

Fredrik Ellefsrud

# Cytologi av spyttkjertler

En kvalitetssikringsstudie

5. årsoppgave for profesjonsstudiet i Medisin

Tromsø, juni 2015

Veileder: Oddveig G. Rikardsen

Universitetet i Tromsø

Det Helsevitenskapelige fakultet



---

**UiT** / NORGES ARKTISKE  
UNIVERSITET

## Resyme

**Bakgrunn:** Punksjonscytologi er et viktig ledd i diagnostikken av tumor i spyttkjertler. Flere studier har blitt gjort på testegenskaper, og diagnostisk sensitivitet for cytologi av maligne tumorer er blitt beskrevet mellom 55-88%. Vi ønsket med denne oppgaven å undersøke diagnostisk sensitivitet for punksjonscytologi av spyttkjerteltumorer utført ved Universitetssykehuset i Nord-Norge.

**Materiale og metode:** Vi vurderte 123 pasienter, der alle har fått punksjonscytologi av spyttkjertel og hvor det i tillegg foreligger postoperativ histopatologisk diagnose, tatt i tidsrommet 2008-2014. Vi sammenlignet så den tentative cytologiske diagnosen stilt av patolog etter punksjonscytologi med endelig diagnose stilt postoperativt for å finne diagnostisk sensitivitet, samt andre testegenskaper.

**Resultater:** Av 20 maligne tumorer med tilfredstillende punksjonscytologi ble 12 korrekt identifisert som maligne. Dette gir en diagnostisk sensitivitet på 60 %. 56 av 67 benigne tumorer ble korrekt identifisert, hvilket gir en sensitivitet på 84 % for benigne tumorer.

**Diskusjon:** Vi så at punksjonscytologier utført ved UNN har sammenlignbare diagnostiske testegenskaper med annen litteratur. En sensitivitet for maligne tumorer på 60 % er i nedre normalområde, men vi ser at alle tilfeller av falsk negativ prøve hos oss kan forklares ut fra kjente diagnostiske utfordringer tidligere beskrevet i litteraturen.

# Innhold

<b>1 INNLEDNING</b>	
<b>2 BAKGRUNN</b>	
2.1 BENIGNE TUMORER.....	3
2.2 MALIGNE TUMORER .....	4
2.3 BEHANDLING .....	6
<i>Risiko ved operasjon.....</i>	<i>7</i>
2.4 IKKE NEOPLASTISKE LESJONER .....	8
<i>Inflammasjon og sialolithiasis.....</i>	<i>8</i>
2.5 DIAGNOSTISKE VERKTØY.....	9
<i>Anamnese og klinisk undersøkelse.....</i>	<i>9</i>
<i>Bildedagnostikk.....</i>	<i>9</i>
<i>Punksjonscytologi.....</i>	<i>10</i>
<b>3 MATERIALE OG METODE</b>	
3.1 PASIENTER.....	11
3.2 DATAINNSAMLING .....	11
3.3 DATAANALYSE.....	12
<b>4 RESULTATER</b>	
4.1 EPIDEMIOLOGISKE OG PATOLOGISKE KARAKTERISTIKA.....	13
4.2 TESTEGENSKAPER .....	13
4.3 CYTOLOGISVAR.....	14
4.4 UEGNETE PRØVER.....	14
<b>5 DISKUSJON OG KONKLUSJON</b>	
5.1 TESTEGENSKAPER .....	16
<i>Benigne tumorer.....</i>	<i>16</i>
<i>Ikke neoplasi.....</i>	<i>17</i>
<i>Maligne tumorer.....</i>	<i>17</i>
5.2 SVAKHETER VED STUDIEN.....	19
5.3 KONKLUSJON .....	19
<b>6 REFERANSER</b>	

**VEDLEGG 1: INNDELING AV SPYTTKJERTELUMORER**

**VEDLEGG 2: TABELLER**

**VEDLEGG 3: ARBEIDSPROSESS**

## **Liste over vedlegg**

- 1: WHO's histologiske inndeling av spyttkjerteltumorer
- 2: Tabeller
- 3: Arbeidsprosessen

## **Liste over tabeller**

- 4.1: Distribusjon av variabler mellom histopatologiske grupper
- 4.2: Frekvensfordeling av undergrupper
- 4.3: Testegenskaper for maligne tumorer
- 4.4: Testegenskaper for benigne tumorer
- 4.5: Testegenskaper for pleomorft adenom
- 4.6: Testegenskaper for Warthins tumor
- 4.7: Cytologieresultater
- 4.8: Data hos pasienter med uegnede prøver

# 1 Innledning

Kreft i spyttkjertlene er en relativt sjelden tilstand. I henhold til Kreftregisteret, ble det diagnostisert 48 nye tilfeller i 2013, og en prevalens i Norge på 520 i 2013. Årlig aldersstandardisert insidensrate er beregnet til 0.7/100 000 for menn og 0.4/100 000 for kvinner (1). Av alle nyoppdagede tumorer i spyttkjertler vil ca. 20 % være maligne.

Man har 3 parede store spyttkjertler, hvorav den største er glandula parotis (gl. parotis), etterfulgt av glandula submandibularis (gl. submandibularis) og glandula sublingualis (gl. sublingualis). I tillegg finnes det en rekke små spyttkjertler diffust utbredt i slimhinnen i munnhulen. Tumorer kan oppstå i både de store og de små spyttkjertler, og 70 % av tumorer i de store spyttkjertler oppstår i gl. parotis. Av disse er omtrent 85 % benigne, hvorav den vanligste histologiske typen er pleomorft adenom. Pleomorft adenom utgjør ca. 50 % av alle spyttkjerteltumorer totalt, og 65 % av tumorer i gl. parotis (2, 3)

Blant de maligne spyttkjerteltumores totalt sett, er den vanligste histologiske undergruppen mucoepidermoid carcinom, men ser man isolert på gl. submandibularis, er den adenoid cystisk carcinom hyppigst diagnostiserte malignitet(4, 5).

En tumor i gl. parotis eller gl. submandibularis vil vanligvis presentere som en smertefri, palpabel kul. Smerter sees oftest ved inflammatoriske tilstander. Dersom pasienten presenterer nevrologiske utfall, for eksempel pareser eller lammelser som følge av påvirkning av n. facialis, er dette sterkt assosiert med malignitet (6, 7).

Ved mistenkt tumor i spyttkjertler, utføres bildediagnostikk med MR eller CT for å bekrefte patologisk prosess og lokalisasjon. I tillegg vil man forsøke å verifisere mistenkt diagnose med punksjonscytologi (p-cyt), enten palpasjonsveiledet eller ultralydveiledet (6). I de fleste tilfeller vil behandlingen være kirurgisk. Ved benigne tumorer i gl. parotis utføres oftest partiell parotidektomi hvor man bevarer n. facialis. Maligne tumorer i gl. parotis behandles også som oftest med partiell eller total parotidektomi, men i disse tilfellene må kirurgien være mer radikal, og det vil være større risiko for at man må ofre n. facialis. Ved tumorer i gl. submandibularis opereres hele kjertelen ut. Ved verifisert eller mistenkt malign histologi, vil man som oftest også fjerne de nærliggende lymfeknutestasjoner (6). Disse operasjonene er ikke uten risiko. Den vanligste postoperative komplikasjonen ved kirurgi i gl. parotis er skade av n. facialis, rapportert av mellom 18-65% i en studie (8). Andre komplikasjoner er bl.a. cystedannelse (serom/sialocele) og Frey's syndrom (8, 9).

Vi ønsker i denne oppgaven å vurdere diagnostiske testegenskaper av p-cyt ved Universitetssykehuset i Nord-Norge, og sammenligne patologens vurdering av p-cyt ved endelig postoperativt.

Finnålpunksjonscytologi av spyttkjerteltumorer er en trygg, kostnadseffektiv og viktig del av diagnostikken av spyttkjertelsvulster (10). Det er ikke utført tidligere kvalitetssikringsstudier for denne prosedyren ved Universitetssykehuset i Nord-Norge.

## 2 Bakgrunn

Klassifiseringen av spyttkjerteltumores har gjennomgått stor utvikling siden de 16 undergrupper som ble beskrevet i 1954 av Foote og Frazell, et antall som har steget til 36 i 1996, beskrevet av Ellis og Auclair. (11, 12).

Den siste inndelingen er utført av verdens helseorganisasjon, WHO, i 2005. Denne inndelingen deler tumorer inn i epiteliale og mesenkymale, og videre i benigne og maligne. De mesenkymale representerer 2-5 % av spyttkjerteltumorer. De epiteliale tumorene utgjøres av 10 benigne og 23 maligne undergrupper (13). WHO's inndeling er inkludert som vedlegg 1.

I denne oppgaven beskrives nærmere tumortypene pleomorft adenom, Warthins tumor, basalcelleadenom, oncocytom, adenocarcinom, mucoepidermoid carcinom, carcinoma ex pleomorft adenom, acinærcellecarcinom, adenoid cystisk carcinom samt metastaser fra andre lokalisasjoner enn spyttkjertel. I tillegg beskrives inflammasjonstilstander og sialolithias som også er vanlige årsaker til hevelse i spyttkjertler.

### 2.1 Benigne tumorer

#### *Pleomorft adenom*

Pleomorft adenom er en tumor som er karakterisert av arkitektonisk pleomorfisme. De inneholder epiteliale og myoepiteliale elementer, som regel blandet med mukoid, myxoid eller kondroid vev. Dette er den vanligste spyttkjerteltumoren og utgjør cirka 60% av alle spyttkjertelneoplasier. Åtti prosent av pleomorfe adenom oppstår i gl. parotis. Disse tumorene presenterer oftest med en ensidig, langsomt voksende, smertefri masse. Man ser sjeldent involvering av omkringliggende vev med smerte eller påvirkning av n. facialis.

Pleomorft adenom har en viss tendens til å recidivere, spesielt dersom den kirurgiske randen var knapp eller det forelå kapselruptur, og det kan også i sjeldne tilfeller oppstå malign transformasjon (se beskrivelse av carcinoma ex pleomorft adenom) (13).

#### *Warthins tumor*

Warthins tumor er en tumor som er dannet av kjertelvev og andre cystiske strukturer. De vil også inneholde en varierende mengde med lymfoid vev. Dette er den nest vanligste spyttkjerteltumoren, og er nesten utelukkende lokalisert i gl. parotis. Disse pasientene



presenterer også med en langsomt voksende smertefri masse. Warthins tumor er svært ofte multifokal og relativt hyppig bilateral. Postoperativt er det rapportert lav recidivrate på 2-5 %, og de fleste som opplever recidiv skyldes tumors opprinnelige multifokalitet (13).

### *Basalcelleadenom*

Basalcelleadenom er en relativt sjelden benign neoplasi som kjennetegnes av basaloid utseende samt fravær av myxokondroid stroma som sees ved pleomorft adenom. Disse oppstår vanligvis i gl. parotis. Man deler inn i tubulær og membranøs type. Makroskopisk sees tubulære basalcelleadenom som små, velavgrensede, innkapslete knuter på ca. 1-3cm, mens de membranøse kan bestå av samlinger av multiple knuter. Tubulære basalcelleadenom vil oftest ikke komme tilbake etter operasjon, men membranøse basalcelleadenom har en recidivrate på ca. 25 % (13).

### *Oncocytom*

Oncocytom består av store epiteliale celler med karakteristisk eosinofilt granulært cytoplasma, kalt oncocytiske celler. Dette er en sjelden gruppe benigne tumorer, som utgjør ca. 1 % av alle spyttkjertelneoplasier. Denne gruppen er sterkt relatert til tidligere strålebehandling. Disse tumorene utgjør en diagnostisk utfordring, og acinærceleccarcinom og klarcellet carcinom er viktige maligne differensialdiagnoser. Disse tumorene har også lav recidivrate ved komplett kirurgisk eksisjon (13).

## **2.2 Maligne tumorer**

### *Mucoepidermoid carcinom*

Mucoepidermoid carcinom er den vanligste primære maligne spyttkjertelneoplasi. Den kjennetegnes av mukøse sekretoriske celler, intermediære celler og epiteliale celler. Om lag halvparten av disse tumorene oppstår i de store spyttkjertler, og av disse er vanligste lokalisasjon gl. parotis. Andre lokalisasjoner er de små spyttkjertler i munnhule og gane. Mucoepidermoide carcinom i gl. parotis vil oftest være harde, fikserte, smertefrie oppfyllinger, mens de i gl. submandibularis ofte kan presentere med smerte. Det er vanligere med symptomer fra disse svulstene enn de benigne, og symptomer kan være smerte, parestesier og pareser av n. facialis, dysfagi, blødning fra munnhulen og trismus.

Mucoepidermoide carcinom i gl. parotis vil spre seg til nærliggende preaurikulære lymfeknuter, og videre til submandibulære regioner. Tumorer lokalisert i gl. submandibularis vil typisk spre seg til omkringliggende strukturer i den submandibulære regionen, og til lymfekjertler liggende langs øvre jugulare lymfatiske kjede.

De fleste av disse pasientene vil kunne kureres med kirurgi, og de som dør av sykdommen vil som regel ha inoperable tumorer, fjernmetastaser eller evt. komplikasjoner av adjuvant terapi (13). En studie av 234 pasienter med mucoepidermoid carcinom fant at 75 % av pasienter ble kurert kirurgisk, 9 % fikk lokal recidiv, 5 % overlevde til tross for regional, mens 11 % døde av sykdommen (14).

### ***Adenocarcinom, uten spesifisert type***

De fleste maligne tumorer i spyttkjertler er adenocarcinom, og det fins en rekke undergrupper som polymorft lavgradig adenocarcinom, basalcelleadenocarcinom og mucinøse adenocarcinom. Man benytter også betegnelsen adenocarcinom uten spesifisert type. Felles for disse er kjertellignende eller utførselsganglignende strukturer med infiltrativ vekst i omkringliggende vev, men de mangler de egenskaper som karakteriserer de andre typer adenocarcinomer.

Pga. den upresise nomenklaturen har det vært en utfordring å kartlegge epidemiologisk utbredelse av disse. Om lag 60 % oppstår i de store spyttkjertler, og majoriteten av disse oppstår i gl. parotis. Disse pasientene har oftest en solitær asymptomatisk masse, men om lag 20% oppgir smerte eller svakhet i ansiktsmuskulatur.

Man har begrenset data på i hvilken grad tumorstadium, lokalisasjon og grad av invasivitet påvirker prognose på disse tumorene, men man har sett at tumorer lokalisert i de små spyttkjertler har bedre prognose enn i de store. Fjernmetastaser er observert til tross for kontrollert primærtumor (13).

### ***Carcinoma ex pleomorft adenom***

Dette defineres som en epitelial malign lesjon som har utgått fra et pleomorft adenom. Det kliniske bildet er som regel en masse som har vært tilstede over 3 år, med nylig rask vekst de siste måneder. Disse tumorene behandles oftest med lokal eksisjon. Man skiller mellom minimalt invasive carcinoma ex pleomorft adenom og mer invasive. Denne differensieringen har stor prognostisk betydning, og avgjør også hvorvidt det i tillegg til lokal eksisjon skal utføres regional lymfeknudedisseksjon og gis adjuvant stråleterapi. Hos de pasienter med

tumor av minimalt invasiv type er det meget god prognose, sammenlignbar med prognose for vanlig benign pleomorft adenom (13). For de mer aggressive tumorer, er overlevelsestallene dårligere enn for de fleste andre spyttkjertelcancere, med rapportert 5-års overlevelse rapportert mellom 37-75 % (15, 16).

### *Acinær cellecarcinom*

Acinær cellecarcinom er en malign tumor der noen av de neoplastiske cellene har serøs acinær differensiering, kjennetegnet av sekretoriske zymogengranuler i cytoplasma. Disse oppstår i de fleste tilfeller i gl. parotis. Klinisk debuterer disse tumorene som en langsomt voksende masse, og om lag 1/3 av pasienter oppgir en vag diffus smerte. Disse tumorene har en recidivrate på om lag 35%. De vil oftest metastasere til cervikale lymfeknuter, og lymfeknutemetastase indikerer dårlig prognose (13).

### *Adenoid cystisk carcinom*

Adenoid cystisk carcinom består av både epiteliale og myoepiteliale celler i flere forskjellige konfigurasjoner, som tubulær, cribriform eller et solid mønster. Denne undergruppen av maligne tumorer har spesielt dårlig prognose. Dette skyldes i stor grad tumorens tendens til å fjerne metastasere, spesielt til lunger. Førstevalg for behandling er også her lokal og radikal kirurgisk eksisjon, både med og uten postoperativ strålebehandling (13, 17).

### *Metastaser*

Metastaser fra andre lokalisasjoner enn spyttkjertler omfatter om lag 5% av alle maligne spyttkjerteltumorer. Disse oppstår primært etter fylte 70 år, og menn er mer utsatt enn kvinner. De vanligste fjerne metastaser til spyttkjertler er plateepitelcarcinomer i hud og malignt melanom. Disse metastaserer oftest til gl. parotis. Histologisk ser man her man elementer karakteristisk for primærtumor, og det kan ofte oppstå diagnostiske utfordringer for å skille metastaserende tumor fra en primær spyttkjerteltumor (13, 18)

## **2.3 Behandling**

Hovedformen for behandling av spyttkjertelsvulster er kirurgisk eksisjon. Man tilstreber en eksisjonsmargin på  $\geq 5$ mm ved maligne tumorer, men ved parotiskirurgi hvor man ønsker å bevare n. facialis kan dette være vanskelig å oppnå uten å ofre nerven. De fleste svulster i gl. parotis ligger i den overfladiske lapp, og det vil da kunne utføres en såkalt superfiell

parotidektomi. Med denne prosedyren vil det være større sjans for å bevare funksjon av n. facialis. Ved tumorer lokalisert i kjertelens dype lapp er total parotidektomi standard prosedyre, noe som gir større risiko for nerveskade. Ved operasjoner der hovedstammen eller større grener av n. facialis må ofres, kan funksjonen til ev viss grad repareres med nervegraft. Ved mistanke om lymfeknuteinfiltrasjon regionalt vil man i tillegg utføre disseksjon av halslymfeknuter. (19)

Adjuvant stråleterapi er relevant ved i tilfeller med høyere risiko, som for eksempel uklare tumormarginer, lymfatisk eller vaskulær invasjon, perineural spredning, regional spredning til lymfeknuter samt høygradig histologi (19).

### ***Risiko ved operasjon***

#### ***Skade av n. Facialis***

Svakhet i ansiktsmuskulatur som følge av skade på n. Facialis er den vanligste postoperative komplikasjonen av parotidektomi. Insidensen varierer i flere studier mellom 18% og 67 % (20-25). Faktorer som påvirker risikoen for perioperativ nerveskade er tumors størrelse, grad av nervepåvirkning, grad av malignitet, høy alder, lang operasjonstid, total parotidektomi og inflammatoriske tilstander i kjertelen. (8, 20, 26).

#### ***Frey's syndrom***

Frey's syndrom er en relativt sjeldent nevrologisk tilstand som oppstår etter skade av n. auricotemporalis, som er en gren av n. mandibularis som igjen er en gren av 5. hjernenerve, n. trigeminus. Symptomene på Frey's syndrom er erytem og svette i hudområdet foran øret på affisert side i situasjoner der man spiser eller tenker på mat, under eller like før et måltid. Dette skyldes en skade på kolinerge parasympatiske nervefibre, der signaler som skal gi økt spyttsekresjon omkobles til å gi erytem og svette. En undersøkelse viser at 14 % av pasienter angir å ha disse symptomene etter parotidektomi (8, 27).

#### ***Andre***

Andre komplikasjoner som kan oppstå er seromdannelse, infeksjon, fisteldannelse, hematom, arrdannelse og postoperativ smerte. Dannelse av serom er vanligst av disse, med en rapportert forekomst på 26 % postoperativt (8).

## 2.4 Ikke neoplastiske lesjoner

### ***Inflammasjon og sialolithiasis***

Inflammasjon i spyttkjertler betegnes som sialadenitt. Dette er en akutt infeksjon som kan skyldes en mengde virus og bakterier, men vanligvis *S. aureus* og blandet bakterieflora fra andre steder i munnhulen. Man ser oftest suppurativ parotitt hos eldre pasienter med redusert spyttproduksjon, gjerne i etterkant av annen sykdom eller operasjoner. Oftest byr ikke inflammatoriske tilstander på differensialdiagnostiske utfordringer i forhold til tumorer, da tilstandene har forskjellige kliniske bilder. Suppurativ parotitt starter med en akutt erytematøs hevelse ved kjevevinkelen, assosiert med uttalt smerte og ømhet. Andre ledsagende symptomer er ofte trismus og dysfagi, samt systemiske symptomer som frostrier, feber og redusert allmenntilstand. Disse pasientene behandles med rehydrering og antibiotika, evt. med kirurgisk drenasje ved abscedering eller steindannelse og manglende klinisk respons (28-30). Diagnosen stilles i all hovedsak klinisk, men dyrkning av aspirat er nyttig for å identifisere kausativ organisme, og ultralyd eller CT kan benyttes for å differensiere mellom steindannelse (sialolithiasis), solid tumor og abscess.

Sialolithiasis er en vanlig årsak til sialadenitt, og karakteriseres av steiner i spyttkjertler eller spyttkjertlenes utførselsganger. Ved obduksjoner har man registret en insidens av sialolithiasis på 1 %, men langt færre er klinisk relevante. Sialolithiasis kan presentere som smerter og hevelse, især i etterkant av måltider. Stein kan også være palpabel ved klinisk undersøkelse. Mellom 80-92 % av steiner oppstår i gl. submandibularis.

Sialolithiasis oppstår sekundært til stagnasjon av kalsiuminnholdig spytt ved komplett eller delvis obstruksjon av utførselsganger. Risikofaktorer kan være dehydrering, diuretika, antikolinergika, traumer, urinsyregikt og sigaretttrøking.

Sialolithiasis behandles som regel konservativt, med hyppig hydrering og «melking» av spyttkjertelen. Det kan også bli nødvendig med antibiotika ved evt. infeksjon, og kirurgi ved steiner >2mm. Det fins også flere minimalt invasive metoder som benyttes, bl.a. endoskopisk destruksjon av stein med laserapparat (31-33).

## **2.5 Diagnostiske verktøy**

### ***Anamnese og klinisk undersøkelse***

#### *Risikofaktorer*

Det er ingen kjente generelle risikofaktorer for utvikling av tumorer i spyttkjertler, men flere undergrupper har vist å ha statistisk signifikant assosiasjon med visse risikofaktorer.

Radioaktiv stråling har vist å gi høyere risiko for utvikling av både benigne og maligne spyttkjerteltumorer, noe som først ble observert blant overlevende fra Hiroshima, og senere blant pasienter som har gjennomgått strålebehandling for ulike krefttyper (34, 35). Røyking har ikke vist å gi økt risiko for maligne tumorer, og generelt ikke for benigne tumorer, med unntak av Warthins tumor, som viser sterk assosiasjon med røyking (36). Det har ikke enda blitt påvist en sikker assosiasjon mellom snusbruk og utvikling av kreft i spyttkjertel. Man ser også høyere andel av pasienter som utvikler spyttkjertelkreft blant de som har gjennomgått virale infeksjoner, primært med EBV og HIV-virus (2, 37).

#### *Anamnese og klinisk undersøkelse*

Viktige elementer i vurderingen av en hevelse ved kjevevinkel eller på halsen vil være hvor lenge pasienten har merket kulen, veksthastighet og hvorvidt pasienten merker andre symptomer, som smerte, motorisk svakhet i ansiktsmuskulaturen eller nummenhet. En neoplastisk tumor vil som regel være langsomt voksende og smertefri. Nummenhet og smerte kan tyde på infiltrasjon av 7. hjernenerve, n. facialis, og nevrologiske utfall gir sterk mistanke om malignitet. Systemiske symptomer er også en viktig del av en malignitetsutredning.

Ved klinisk undersøkelse gjør man en grundig palpasjon av den aktuelle lesjonen og en nevrologisk undersøkelse av n. facialis. Tumorer med høyt malignitetspotensiale vil metastasere til regionale lymfeknuter, så palpasjon av alle cervikale og preaurikulære lymfeknuter er en viktig del av undersøkelsen.

#### ***Bildedagnostikk***

Bildedagnostikk brukes i utredningen av en oppfylning i spyttkjertel for å differensiere mellom diffuse hevelser og solide svulster. Man kan ikke radiologisk sikkert skille mellom benigne og maligne tumorer, men vil kunne vurdere om lokalisasjonen av lesjonen er intra- eller ekstraglandulær, vurdere grad av invasivitet og påvirkning av omkringliggende strukturer. Både CT og MR er modaliteter som brukes, og begge har omtrent samme

testegenskaper for tumors lokalisasjon, marginer og grad av infiltrasjon, men ved mistanke om malignitet brukes ofte begge modaliteter for å oppnå best mulig oversikt over tumor og sykdomsutbredelse før en evt. operasjon (38).

### ***Punksjonscytologi***

Finnålsaspirasjonscytologi eller punksjonscytologi (p-cyt) som det også kalles, har lenge blitt brukt som en diagnostisk prosedyre i utredningen av tumorer i spyttkjertler. Metoden ble utviklet slik den brukes i dag i løpet av 50- og 60 tallet på Karolinska Sjukhuset i Stockholm (39) og ved Institut Curie i Paris (40).

Prosedyren utføres med en tynn nål (23-25G) (41). Stikket utføres etter tumor er palpert eller lokalisert med ultralyd, og man aspirerer en blanding av celler og vevsvæske med undertrykk i sprøyte. Aspiratet blåses utover et objektglass før det strykes ut, lufttørkes og fikseres (41, 42). Aspiratet kan så vurderes mikroskopisk, eller ved bruk av andre cytologiske metoder, som immuncytokjemi og flowcytometri (42).

P-cyt som diagnostisk metode har mange fordeler, som at den er relativt lett å utføre, er billig og minimalt invasiv. I tillegg vil aspiratet kunne vurderes umiddelbart etter prøvetakning og ved ikke tilfredsstillende resultat kan gjentatte prøver utføres (42-44). Prosedyren har tidligere vært noe kontroversiell, og argumenter har vært at resultatet sjeldent vil gi terapeutisk verdifull informasjon, og at de fleste lesjoner som punksjonscytologi utføres på uansett vil bli operert senere, og det har også blitt hypotisert at gjentatte nålestikk i tumoren vil gi morfologisk påvirkning som forstyrrer den endelige histopatologiske diagnosen (45-47).

Mange studier har blitt gjort for å vurdere den diagnostiske nytten av punksjonscytologi ved spyttkjerteltumorer, og man ser jevnt over gode resultater, med sensitivitet på 0.55-0.98 og spesifisitet mellom 0.86-1.0. (48).

### **3 Materiale og metode**

I denne retrospektive studien har vi sammenlignet preoperativ punksjonscytologi (p-cyt) av spyttkjerteltumores med den endelige histopatologiske postoperative diagnosen hos pasienter utredet og operert ved Universitetssykehuset i Tromsø i tidsrommet 2008-2014.

Testegenskapene som fremkom i studien ble så sammenlignet med testegenskaper for spyttkjertelpunksjonscytologi i andre publikasjoner.

Studien er diskutert med Regional etisk komité (REK), men i og med at den er å regne som en kvalitetssikringsstudie, var det ikke nødvendig å innhente godkjenning fra REK.

#### **3.1 Pasienter**

Alle foreliggende cytologier og histologier fra spyttkjertler registrert i SymPathy, patologisystemet for universitetssykehuset i Nord-Norge, i tidsrommet 2008-2014 ble registrert. Disse listene ble kryssjekket for å få et utvalg av pasienter hvor det forelå både preoperativ p-cyt og postoperativ histologi, og alle kasus hvor både cytologi og histologi var tilgjengelige ble inkludert i studien. Dette resulterte i en populasjon på 123 pasienter.

#### **3.2 Datainnsamling**

Resultatene ble anonymisert og registrert i en database i RedCap (Research Electronic Data Capture). Deskriptive data som kjønn, lokalisasjon og alder ved diagnose ble også registrert. Hver aktuelle cytologi ble så kategorisert inn i fire hovedgrupper (uegnet prøve, sannsynlig benign, sannsynlig ikke-neoplastisk lesjon eller sannsynlig malign), med respektive undergrupper. Endelig histopatologisk klassifisering ble registrert i tre hovedgrupper (benign, ikke-neoplastisk lesjon og malign). Data ble primært hentet gjennom søk i SymPathy, men ved mangelfulle opplysninger i SymPathy, ble dette supplert med informasjon fra sykehusets elektronisk journalsystem (DIPS).

Cytologisvar og histologisvar oppgis i SymPathy som en vurdering i fritekst fra patologen. Dette skapte en utfordring med å tolke svaret for å kunne gruppere et cytologisvar som “benignt” eller “malignt”. I tilfeller hvor teksten antydnet malignitet, ble prøven gruppert som sannsynlig malign. Ved tvilstilfeller ble øre-nese-hals lege konferert.



### **3.3 Dataanalyse**

Database fra RedCap ble overført til SPSS Statistics (ver. 22.0.0.0). Hver gruppe ble analysert med kjiqvadrattest, enveis variansanalyse og t-test for å vurdere sammenheng mellom histopatologisk klassifikasjon og alder, kjønn og lokalisasjon. Pasienter registrert med uegnet cytologi ble også tatt med i analysen. Hos pasienter med gjentatte cytologiske prøver hvor den siste var konklusiv, var det resultatet på denne som ble tatt med i analysen. En P-verdi  $<0.05$  ble regnet som statistisk signifikant.

Diagnostiske testegenskaper ble vurdert for fire grupper: maligne tumorer, benigne tumorer, Pleomorft adenom og Warthins tumor. Det ble opprettet 2x2 tabell for hver gruppe, og testegenskaper ble regnet ut.

## 4 Resultater

### 4.1 Epidemiologiske og patologiske karakteristika

Totalt 123 pasienter ble inkludert i studien, hvorav 50 (41 %) menn og 73 (59 %) kvinner, med en gjennomsnittsalder på 56.4 (17-88).

Pasientene ble inndelt etter lokalisasjon av cytologi, der 100 (81 %) hadde cytologi fra glandula parotis (gl. parotis) og 23 (19 %) hadde cytologi fra glandula submandibularis (gl. submandibularis). Videre delte vi utvalget inn i grupper basert på resultat av endelig histopatologisk undersøkelse. Disse gruppene var; A: benigne tumorer, B: ikke neoplastiske lesjoner og C: maligne tumorer. Epidemiologiske data for de tre gruppene, som alder, kjønn og lokalisasjon fremgår komplett i tabell 4.1.

Kjikkvadrattest viste ingen sammenheng mellom endelig histologisvar og kjønn ( $P=0.457$ ). Enveis variansanalyse viser ingen signifikant sammenheng mellom endelig histologisvar og alder ved diagnosetidspunkt ( $P=0.494$ ). Man fant en høyere andel prøver tatt fra gl. submandibularis der endelig histologi viste ikke-neoplastisk lesjon. Kjikkvadrattest test ble utført som viser at denne forskjellen er statistisk signifikant ( $P<0.005$ ).

Hver gruppe ble også inndelt i undergrupper. I gruppe A, benigne tumorer, var de vanligste undergruppene pleomorft adenom (73 %) og Warthins tumor (20 %). Blant ikke-neoplastiske lesjoner var de vanligste funn generell inflammasjon (39.1 %) og cyster (22 %). Blant de maligne var de to vanligste undergruppene adenocarcinom (22 %) og metastaser fra andre lokalisasjoner (22 %). Fullstendig frekvensfordeling fremgår i tabell 4.2.

### 4.2 Testegenskaper

21 pasienter ble ekskludert fra materialet pga. uegnet cytologi. Det ble av det resterende materialet på 102 kasus beregnet testegenskaper for henholdsvis maligne og benigne tumorer samt de to vanligste undergrupper; pleomorft adenom og Warthins tumor. Resultater fra cytologi og resultatet fra endelig histologi ble satt i en 2x2 tabell. For maligne tumorer fant man sensitivitet på 60 % og en spesifisitet på 96 %. PPV ble beregnet til 80 % og NPV 91 %. Positiv likelihood ratio ble 15 og negativ likelihood ratio 0.41.

For punksjonscytologi ved benigne tumorer fikk man en sensitivitet på 84 % og en spesifisitet på 74 %. Ved pleomorft adenom ble det funnet sensitivitet på 94 % og spesifisitet på 89 %, og

ved Warthins tumor sensitivitet på 46 % og spesifisitet på 99 %. 2x2 tabeller og fullstendige testegenskaper fremgår i tabellene 4.3-6.

### **4.3 Cytologisvar**

Alle de 123 pasientene hadde utført minst en p-cyt. I tillegg var 35 (29 %) med to utførte cytologier, og 7 (6 %) med tre utførte cytologier inkludert. Resultatene fra hver undersøkelse fremgår av tabell 4.7.

Blant pasientene som fikk utført minst to gjentatte p-cyt, viste første cytologisvar uegnet prøve for 16 (46 %), sannsynlig ikke-neoplastisk lesjon for 13 (37 %), sannsynlig benign tumor hos 4 (11 %) og sannsynlig malign tumor hos 2 (6 %).

Hos disse viste endelig histologi benign tumor hos 20 (57 %), ikke-neoplastiske lesjon hos 8 (23 %) og malign tumor hos 7 (20.0 %). Blant de syv pasientene som fikk utført totalt tre cytologier, fikk 5 (71 %) endelig diagnose benign tumor, 1 (14 %) var ikke-neoplastisk og 1 (14 %) var malign

De pasientene som fikk utført gjentatte cytologier ble sammenlignet med de som kun fikk utført en cytologi, det ble her ikke funnet noen signifikant forskjell på kjønn ( $P=0.925$ ) eller alder ( $P=0.196$ ). Blant p-cyt tatt fra gl. submandibularis ser man større andel (35 %) gjentatte prøver enn ved cytologi fra gl. parotis (27 %), men den denne forskjellen var ikke statistisk signifikant ( $P=0.456$ ).

### **4.4 Uegnete prøver**

Blant de 123 første cytologiene, var det 25 (20 %) uegnete prøver. Av disse kom 15 (60 %) fra gl. parotis og 10 (40 %) fra gl. submandibularis. Man fant en statistisk signifikant økt andel uegnete cytologier fra gl. submandibularis ( $P=0.002$ ) i forhold til uegnete prøver fra gl. parotis.

Blant de uegnete prøvene, ble 11 (44 %) senere histopatologisk klassifisert som benigne tumorer, 10 (40 %) som ikke-neoplastiske og 4 (16 %) som maligne.

Man ser en statistisk signifikant ( $P=0.031$ ) lavere andel benigne tumorer blant de uegnete prøvene (40 %) enn blant de egnete prøvene (67 %). Tilsvarende ser man en signifikant ( $P=0.002$ ) høyere andel ikke-neoplastiske lesjoner (40 %) blant disse sammenlignet med de

egnete (13 %). Det var ingen signifikant forskjell på andel maligne tumorer blant de egnete og de uegnete cytologiene.

Så man nærmere på de uegnete prøvene, fant man at de vanligste undergruppene blant disse var acellulære prøver (44%), for mye blod (20 %) og for sparsomt materiale (20 %).

Karakteristika for de uegnede cytologier sees i tabell 4.8.

## 5 Diskusjon og konklusjon

I denne studien har vi ønsket vi å vurdere testegenskapene til punksjonscytologi av spyttkjerteltumores tatt ved Universitetssykehuset i Nord-Norge, for så å sammenligne disse med resultater fra andre studier.

### 5.1 Testegenskaper

#### *Benigne tumorer*

Hvis man ser på gruppen hvor endelig histologi viste benign tumor og ser bort fra uegnete prøver, fant vi at 56 av 67 benigne tumorer ble korrekt diagnostisert.

Av de 11 benigne tumorene som fikk feil diagnose, ble cytologien hos 7 vurdert som ikke-neoplastiske lesjoner og 4 ble feil antatt å være maligne. Fire av tumorene ble på p-cyt vurdert å være cyster, men viste seg senere å være Warthins tumor. Det er et kjent fenomen at Warthins tumor feildiagnostiseres som cyste, i og med at denne typen neoplasme kan ha varierende mengde cystisk materie. I følge Stewart et al. (48) kan denne feilen reduseres ved å gjøre gjentatte aspirasjoner i tilfeller hvor man mistenker cystisk materie, eller eventuelt å målrettet prøve å treffe solide deler av tumoren.

De resterende feildiagnostiserte benigne tumorene var et basalcelleadenom som cytologisk ble vurdert som normal spyttkjertelmorfologi, samt et pleomorft adenom som ble antatt å være en normal lymfeknute. I disse tilfellene er årsaken til feildiagnostikken, mest sannsynlig at man har bommet på tumor ved prøvetakning.

Det var også 4 tilfeller som var falsk positive, altså oppfattet som maligne. I alle tilfellene ga p-cyt mistanke om metastaserende plateepitelkarsinom. Blant disse viste endelig histologi henholdsvis oncocytom, Warthins tumor og to pleomorfe adenomer. Både oncocytom og Warthins tumor er beskrevet å hyppig bli forvekslet med metastaserende plateepitelkarsinom. Dette tilskrives at disse tumortypene ofte vil inneholde atypiske metaplastiske plateepitelceller som ofte kan ligne på både metastaserende plateepitelkarsinom og mucoepidermoid carcinom (49). I henhold til Ballo et al. er det i tilfeller hvor cytologi viser metastaserende plateepitelkarsinom, viktig å vurdere klinisk presentasjon nøye i forkant av kirurgisk behandling (49).

Med disse tallene fikk man for benigne tumorer en diagnostisk sensitivitet på 84 %. De fleste undersøkelser på p-cyt beskriver først og fremst testegenskaper i forhold til maligne tumorer, men Stewart et al. (48) oppgir i sin studie en diagnostisk sensitivitet for benigne tumorer på 97 %, med 88 av 99 benigne tumorer korrekt diagnostisert ved p-cyt. Sammenlignet med dette viser vår studie en betydelig lavere sensitivitet. En mulig forklaring på dette kan være at i vår studie var prevalensen på Warthins tumor, som er en hyppig feildiagnostisert tumor, høyere (12%) enn i Stewarts studie (10%), men denne forskjellen kan sannsynligvis ikke forklare hele forskjellen. En viktigere faktor er nok at vi i vår studie hatt postoperativ histologi som inklusjonskriterie, noe som gjør at får en seleksjon av cytologisvar med større grad av usikkerhet i vårt utvalg enn i mange andres utvalg, og i og med at mange pasienter med en sikker benign diagnose etter p-cyt ikke blir operert.

Vi så også på testegenskapene spesifikt for pleomorft adenom og Warthins tumor. Det var 52 pleomorfe adenom med i studien og 46 av disse ble korrekt identifisert, noe som gir en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 94 % og 89 %. Viguer et. al (50) har publisert en studie med 212 undersøkte kasus hvor de oppgir en sensitivitet og spesifisitet på 92 % og 98 %. P-cyt for Warthins tumor fikk i vår studie en sensitivitet på 46%, men en spesifisitet på 99%. Den høye spesifisiteten skyldes sannsynligvis et relativt lite antall pasienter. I Stewarts studie var sensitivitet for Warthins tumor på 69%.

### ***Ikke neoplasi***

10 av de 15 pasientene som hadde ikke-neoplastiske lesjoner fikk korrekt diagnose ved p-cyt. I studien til Stewart et al. (48) er 174 av 341 aspirater normale, og 34 av 341 er cyster. Disse tallene er ikke sammenlignbare, da vår studie har ekskludert alle med åpenbar ikke-neoplastisk diagnose som ikke får gjennomført operasjon.

### ***Maligne tumorer***

I undersøkelsen var det 23 pasienter med maligne tumor ved endelig histologi. Av disse var 18 primær spyttkjertelcancer, mens 5 var metastaser. Det ble tatt tilfredsstillende cytologisk prøve fra 20 av de 23 maligne svulstene, og av disse 20 cytologiene ble 12 (60%) korrekt identifisert som maligne. Blant de 4 metastasene med tilfredsstillende cytologi ble alle korrekt diagnostisert, men blant de 16 med primær spyttkjertelcancer fikk kun 9 (56%) stilt korrekt diagnose på cytologi.

I vår studie var det to tilfeller der mucoepidermoide carcinom bød på diagnostiske utfordringer. En pasient med mucoepidermoid carcinom ble på cytologi vurdert å ha et metastaserende plateepitelkarsinom. Denne er i vår studie regnet som positiv da p-cyt ble vurdert som malign, men det var altså feil malign diagnose som ble stilt. Det var også en falsk negativ, der et mucoepidermoid carcinom ble antatt å være et pleomorft adenom. Dette er en velkjent problemstilling, og mucoepidermoide carcinomer er kjent som en diagnostisk utfordring ved p-cyt på grunn av varierende tumorutseende med forskjellig grad av differensiering og en uttalt cystisk komponent (48). Flere studier har vist eksempler der mucoepidermoide carcinom blir feildiagnostisert både som cyster og som benigne tumorer (39, 44, 51, 52).

Blant de 6 resterende falskt negative cytologiene var det en 22 år gammel pasient med et B-celle lymfom lokalisert intraglandulært hvor p-cyt viste normal lymfeknutemorfologi. Dette er heller ikke et ukjent fenomen, og lesjoner med en stor lymfoid komponent vil ofte være vanskelig å diagnostisere presist med p-cyt.

En studie fra 1987 som undersøkte testegenskaper for p-cyt, fikk falskt negativt resultat på to av 7 lymfomer blant 171 cytologiske prøver (53). Dette er et av de bedre resultatene, og andre studier har hatt resultater der over halvparten av lymfomer har blitt underdiagnostisert (51, 54, 55).

I vårt materiale var det også to acinærcelecarcinom, der tentativ diagnose etter p-cyt var usikker, men begge ble vurdert som mulig Warthins tumor eller evt. oncocytom. Patologens konklusjon var i begge tilfeller at det var usikker diagnose, men at bildet tydet på en benign tilstand. Både Warthins tumor og oncocytom er kjente differensialdiagnoser for lavt differensierte acinærcelecarcinom, og ved usikkerhet anbefales det ny prøve, samt at man aktivt ser etter total mangel på normale celler samt acinære strukturer og zymogenfrie cellekjerner, der begge indikerer sannsynlig acinærcelecarcinom (56).

Vi så også to adenoide cystiske carcinom som fikk en falsk negativ p-cyt, der en av de ble tolket som en normal spyttkjertelmorfologi, mens den andre ble tolket som et pleomorft adenom. Det kan antas at tumoren som ble tolket som normal morfologi var et tilfelle av sampling error, der man har bommet på tumor.

En artikkel fra 1999 omhandler spesifikt diagnostiske utfordringer ved adenoid cystisk carcinom (57), og der ble 77 % korrekt identifisert. Artikkelen omhandler især utfordringer ved adenoide cystiske carcinomer som feildiagnostiseres som pleomorft adenom. Adenoid

cystisk carcinom og pleomorft adenom er dannet av de samme cellulære og ekstracellulære komponenter og dette er kjent som en diagnostisk utfordring.

Vi ser med andre ord en overordnet diagnostisk sensitivitet for maligne tumorer på 60 %. Andre studier har vist et stort sprik for sensitivitet for maligne tumorer, mellom 55-88% (51, 54, 58-62). Vårt resultat er innenfor dette, men blant de lavere.

## **5.2 Svakheter ved studien**

En viktig svakhet i studien, som kan bidra til å forklare den lave sensitiviteten, er inklusjonskriteriene. Vi har sett på alle cytologier utført ved UNN, og deretter inkludert de som hvor det foreligger en endelig postoperativ histologi, følgelig har vi inkludert kun de som har gjennomgått operasjon. Det er nærliggende å gå ut fra at et større antall benigne tumorer og ikke-neoplastiske lesjoner har blitt identifisert klinisk, men at det hos en god del av disse har blitt besluttet å avstå fra kirurgi basert på bildediagnostikk og cytologi. Dette gjør at et stort antall korrekte negative prøver må antas være utelatt fra materialet, noe som følgelig vil gjøre spesifisiteten lavere enn den i virkeligheten er.

Vi har hovedsakelig benyttet oss av data fra SymPathy, og kun ved tvilstilfeller benyttes oss av DIPS for å innhente informasjon. Dette gjør at vi kun har sett pasientene fra patologens perspektiv. Dette kan også gi et falsk bilde av diagnostisk usikkerhet, i og med at resultatene er tolket uten klinisk og radiologisk tilleggsinformasjon.

## **5.3 Konklusjon**

Vi har sett at punksjonscytologi for spyttkjerteltumores utført ved UNN har diagnostiske testegenskaper som er forenelig med øvrig litteratur. Testen er spesielt god til å avkrefte malignitet og bekrefte den vanlige benigne diagnosen pleomorft adenom. P-cyt for å oppdage malignitet har en sensitivitet på 60% i vår studie, noe som er relativt lavt, men forenelig med tilsvarende studier i litteraturen. Hvert tilfelle av falskt negativ prøve i vårt materiale kan forklare ut fra tidligere beskrevne diagnostiske utfordringer.



## 6 Referanser

1. Cancer in Norway 2013. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer registry of Norway; 2015.
2. Speight PM, Barrett AW. Salivary gland tumours. *Oral Diseases*. 2002;8(5):229-40.
3. Dudgeon LS, Patrick CV. A new method for the rapid microscopical diagnosis of tumours: With an account of 200 cases so examined. *British Journal of Surgery*. 1927;15(58):250-61.
4. To VSH, Chan JYW, Tsang RKY, Wei WI. Review of Salivary Gland Neoplasms. *ISRN Otolaryngology*. 2012;2012:6.
5. Pinkston JA, Cole P. Incidence rates of salivary gland tumors: Results from a population-based study. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1999;120(6):834-40.
6. Carlson ER. Diagnosis and Management of Salivary Lesions of the Neck. *Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*. 2015;23(1):49-61.
7. Calzada GG, Hanna EY. Benign neoplasms of the Salivary Glands. In: Haughey BH, Robbins KT, editors. *Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery 2*. Philadelphia: Elsevier; 2010.
8. Hoff SR, Mohyuddin N, Yao M. Complications of parotid surgery. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2009;20(2):123-30.
9. Marchese-Ragona R, De Filippis C, Marioni G, Staffieri A. Treatment of complications of parotid gland surgery. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2005;25(3):174-8.
10. Berner A, Risberg B, Bjerkehagen B. Punksjonscytologi. *Tidsskrift for norsk legeförening*. 2000:239-42.
11. Foote FWJ, Frazell EL. *Atlas of Tumor Pathology, first series, Fascicle 11*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1954.
12. Ellis GL, Auclair PL. *Atlas of Tumor Pathology, thirds series, Fascicle 11*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1996.
13. International Agency for Research on Cancer. *Salivary Gland Tumors: World Health Organization*; 2005.
14. Goode RK, Auclair PL, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands. *Cancer*. 1998;82(7):1217-24.
15. Olsen KD, Lewis JE. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a clinicopathologic review. *Head Neck*. 2001;23(9):705-12.
16. Zbaren P, Zbaren S, Caversaccio MD, Stauffer E. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: diagnostic difficulty and outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;138(5):601-5.
17. Eby LS, Johnson DS, Baker HW. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 1972;29(5):1160-8.

18. Sunwoo JB, Lewis JS, McJunkin J, Sequeira S. Malignant Neoplasms of the Salivary Glands. In: Haughey BH, Robbins KT, editors. Cummings Otolaryngology, Head & Neck Surgery,. 2. Philadelphia: Elsevier; 2010.
19. Andry G, Hamoir M, Locati LD, Licitra L, Langendijk JA. Management of salivary gland tumors. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012;12(9):1161-8.
20. Gaillard C, Périé S, Susini B, St Guily JL. Facial Nerve Dysfunction After Parotidectomy: The Role of Local Factors. *The Laryngoscope.* 2005;115(2):287-91.
21. Guntinas-Lichius O, Gabriel B, Peter Klussmann J. Risk of facial palsy and severe Frey's syndrome after conservative parotidectomy for benign disease: analysis of 610 operations. *Acta Oto-laryngologica.* 2006;126(10):1104-9.
22. Guntinas-Lichius O, Klussmann JP, Schroeder U, Quante G, Jungehuelsing M, Stennert E. Primary Parotid Malignoma Surgery in Patients With Normal Preoperative Facial Nerve Function: Outcome and Long-Term Postoperative Facial Nerve Function. *The Laryngoscope.* 2004;114(5):949-56.
23. Laccourreye H, Laccourreye O, Cauchois R, Jouffre V, Menard M, Brasnu D. Total conservative parotidectomy for primary benign pleomorphic adenoma of the parotid gland: A 25-year experience with 229 patients. *Laryngoscope.* 1994;104(12):1487-94.
24. O'Brien CJ, And VBM, Mijailovic M. EVALUATION OF 242 CONSECUTIVE PAROTIDECTOMIES PERFORMED FOR BENIGN AND MALIGNANT DISEASE. *Australian and New Zealand Journal of Surgery.* 1993;63(11):870-7.
25. Upton DC, McNamar JP, Connor NP, Harari PM, Hartig GK. Parotidectomy: Ten-year review of 237 cases at a single institution. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* 2007;136(5):788-92.
26. Nouraei SAR, Ismail Y, Ferguson MS, McLean NR, Milner RH, Thomson PJ, et al. ANALYSIS OF COMPLICATIONS FOLLOWING SURGICAL TREATMENT OF BENIGN PAROTID DISEASE\*. *ANZ Journal of Surgery.* 2008;78(3):134-8.
27. National Organization for Rare Disorders. Freys Syndrome NORD: Rare Disease Database: NORD: Rare Disease Database; 2000.
28. Brook I. Acute bacterial suppurative parotitis: microbiology and management. *J Craniofac Surg.* 2003;14(1):37-40.
29. Cohen MA, Docktor JW. Acute suppurative parotitis with spread to the deep neck spaces. *Am J Emerg Med.* 1999;17(1):46-9.
30. Mandel L, Surattanont F. Bilateral parotid swelling: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;93(3):221-37.
31. Williams MF. Sialolithiasis. *Otolaryngol Clin North Am.* 1999;32(5):819-34.
32. Huoh KC, Eisele DW. Etiologic factors in sialolithiasis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145(6):935-9.
33. Iro H, Zenk J, Escudier MP, Nahlieli O, Capaccio P, Katz P, et al. Outcome of minimally invasive management of salivary calculi in 4,691 patients. *Laryngoscope.* 2009;119(2):263-8.
34. Boukheris H, Ron E, Dores GM, Stovall M, Smith SA, Curtis RE. Risk of radiation-related salivary gland carcinomas among survivors of Hodgkin lymphoma: a population-based analysis. *Cancer.* 2008;113(11):3153-9.

35. Saku T, Hayashi Y, Takahara O, Matsuura H, Tokunaga M, Tokunaga M, et al. Salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950-1987. *Cancer*. 1997;79(8):1465-75.
36. Pinkston JA, Cole P. Cigarette smoking and Warthin's tumor. *Am J Epidemiol*. 1996;144(2):183-7.
37. Serraino D, Boschini A, Carrieri P, Pradier C, Dorrucchi M, Dal Maso L, et al. Cancer risk among men with, or at risk of, HIV infection in southern Europe. *AIDS*. 2000;14(5):553-9.
38. Koyuncu M, Sesen T, Akan H, Ismailoglu AA, Tanyeri Y, Tekat A, et al. Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of parotid tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(6):726-32.
39. Mavec P, Eneroth CM, Franzen S, Moberger G, Zajicek J. ASPIRATION BIOPSY OF SALIVARY GLAND TUMOURS. I. CORRELATION OF CYTOLOGIC REPORTS FROM 652 ASPIRATION BIOPSIES WITH CLINICAL AND HISTOLOGIC FINDINGS. *Acta Otolaryngol*. 1964;58:471-84.
40. Bonneau H. L'orientation du diagnostic des tumeurs salivaires par la ponction à l'aiguille fine. *Pathologie et biologie*. 1959;7:786-91.
41. Lever JV, Trott PA, Webb AJ. Fine needle aspiration cytology. *J Clin Pathol*. 1985;38(1):1-11.
42. Berner A, Risberg B, Bjerkehagen B. Punksjonscytologi. *Tidsskrift for norsk legeförening* 2000:239-42.
43. Sauer T FA, Djupesland P, . Immediate Interpretation of FNA Smears from the Head and the Neck Region. *Diagnostic Cytopathology*. 1992;8(2).
44. Macleod CB, Frable WJ, Cohen MB. Fine-needle aspiration biopsy of the salivary gland: Problem cases. *Diagnostic Cytopathology*. 1993;9(2):216-25.
45. Olsen KD. The parotid lump--don't biopsy it! An approach to avoiding misadventure. *Postgrad Med*. 1987;81(4):225-9, 32-4.
46. Batsakis JG, Sneige N, el-Naggar AK. Fine-needle aspiration of salivary glands: its utility and tissue effects. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1992;101(2 Pt 1):185-8.
47. Chan JKC, Tang SK, Tsang WYW, Lee KC, Batsakis JG. Histologic Changes Induced by Fine-Needle Aspiration. *Advances in Anatomic Pathology*. 1996;3(2):71-90.
48. Stewart CJR, MacKenzie K, McGarry GW, Mowat A. Fine-needle aspiration cytology of salivary gland: A review of 341 cases. *Diagnostic Cytopathology*. 2000;22(3):139-46.
49. Ballo MS, Shin HJ, Sneige N. Sources of diagnostic error in the fine-needle aspiration diagnosis of Warthin's tumor and clues to a correct diagnosis. *Diagn Cytopathol*. 1997;17(3):230-4.
50. Viguer JM VB, Jiménez-Heffernan JA, López-Ferrer P, Limeres MA. Fine Needle Aspiration Cytology of Pleomorphic Adenoma. *Acta Cytologica*. 1995;41(3).
51. Atula T, Grénman R, Laippala P, Klemi P-J. Fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of parotid gland lesions: Evaluation of 438 biopsies. *Diagnostic Cytopathology*. 1996;15(3):185-90.

52. Kumar N, Kapila K, Verma K. Fine needle aspiration cytology of mucoepidermoid carcinoma. A diagnostic problem. *Acta cytologica*. 1991;35(3):357-9.
53. Layfield LJ, Tan P, Glasgow BJ. Fine-needle aspiration of salivary gland lesions. Comparison with frozen sections and histologic findings. *Arch Pathol Lab Med*. 1987;111(4):346-53.
54. Zurrada S, Alasio L, Pilotti S, Tradati N, Chiesa F, Bartoli C. Fine-needle aspiration of parotid masses. *Cancer*. 1993;72(8):2306-11.
55. Pilotti S, Di Palma S, Alasio L, Bartoli C, Rilke F. Diagnostic assessment of enlarged superficial lymph nodes by fine needle aspiration. *Acta cytologica*. 1993;37(6):853-66.
56. Young JA. Diagnostic problems in fine needle aspiration cytopathology of the salivary glands. *J Clin Pathol*. 1994;47(3):193-8.
57. Nagel H, Hotze HJ, Laskawi R, Chilla R, Droese M. Cytologic diagnosis of adenoid cystic carcinoma of salivary glands. *Diagnostic Cytopathology*. 1999;20(6):358-66.
58. Cajulis RS, Gokaslan ST, Yu GH, Frias-Hidvegi D. Fine needle aspiration biopsy of the salivary glands. A five-year experience with emphasis on diagnostic pitfalls. *Acta Cytol*. 1997;41(5):1412-20.
59. Cristallini EG, Ascani S, Farabi R, Paganelli C, Peciarolo A, Bolis GB. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of intrathoracic masses. *Acta Cytol*. 1992;36(3):416-22.
60. Jayaram G, Verma AK, Sood N, Khurana N. Fine needle aspiration cytology of salivary gland lesions. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 1994;23(6):256-61.
61. O'Dwyer P, Farrar WB, James AG, Finkelmeier W, McCabe DP. Needle aspiration biopsy of major salivary gland tumors. Its value. *Cancer*. 1986;57(3):554-7.
62. Orell SR. Diagnostic difficulties in the interpretation of fine needle aspirates of salivary gland lesions: the problem revisited. *Cytopathology*. 1995;6(5):285-300.

# Vedlegg 1

Verdens Helseorganisasjons (WHO) histologiske inndeling av spyttkjerteltumorer fra 2005

<b>Maligne epiteliale tumorer</b>	<b>Benigne epiteliale tumorer</b>
Acinærceleccarcinom	Pleomorft adenom
Mucoepidermoid carcinom	Myoepiteliom
Adenoid cystisk carcinom	Basalcelleadenom
Polymorft lavgradig adenocarcinom	Warthins tumor
Epitelial-myoepitelial carcinom	Oncocytom
Klarcellet carcinom, uspesifisert	Canaliculær adenom
Sebaceøst carcinom	Sebaceøs adenom
Sebaceøst lymfadenocarcinom	Lymfadenom
Cystadenomcarcinom	Sebaceøs
Lav-gradig cribriform cystadenocarcinom	Ikke-sebaceøs
Mucinøst adenocarcinom	Duktalt papillom
Oncocytisk carcinom	Invertert duktalt papillom
Utførselsgangscarcinom	Intraduktalt papillom
Adenocarcinom, uspesifisert	Sialadenom papilliferum
Myoepitelial carcinom	Cystadenom
Carcinoma ex pleomorft adenom	
Carcinosarcom	<b>Bløtvevstumorer</b>
Metastaserende pleomorft adenom	Hemangiom
Plateepitelkarsinom	
Småcellet karsinom	<b>Hematolymfoide tumorer</b>
Storcellet karsinom	Hodgkins lymfom
Lymfoepitelial karsinom	Diffus storcellet B-celle lymfom
Sialoblastom	Ekstranodal marginalsone B-celle lymfom
	<b>Sekundære tumorer/metastaser</b>

*Kilde: International Agency for Research on Cancer. Salivary Gland Tumors: World Health Organization; 2005.*

## Vedlegg 2: Tabeller

Tabell 4.1: Distribusjon av variabler mellom histopatologiske grupper

Variabler	Histopatologisk klassifikasjon		
	Gruppe A <sup>a</sup>	Gruppe B <sup>b</sup>	Gruppe C <sup>c</sup>
<b>Kjønn</b>			
Mann	28 (36.4%)	11 (47.8%)	11 (47.8%)
Kvinne	49 (63.6%)	12 (52.2%)	12 (52.2%)
<b>Gjennomsnittsalder</b>	55.2 (17-86)	60.5 (24-83)	56.5 (19-88)
<b>Lokalisasjon</b>			
Gl. parotis	74 (96.1%)	8 (34.8%)	18 (78.3%)
Gl. submandibularis	3 (3.9%)	15 (65.2%)	5 (21.7%)
<b>Total</b>	77	23	23

<sup>a</sup> Benigne tumorer  
<sup>b</sup> Ikke neoplastiske lesjoner  
<sup>c</sup> Maligne tumorer

Tabell 4.2: Frekvensfordeling av undergrupper

Gruppe/undergruppe	Frekvens	Prosent i gruppe	Prosent total
<b>Gruppe A</b>			
Pleomorft adenom	56	72.7%	45.5%
Warthins tumor	15	19.5%	12.2%
Basalcelleadenom	4	5.2%	3.3%
Oncocytom	2	2.6%	1.6%
<b>Gruppe B</b>			
Adenocarcinom	5	21.7%	4.1%
Metastase	5	21.7%	4.1%
Mucoepidermoid carcinom	4	17.4%	3.3%
Acinærceleccarcinom	3	13.0%	2.4%
Adenoid cystisk carcinom	3	13.0%	2.4%
Lymfom	3	13.0%	2.4%
<b>Gruppe C</b>			
Inflammasjon	9	39.1%	7.3%
Cyste	5	21.7%	4.1%
Normal morfologi	4	17.4%	3.3%
Sialolithiasis	3	13.0%	2.4%
Lymfeknute	2	8.7%	1.6%

**Tabell 4.3: Testegenskaper for maligne tumorer**

	Histologisvar		
	Malign	Benign	
<b>Cytologisvar Malign</b>	12	6	18
<b>Benign</b>	8	76	84
	20	82	102
<b>Testegenskaper</b>			
Sens	60%		
Spes	93%		
PPV <sup>a</sup>	67%		
NPV <sup>b</sup>	90%		
LR+ <sup>c</sup>	8.5		
LR- <sup>d</sup>	0.12		
<sup>a</sup> Positiv predikativ verdi			
<sup>b</sup> Negativ predikativ verdi			
<sup>c</sup> Positiv likelihood ratio			
<sup>d</sup> Negativ likelihood ratio			

**Tabell 4.4: Testegenskaper for benigne tumorer**

	Histologisvar		
	Benign	Andre	
<b>Cytologisvar Benign</b>	56	9	65
<b>Andre</b>	11	26	37
	67	35	102
<b>Testegenskaper</b>			
Sens	84%		
Spes	74%		
PPV <sup>a</sup>	86%		
NPV <sup>b</sup>	70%		
LR+ <sup>c</sup>	3.23		
LR- <sup>d</sup>	0.31		
<sup>a</sup> Positiv predikativ verdi			
<sup>b</sup> Negativ predikativ verdi			
<sup>c</sup> Positiv likelihood ratio			
<sup>d</sup> Negativ likelihood ratio			

**Tabell 4.5: Testegenskaper for pleomorft adenom**

		Histologisvar		
		PA	Andre	
Cytologisvar	PA <sup>a</sup>	46	6	52
	Andre	3	47	50
		49	53	102
<b>Testegenskaper</b>				
Sensitivitet	94%			
Spesifisitet	89%			
PPV <sup>b</sup>	88%			
NPV <sup>c</sup>	94%			
LR+ <sup>d</sup>	8.55			
LR- <sup>e</sup>	0.12			
<sup>a</sup> Pleomorft adenom				
<sup>b</sup> Positiv predikativ verdi				
<sup>c</sup> Negativ predikativ verdi				
<sup>d</sup> Positiv likelihood ratio				
<sup>e</sup> Negativ likelihood ratio				

**Tabell 4.6: Testegenskaper for Warthins tumor**

		Histologisvar		
		WT	Andre	
Cytologisvar	WT <sup>a</sup>	6	1	7
	Andre	7	88	95
		13	89	102
<b>Testegenskaper</b>				
Sensitivitet	46%			
Spesifisitet	99%			
PPV <sup>b</sup>	86%			
NPV <sup>c</sup>	92%			
LR+ <sup>d</sup>	46			
LR- <sup>e</sup>	0.02			
<sup>a</sup> Warthins tumor				
<sup>b</sup> Positiv predikativ verdi				
<sup>c</sup> Negativ predikativ verdi				
<sup>d</sup> Positiv likelihood ratio				
<sup>e</sup> Negativ likelihood ratio				



**Tabell 4.7: Cytologieresultater**

Grupper	Cytologi 1		Cytologi 2		Cytologi 3	
	Antall	Prosent <sup>a</sup>	Antall	Prosent <sup>a</sup>	Antall	Prosent <sup>a</sup>
<b>Ikke brukbar prøve</b>						
Acellulært materiale	11	44/8.9	3	42.9/8.6	-	-
For sparsomt materiale	5	20/4.1	1	14.3/2.8	-	-
For mye blod	5	20/4.1	2	28.6/5.7	-	-
Uegnet materiale	3	12/2.4	1	14.3/2.8	-	-
Mislykket punksjon	1	4/0.8	-	-	-	-
Total	25	100/20.3	7	100/20	-	-
<b>Benign</b>						
Pleomorft adenom	50	82/40.7	9	60/25.7	2	50/28.6
Warthins tumor	4	6.6/3.3	2	13.3/5.7	2	50/28.6
Usikker undergruppe	4	6.6/3.3	4	26.7/11.4	-	-
Basalcelleadenom	3	4.9/2.4	-	-	-	-
Total	61	100/49.6	15	100/42.9	4	100/57.1
<b>Ikke neoplastisk lesjon</b>						
Cyste	8	36.4/6.5	3	30/8.6	1	33.3/14.3
Normal morfologi	6	27.3/4.9	5	50/14.3	1	33.3/14.3
Lymfeknute	4	18.2/3.3	-	-	-	-
Inflammasjon	4	18.2/3.3	2	20/5.7	1	33.3/14.3
Total	22	100/17.9	10	100/28.6	3	100/42.9
<b>Malign</b>						
Metastase	5	33.3/4.1	1	33.3/2.8	-	-
Mucoepidermoid carcinom	3	20/2.4	-	-	-	-
Adenoic cystisk carcinom	3	20/2.4	-	-	-	-
Adenocarcinom	1	6.7/0.8	-	-	-	-
Acinærceleccarcinom	1	6.7/0.8	-	-	-	-
Lymfom	1	6.7/0.8	-	-	-	-
Andre	1	6.7/0.8	-	-	-	-
Usikker undergruppe	-	-	2	66.7/5.7	-	-
Total	15	100/12.2	3	100/8.6	-	-
<b>Totalt</b>	<b>123</b>		<b>35</b>		<b>7</b>	

<sup>a</sup> Prosent oppgis som (% i gruppen / total %)

**Tabell 4.8: Data hos pasienter med uegnete prøver**

	Cytologi 1	Cytologi 2
<b>Antall uegnete</b>	25 (20.3%)	7 (20%)
<b>Kjønn</b>		
Kvinne	14 (56.0%)	4 (57.1%)
Mann	11 (44.0%)	3 (42.9%)
<b>Gjennomsnittsalder</b>	55.92 (33-82)	57.57 (34-78)
<b>Lokalisasjon</b>		
Gl. parotis	15 (60.0%)	5 (71.4%)
Gl. submandibularis	10 (40.0%)	2 (28.6%)
<b>Undergruppe</b>		
For mye blod	5 (20.0%)	2 (28.6%)
Acellulært	11 (44.0%)	3 (42.9%)
For sparsomt materiale	5 (20.0%)	1 (14.3%)
Uegnet materiale	3 (12.0%)	1 (14.3%)
Mislykket punksjon	1 (4.0%)	0 (0%)
<b>Endelig histologi</b>		
Benigne	11 (44.0%)	4 (57.1%)
Ikke-neoplastiske	10 (40.0%)	3 (42.9%)
Maligne	4 (16.0%)	0 (0%)

## Vedlegg 3: Arbeidsprosess

Arbeidet med oppgaven begynte i begynnelsen av 2014. Her sendte jeg mailer til ansatte ved ØNH-avdelingen ved UNN for å finne veileder. Fikk kontakt med Oddveig Rikardsen som ønsket å se på diagnostisk treffsikkerhet for punksjonscytopologi. Jeg startet her smått å sette meg inn i basalfaglig bakgrunnsmateriale.

Sommeren 2014 begynte fikk vi kontakt med Regional Etisk Komite angående tilgang til pasientinformasjon. I og med at dette var en kvalitetssikringsstudie, var ingen formell avtale med REK nødvendig.

Under 5. årspraksis fortsatte jeg med sporadisk innhenting av bakgrunnsmateriale, men gjorde ikke strukturert skriving eller forskning.

Når vi kom tilbake fra praksis startet jeg det ordentlige arbeidet med oppgaven. Jeg fikk uthentet pasientlister fra patologisk avdeling, først fra 2010-2014. Vi fant tidlig ut at vi skulle prøve Research Electronic Data Capture (RedCap) til å registrere variablene. Så jeg snakket med Inger Sperstad fra Klinisk Forskningsavdeling/Fag- og forskningssenter for å få utarbeidet bruker og database for det. Jeg utvidet også da pasientutvalget til å inkludere 2008-2009. Mens jeg ventet på at brukeren min i RedCap skulle være klar, brukte jeg Microsoft Excel til å organisere noe av dataen.

Når RedCap var klar til bruk, gikk det rimelig fort å registrere alle 123 pasienter. Jeg lærte meg så å bruke SPSS, og importerte data til det. Jeg brukte så SPSS i en ukes tid for å få ut alle statistiske analyser. Jeg og veileder snakket også her med Ragnar Hotvedt ved institutt for Samfunnsmedisin angående analyser av diagnostiske testegenskaper.

Etter dette gjenstod det å skrive oppgaven. Her lærte jeg meg EndNote i forkant for å organisere kildene. Deretter var det en prosess med kontinuerlig innsendinger av utkast frem og tilbake mellom veileder, før vi endte opp med ca. 3 utkast.

Jeg føler det faglige læringsutbyttet av oppgaven har vært stort, og især i den forstand av hvor inngående man kan gå i et emne som man har berørt relativt overfladisk tidligere i studiet.

Men enda mer føler jeg at jeg har lært om selve prosessen rundt å finne et forskningsprosjekt, og deretter bruke de verktøy man lærte seg å bruke underveis for å sitte igjen med et endelig produkt.