаметар игле или биопсиону технику, што се не односи само на туморе пљувачних жлезди него и на остале туморе код којих се биопсија шупљом иглом користи у дијагностичке сврхе. Иако студије на животињама потврђују да до појаве псеудоподија на ћелијама долази у 65 % - 85 % биопсијских процедура, ове ћелије ретко доводе до рецидивирања због имуног одговора, малог броја таквих ћелија и њихових цитолошких карактеристика. Упркос нижем туморогеном потенцијалу тумора пљувачних жлезди у поређењу са канцером панкреаса, хепатоцелуларним карциномом, канцером простате и мезотелиомом број псеудоподија туморских ћелија треба минимизирати.

Дисеминација малигнућ ћелија на путу уношења игле

Једна од дилема која се јавља при употреби кор иглене биопсије за испитивање тумора пљувачних жлезди је употреба тање игле (18 гејца) у поређењу са иглом која се користи за фину аспирациону биопсију (23 гејца).

Ризик од дисеминације тумора у великој мери зависи од 2 фактора: врста тумора и анатомско место појављивања. Иако се рецидиви као последица дисеминације биопсионом иглом најчешће јављају код канцера панкреаса, хепатоцелуларног карцинома, канцера простате и мезотелиома истраживања су показала да се такви случајеви могу јавити и код низа многих других тумора као што су ретинобластом, липосарком, тимом, канцер дојке, канцер тироидне жлезде и тумори централног нервног система. Због овог ризика и претпостављене повезаности између дијаметра игле и потенцијала дисеминације препоручује се употреба финих игала и минимизирање броја пролазака кроз туморско ткиво.

Присуство ћелија тумора око игле након узимања биопсије указује на значај туморске дисеминације, али нисак степен рецидивности упућује да су неоплазме пљувачних жлезди отпорне на дисеминацију вероватно због комбинације фактора као што су адхезивност ћелија, присуство строме и имунолошке карактеристике. Анализа 11 пацијената који су имали плеоморфни аденом који је хируршки одстрањен уз биопсију шупљом иглом је показала да није било рецидива у постоперативном периоду од 48 месеци.

Плеоморфни аденом је најчешћа пљувачна неоплазма на коју отпада између 50% и 70% тумора пљувачних жлезда. Рецидиви плеоморфног аденома који се јављају након површинске пареоидектомије се крећу између 1% и 3 %. Иако се већина од њих јавља од 5 до 10 година након хируршке интервенције, потврђено је и да се рецидиви могу јавити и 20 година након хируршке процедуре. Резултати о

рецидивирању варирају значајно у литератури и тако постоје подаци који указују на рецидивирање након 12 година, док други аутори тврде да се рецидиви јављају након 6 година. Варијације у резултатима највероватније настају као последица различите дужине праћења пацијената у постоперативном току. Сматра се да би стандардизација постоперативног праћења на 20 година могла да пружи конзистентније податке.

Многи аутори су потврдили дисеминацију тумора паротидног карцинома дуж Вим Силверманове игле (14 – 16 гејџа) и препоручили ексцизију биопсионог места за време хирургије. Иако се раније сматрало да фином аспирационом биопсијом не долази до ширења тумора скоро је потврђено да се на такав начин могу ширити аденоидни цистични карцином субмандибуларне жлезде и плеоморфни карцином паротидне жлезде.

Туморска имплантација дуж пута увођења игле се може ретко видети и најчешће се везује за карцином паротидних и тироидних жлезди и плућа. Инциденца појављивања туморских имплантација након перинеуралне биопсије шупљом иглом код тумора простате се јавља у само 0,34% случајева испитано на узорку од преко 6000 пацијената. Просечно време од спровођења биопсије шупљом иглом и појављивања нодула је 13 месеци.

Иако постоји пуно литературе на дијагностичком пољу индивидуалних биопсионих техника, не постоји много студија у којима су поређене две биопсионе технике на истом ткиву. Yang и Damron су поредили биопсију фином иглом и биопсију шупљом иглом на истом ткиву и пронашли прецизност код биопсије шупљом иглом од 83%, а код биопсије фином иглом од 64%. Casraein и сар. су пратили 57 пацијената код којих је рађена биопсија фином иглом, а затим код истих пацијената рађена биопсија шупљом иглом и на крају је узимана инцизиона биопсија исте масе. Прецизност инцизионе биопсије била је 100 %, прецизност fine аспирационе биопсије 75 % и прецизност за биопсију шупљом иглом је била 80,7 %. Ипак, прецизан хистолошки тип је био тачно утврђен у само 33% случајева када је коришћена фина аспирациона биопсија и у 45% случајева када је примењивана биопсија шупљом иглом. Због тога су аутори студије препоручили инцизиону биопсију за дефинитивну потврду дијагнозе.

Студије су показале да се код тумора паротидне жлезде у 151 случајева биопсија фином иглом није била дијагностички поуздана у 18 % случајева, а да су сензитивност за малигне и бенигне неоплазме биле 53-79% и 76-92 %

ретроспективно. Фина аспирациона биопсија није обезбедила адекватно узорковање у 9-12% свих случајева и у 14% малигнитета. И већини случајева, апсолутно прецизна дијагноза карцинома пљувачних жлезда се не може утврдити уз помоћ fine аспирационе биопсије.

У многим студијама (Pfeiffer и сар., Shives, Bain и сар., Curtin и сар.) наводи се да је фина аспирациона биопсија недовољно прецизна у диференцијацији малигнитета, као и да је превелики број невалидних узорка, те се препоручује биопсија шупљом иглом као метода избора за дијагностиковање израштаја на врату. Брзина којом се извлачи и увлачи игла смањила је ризик од кривљења игле, померања пацијента приликом интервенције и некомфорности саме процедуре (Domanski и сар., Altuntas и сар.). Код пацијената који су претходно зрачени због карцинома врата, екстирпација суспектних метастаза отежана је због ожиљног тиква и измењене анатомије, те се у тим случајевима посебно препоручује биопсија шупљом иглом (Као и сар., Watson и сар., Garofalo и сар., Arnold и сар.). По мишљењу Craft и сар. евалуација нове методе као што је биопсија шупљом иглом требало би да буде базирана на поређењу хисто-патолошких налаза добијених новом методом са хисто-патолошким налазима добијеним након хируршке екстирпације тумефакта у врату, што је златни стандард у овој области. Биопсија шупљом иглом у односу на фину аспирациону биопсију обезбеђује бољу диференцијацију лимфоидне хиперплазије од лимфома, као и боље одређивање субтипова и градирање карцинома (Kraft и сар.).

Diay и сарадници су у својој студији у којој су након биопсије шупљом иглом пацијенткиња са карциномом дојке вршили ексцизију регије кроз коју је пласирана игла показали да нема малигних ћелија у тој регији. У студији Craft и сар. контаминација на путу проласка игле је нађена је у само једном узорку од 75 пацијената, код болесника са меланомом. Код њега је биопсија шупљом иглом рађена иглом величине 20 гејџа, а дисекција врата рађена је непосредно после тога (истог дана), тако да се не може са сигурношћу рећи да би ћелије опстале дуже у ткиву након расејања. У истој студији, аутори описују да је код тумефаката мањих од 1 cm у пречнику било тешко узети биопсију из првог покушаја, као и да је биопсијом шупљом иглом тешко аспирирати садржај цистичних тумефаката. У случају цисти, садржај треба узимати са зидова лезија.

Howlett и сарадници су 2007. такође показали сензитивност, специфичност и тачност од 100% у хистопатолошкој верификацији неоплазми и детектовању малигнитета у студији са 135 пацијената којима је рађена биопсија шупљом иглом

тумефакта у паротидној регији (Howlett и сар). У сличној студији, Screaton и сар. описује се сензитивност од 98%, специфичност од 100% и тачност од 99% у диференцирању бенигну од малигну лимфаденопатија, али је само 23% од 260 пацијената подвргнуто отвореној екстирпацији лимфног чвора или дисекцији врата, док је у осталим случајевима дефинитивна дијагностика била потврђена клиничким и лабораторијским налазом.

Sack и сар. су испитали дијагностичку вредност ултразвуком вођене биопсије фином иглом код тумора главе и врата код 109 пацијената. Цитолошки налаз је потврђен клинички и хистолошки или са обе технике у 92% случајева. Непотребна хирургија је избегнута у 37% случајева код пацијената са рекурентним тумором или бенигну дијагнозом уз помоћ цитолошке анализе. Такође је постојало 3 случајева лажно позитивних резултата након радијационе терапије и претходне хирургије и два лажно негативна аспиријата из узорка који су били нађени дубоко у врату.

Проблем ширења малигну ћелија се често помиње када се говори о биопсији шупљом иглом. Постоји мишљење да биопсија шупљом иглом може да доведе до ширења тумора у околне структуре. Многе студије потврдиле су да је ширење малигну ћелија догађај мале вероватноће, која се не повећава са величином биопсијске игле (Howlett и сар., Screaton и сар., Ridder и сар., Yamashita и сар.). У студији Grudnam и сар. рађена је електронска микроскопија врхова игала за биопсију шупљом иглом није нађено ткиво ни на једном врху, те су аутори закључили да нема расејавања овим путем.

Како већина тумора главе и врата потиче од меких органа (тироидна жлезда, плувачне жлезде и цервикални лимфни чворови) за узимање узорка се може користити и фина аспирациона биопсија (Curtin и сар.). Међутим, литературни подаци показују да је фина аспирациона биопсија још увек контроверзно питање из више разлога. Прво, здравствене установе обично немају довољно хистопатолога који могу да асистирају хирурзима у постављању дијагнозе. Друго, методе за прикупљање материјала које укључују број исечака и употребу различитих техника бојења варирају међу здравственим установама (Schmidt и сар., Domanski и сар.) Ови фактори су важне варијабле које утичу специфичност и сензитивност процедура, а самим тим и на резултате fine аспирационе биопсије. Такође, и неки фактори који се односе на сам поступак узимања исечака утичу негативно на прецизност fine аспирационе биопсије, а то се односи на припрему узорка за анализу код пацијената који су били подвргнути радиотерапији, а код којих фиброза смањује целуларност лезије и узимање узорка код бенигну и малигну неоплазми које

имају делимично цистичне лезије (Вартинов тумор и мукоепидермоидни карцином) (Kraft и сар.). На крају, иако се фина аспирациона биопсија може сматрати прецизном у категорисању већине бенигнух (95 %) и малигнух лезија (93 %) поузданост предвидивости негативног налаза је мала (66%) и мора се третирати са опрезом. Због тога се као алтернатива у преоперативној анализи лезија паротидне регије препоручује употреба биопсије шупљом иглом (Schmidt и сар., Veep и сар.).

Разноликост карцинома пљувачних жлезди представља велики изазов за патологе. Дијагностика малигнитета може да буде тешка када ћелије које се јављају у тумору не показују значајну цитолошку грађу. Такође, искуство и знање патолога може да утиче на резултат хистолошког налаза. Најчешће грешке које се чине у дијагностиковању су погрешно подвођење ниско диференцираних карцинома као што су аденоидни цистични карцином, карцином ацинусних ћелија, мукоепидермоидни карцином, епителни или миоепителни карцином и аденокарцином као бенигнух лезија.

Са друге стране, компликације саме биопсије шупљом иглом (крварење, инфекција, повреда нерва) нису веће ни чешће у односу на компликације fine аспирационе биопсије. С обзиром на чињеницу да за неке неопластичне израштаје и већину који то нису, није индикована хируршка екстирпација, прецизна и благовремена дијагностика је кључна ради адекватног лечења пацијента (Kesse и сар.).

Укупно гледано, чињеница да се биопсија шупљом иглом широко користи у клиничкој пракси тек у задњих десетак година, да тумор рецидивира у ниском проценту (1% - 3% након површинске паротидектомије) и да нема клиничких студија које су пратиле пацијенте током наредних 20 година може се закључити да постојеће студије немају довољну статистичку снагу и постоперативно праћење које би потврдиле безбедност биопсије шупљом иглом. Потребно је спровести још студија које би испитале механизме који утичу на дисеминацију тумора и повезаност дијаметра игле и биопсионе технике са појављивањем псеудоподија туморских ћелија. Будућа клиничка истраживања туморских рецидивирања паралелно треба да испрате резултате уз употребу fine аспирационе биопсије и биопсије шупљом иглом током 20 година постоперативно како би се потврдила сигурност технике и како би она била широко прихваћена. То би омогућило да се измери релативна предност сваке технике у односу на њену безбедност.

Већина студија које су се бавиле испитивањем биопсионих техника које се користе у дијагнози неоплазми пљувачних жлезди су фокусиране на паротидне

пљувачне жлезде, док је мали број оних које проучавају субмандибуларне, сублингвалне и мале пљувачне жлезде. Спроведена истраживања представљају једну од највећих серија биопсија у субмандибуларном региону. Исто као и за паротидне пљувачне жлезде испитивање субмандибуларних жлезди икључује клиничко испитивање, радиографисање и патолошку дијагнозу представљају императив за преоперативну прецизну дијагнозу, планирање лечења, конзилијум и водилу у прогностичке сврхе. Ћелије и ткиво се из субмандибуларне и паротидне жлезде могу добити фином аспирационом биопсијом и хируршком ексцизионом биопсијом. Свака од ових техника има одређене предности и недостатке.

Многи хирурзи изводе биопсију дубоких лезија користећи перорални приступ. Ипак, постоје пацијенти код којих су лезије дубоке и непалпабилне или код којих је палпирање онемогућено претходном хируршком или радијационом процедуром. Често се дешава да код ових пацијената употреба fine аспирационе биопсије или биопсије шупљом иглом могу да поштеде пацијенте отворене биопсије.

Алтернативна опција третмана пљувачних жлезди је паротидектомија са интраоперативним замрзавањем и избегавањем преоперативних дијагностичких маневара. Иако је овај приступ разумљиво прихватљиво решење којим се елиминише преоперативна руптура капсуле и стварање пута за дисеминацију, постојање преоперативне дијагнозе олакшава конзилијуму планирање додатних процедура као што су дисекција врата или уклањањенерва код малигних тумора. Такође се уз помоћ биопсије може стећи увид у метастатски потенцијал тумора других органа у пљувачке жлезде, а то се пре свега односи на карцином коже, карцином сквамозних ћелија и меланом. Краткотрајни значај постоперативне хистолошке потврде у поређењу са дуготрајним значајем тууморског рецидивирања јасно указује на корисност биопсије (повећана дијагностичка прецизност и конзистентност), док се потенцијални недостаци биопсије шупљом иглом могу сматрати факторима од латентног значаја.

Спроведена испитивања имају и одређене лимитације. Резултати добијени испитивањем субмандибуларне жлезде уз помоћ биопсије шупљом иглом су поређени са резултатима добијеним истом техником за биопсију паротидне регије. Такође, постоји мало података у литератури који се односе на употребу биопсије шупљом иглом за дијагностиковање тумора субмандибуларне регије што отежава поређење резултата са другим студијама. Због тога се у случају резултата за субмандибуларни регион не може са великом вероватноћом говорити о прецизности добијених података.

Један од недостатака спроведених истраживања је да нема довољно поузданих података о дебљини коришћене игле како би се резултати могли интерпретирати и са тог аспекта. Такође, стварна запремина биопсионог ткива потребна за сваки појединачни случај била је понекада мања од процењене неопходне запремине. На крају, није могуће поуздано закључити да ни код једног од пацијентата са малигнитетом није дошло до ширења туморског ткива након биопсије јер пацијенти нису праћени у дугом постоперативном периоду који је неопходан за такве закључке (20 година). Ипак, предузете су све мере које минимизирају такав исход, а које се односе на ексцизију пута игле након биопсије, хемотерапију у случају постојања лимфома и избегавање вишеструког убадања игле у туморско ткиво.

6.3 АКЉУЧАК

Подаци добијени за биопсију шупљом иглом тумора паротидне жлезде у великој мери корелирају са бројним документованим подацима у литератури и додатно упућују на оправданост коришћења ове дијагностичке технике у клиничкој пракси. Методологија која је коришћена у спроведеним испитивањима може се сматрати репрезентативном и у високој мери подударној са процедурама које се широко користе у клиничким условима. Такве услове је тешко постићи увек уколико се користи биопсија фином аспирацијом и зато се резултати могу сматрати од већег значаја за клиничаре. Такође је потребно указати да је у неким случајевима код употребе биопсије шупљом иглом тешко са сигурношћу установити тачно место лезије у субмандибуларном региону иако постоји повезаност са хистолошким налазом.

Биопсија шупљом иглом представља безбедну, једноставну и ефикасну дијагностичку процедуру са прецизношћу већом од 97 % у дијагнози тумора паротидне регије. Ова техника се за разлику од биопсије фином иглом може користити и у мањим здравственим установама. Коришћење игала различитог промера доводи до сличних резултата и зато се може препоручити употреба игле промера 18 гејџа. Биопсија шупљом иглом је високо специфична и високо сензитивна метода, која је безбедна алтернатива отвореној хируршкој екстирпацији тумефаката на врату. Ова метода је корисна код свих пацијената, због краћег трајања захвата и значајно мањих компликација саме интервенције у односу на екстирпациону биопсију. Одсуство употребе општих анестетика, краћи боравак у болници и бржи повратак уобичајеним активностима, представљају и значајне финансијске повољности ове биопсије. На основу резултата ове студије, биопсија шупљом иглом се може препоручити као добра и веома поуздана дијагностичка метода за одређивање типа тумефаката паротидне и субмандибуларне регије. Из претходно спроведених клиничких испитивања као и добијених податак из литературе са великом веродостојношћу *Core needle biopsy* се може препоручити хирургу и лекару клиничару као метода избора и метода допуне оних патолошких стања код којих се са сигурношћу не може поставити дијагноза, а самим тим смањити на минимум могућа грешка пре одлуке о дефинитивном избору лечења пацијента било хируршки или само конзервативним начином лечења.

7. ЛИТЕРАТУРА

- Acheson MB, Patton RG, Howisey RL, et al. Three to six years follow-up of 379 benign image-guided large-биопсија шупљом иглом biopsies of nonpalpable abnormalities. *J Am Coll Surg* 2002;195:462-6.
- Altuntas AO, Slavin J, Smith PJ, et al. Accuracy of computed tomography guided core needle biopsy of musculoskeletal tumours. *ANZ J Surg* 2005;75:187–191.
- Arnold DJ, Goodwin WJ, Weed DT, Civantos FJ. Treatment of recurrent and advanced stage squamous cell carcinoma of the head and neck. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:190–195.
- Atanacković M, Cvetković Dožić D, Laban A, Vasiljević J. *Patologija*. Atanacković M, urednik. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2013.
- Bain G, Bearcroft PW, Berman LH, Grant JW. The use of ultrasound-guided cutting-needle biopsy in paediatric neck masses. *Eur Radiol* 2000;10:512–515.
- Been L, Olar A, Powers MP, López-Terrada D, Lauririca R. Myxoid liposarcoma: a case report of a sentinel metastasis to the parotid gland with molecular confirmation. *Diagn Cytopathol*. 2011; 39:780-3.
- Breeze J, Andi A, Williams MD, Howlett DC. The use of fine needle core biopsy under ultrasound guidance in the diagnosis of a parotid mass. *Br J Oral Maxillo fac Surg*. 2009;47(1):78-79.
- Buckland JR, Manjaly G, Violaris N, Howlett DC. Ultrasound-guided cutting-needle biopsy of the parotid gland. *J Laryngol Otol*. 1999;113:988-92.
- Chen C-N, Yang T-L. Application of Ultrasound-guided Core Biopsy in Head and Neck. *J Med Ultrasound*. 2014;22(3):133-139.
- Cheung YC, Wan YL, Lui KW, Lee KF. Sonographically guided core-needle biopsy in the diagnosis of superficial lymphadenopathy. *J Clin Ultrasound* 2000;28:283–289.
- Curtin HD, Brogle N, Caruso P. Imaging-guided biopsy. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2005; 13:51-62.
- Di Loreto C, Puglisi F, Rimondi G et al. Large core biopsy for diagnostic and prognostic evaluation of invasive breast carcinomas. *Eur J Cancer*. 1996;32A:1693-700
- Domanski HA, Akerman M, Carlen B, et al. Core-needle biopsy performed by the cytopathologist: a technique to complement fine-needle aspiration of soft tissue. *Maxillofacial Surg* 2002; 40:384-388.
- Doyle JM, O'Doherty A, Coffey L et al. Can the radiologist accurately predict the adequacy of sampling when performing ultrasound-guided core biopsy of BIRADS category 4 and 5

lesions detected on screening mammography? Clin Radiol. 2005;60:999-1005.

Elvin A, Sundstrom C, Larsson SG, Lindgren PG. Ultrasound-guided 1.2-mm cutting-needle biopsies of head and neck tumours. Acta Radiol 1997;38:376–380

Garofalo MC, Haraf DJ. Reirradiation: a potentially curative approach to locally or regionally recurrent head and neck cancer. Curr Opin Oncol 2002;14:330–333.

Grundmann T, Hohenberg H, Herbst H. Tissue sampling in the deep head-neck area with a new ultrasound-controlled, semi-automatic micro-punch biopsy device HNO 2000;48:583–588.

Gurston G. Nyquist, MD; William David Tom, MD; Stanley Mui, MD Automatic Core Needle Biopsy A Diagnostic Opinion for Head and Neck Masses Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;134(2):184-189.

Harvey JA, Moran RE, DeAngelis GA. Technique and pitfalls of ultrasound-guided core-needle biopsy of the breast. Semin Ultra-sound CT MR. 2000;21:362-364.

Howlett DC, Menezes LJ, Lewis K, Moody AB, Violaris N, Williams MD. Sonographically guided core biopsy of a parotid mass. AJR Am J Roentgenol. 2007; 188:223-7.

Huang YC, Wu CT, Lin G, Chuang WY, Yeow KM, Wan YL. Comparison of ultrasonographically guided fine-needle aspiration and биопсија шупљом иглом biopsy in the diagnosis of parotid masses. J Clin Ultrasound. 2012;40:189-94.

Kao J, Garofalo MC, Milano MT, Chmura SJ, Citron JR, Haraf DJ. Reirradiation of recurrent and second primary head and neck malignancies: a comprehensive review. Cancer Treat Rev 2003;29:21–30.

Kesse KW, Manjaly G, Violaris N, Howlett DC. Ultrasound-guided biopsy in the evaluation of focal lesions and diffuse swelling of the parotid gland. British J Oral.

Kraft M, Laeng H, Schmuziger N, Arnoux A, Gürtler N. Comparison of ultrasound-guided core-needle biopsy and fine-needle aspiration in the assessment of head and neck lesions. Head Neck. 2008; 30:1457-63.

Marković A, Čolić S, Radulović M, Dražić R, Gačić B. Praktikum oralne hirurgije. Marković A, urednik. Beograd: Nauka; 2007.

Naqvi SQH, Shaikh S, Shah SQA, et al. Ultrasound-guided биопсија шупљом иглом biopsy for salivary gland lesions. Gomal J Med Sci. 2008;6(1):1-5.

Nyquist G, Tom W, Mui S. Automatic биопсија шупљом иглом Biopsy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;134(2):184-189.

Oroz A, Valjarević S. биопсија шупљом иглом biopsija u dijagnostici tumora parotidne regije. Materia Medica. 2013; 29(1):790-796

Pfeiffer J, Kayser G, Technau-Ihling K, Boedeker CC, Ridder GJ. Ultrasound-guided core-

needle biopsy in the diagnosis of head and neck masses: indications, technique, and results. *Head Neck*. 2007;29:1033-40.

Pfeiffer J, Ridder GJ. Diagnostic value of ultrasound-guided биопсија шупљом иглом biopsy in patients with salivary gland masses. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012;41:437-43.

Prutki M, Štern Padovan R, Jakić Razumović J, Potočki K, Badovinac Črnjević T, Golubić A. Biopsija dojke pod kontrolom ultrazvuka – retrospektivna studija i pregled literature. *Liječ Vjesn*.2012;134:270-275.

Puglisi F, Scalone S, Bazzocchi M et al. Image-guided core breast biopsy: a suitable method for preoperative biological characterization of small (pT1) breast carcinomas. *Cancer Lett*. 1998;133:223-9.

Ridder GJ, Technau-Ihling K, Boedeker CC. Ultrasound-guided cutting needle biopsy in the diagnosis fo head and neck masses. *Laryngoscope* 2005; 115:376-377.

Sauer G, Deissler H, Strunz K et al. Ultrasound guided large биопсија шупљом иглом biopsy of breast lesions:analysis of 962 cases to determine the number of samples of realiable tumor classification. *Br J Cancer*. 2005;92:231-5.

Schmidt RL, Jedrzkiewicz JD, Allred RJ, Matsuoka S, Witt BL. Verification bias in diagnostic accuracy studies for fine- and биопсија шупљом иглом biopsy of salivary gland lesions in otolaryngology journals: A systematic review and analysis. *Head Neck*. 2013 Sep 30. doi: 10.1002/hed.23495.

Schmidt RL, Hall BJ, Layfield LJ. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasound guided биопсија шупљом иглом biopsy for salivary gland lesions. *Am J Clin Pathol*. 2011;136(4):516-526.

Screaton NJ, Berman LH, Grant JW. Head and neck lymphadenopathy: evaluation with US-guided cuttingneedle biopsy. *Radiology* 2002;224:75–81.

Shives TC. Biopsy of soft-tissue tumors. *Clin Orthop Relat Res*. April 1993; (289):32-35.

Sklair-Levy M, Amir G, Spectre G, et al. Image-guided cutting-edge-needle biopsy of peripheral lymph nodes and superficial masses for the diagnosis of lymphoma. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29:369–372.

Smith OD, Ellis PD, Bearcroft PW, Berman LH, Grant JW, Jani P. Management of neck lumps—a triage model. *Ann R Coll Surg Engl* 2000;82:223–226.

Song IH, Song JS, Sung CO, et al. Accuracy of биопсија шупљом иглом Biopsy Versus Fine Needle Aspiration Cytology for Diagnosing Salivary Gland Tumors. *J Pathol Transl Med*. 2015;49(2):136-143.

Tot T. Uloga „Core – Needle“ biopsije u preoperativnoj dijagnozi karcinoma dojke. *Materia Medica*. 2005; 21(1):21-26

Verkooijen HM, Peeters PH, Buskens E, et al. Diagnostic accuracy of large-биопсија шупљом иглом biopsy for nonpalpable breast disease: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2000;82:1017-21.

Volpe A, Kachura J.R, Geddie W.R, et al. Techniques, safety and accuracy of sampling of renal tumors by fine needle aspiration and core biopsy. *J Urol*. 2007;178:379-386.

Wakely PE Jr, Kneisl JS. Soft tissue aspiration cytopathology. *Cancer*. 2000;90(5):292-298.

Wan Y-L, Chan S-C, Chen Y-L, Cheung Y-C, Lui K-W, Wong H-O et al. Ultrasonographyguided core-needle biopsy of parotid gland masses. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:1608-1612.

Watson JC, Ridge JA. Surgical management of local and regional recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 1998; 10: 207-212.

Winters SR, Paulson EK. Ultrasound guided biopsy:what's new? *Ultrasound Q* 2005;21:19–25.

Yamashita Y, Kurokawa H, Takeda S, Fukuyama H, Takahashi T. Preoperative histologic assessment of head and neck lesions using cutting needle biopsy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:528–533.

Zuiani C, Londero V, Del Frate C, Bazzocchi M. Biopsie citologiche. *Atti SIRM Radiol Med*. 2004;107:48-52.

North PE, Waner M, Mizeracki A, Mrak RE, Nicholas R, Kincannon J, Suen JY, Mihm MC Jr (2001) A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol* 137:559–570

Giguere CM, Bauman NM, Sato Y, et al. (2002) Treatment of lymphangiomas with OK-432 (picibanil) sclerotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128:1137–1144

Zhao YF, Jia Y, Chen XM, et al. (2004) Clinical review of 580 ranulas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 98:281–287

(3) Work WP (1972) Newer concepts of first branchial cleft defects. *Laryngoscope* 82:1581–1593

Mulliken JB, Glowacki J (1982) Hemangiomas and vascular malformations in infants and children. A classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 69:412

Suen JY, Waner M (1989) Treatment of oral cavity vascular malformations using the neodymium:YAG laser. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 115:1329–1333

De Lorimier A (1995) Sclerotherapy of venous malformations. *J Pediatr Surg* 30:188–194

Shah JP (1990) Cervical lymph node metastases-diagnostic,therapeutic, and prognostic implications. *Oncology(Williston Park)* 4(10):61–9; discussion 72, 76

Stanley MW (2002) Selected problems in fine needle aspirationof head and neck masses. *Mod Pathol* 15(3):342–350

Seethala RR, LiVolsi VA, and Baloch ZW (2005) Relativeaccuracy of fine-needle aspiration and frozen section inthe diagnosis of lesions of the parotid gland. *Head Neck*27(3):217–223

Keys JW Jr., Harkness BA, Greven KM, Williams DW,3rd, Watson NE Jr., and McGuirt WF (1994) Salivarygland tumors: pretherapy evaluation with PET. *Radiology*192(1):99–102

Sung MW, Kim KH, Kim JW, Min YG, Seong WJ, Roh JL, Lee SJ, Kwon TK, and Park SW (2003) Clinicopathologic predictors and impact of distant metastasis from adenoidcystic carcinoma of the head and neck. *Arch OtolaryngolHead Neck Surg* 129(11):1193–1197

Batsakis JG (1986) Carcinomas of the submandibularand sublingual glands. *Ann Otol Rhinol Laryngol*95(2 Pt 1):211–212

Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A, and Mondin V (2001)Management of clinically negative cervical lymph nodesin patients with malignant neoplasms of the parotid gland.*ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 63(3):123–126