

STUDI KASUS

Kesalahan diagnosis pada pemeriksaan aspirasi jarum halus

Rahma Yulinda Damanhuri*, Maria Goreti Widiastuti**, Poerwati Soetji Rahajoe***

*Program Studi Ilmu Bedah Mulut dan Maksilofasial Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

**Poli Gilut RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta.

***Departemen Bedah Mulut dan Maksilofasial, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

*JI Denta No.1 Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia; e-mail: rahma.yulinda.d@gmail.com

Abstrak

Ketepatan diagnosis dari pemeriksaan lesi ganas rongga mulut tergantung pada adekuatnya informasi klinis yang didapatkan, jenis dan prosedur biopsi yang tepat, pemilihan tempat biopsi dan pemenuhan syarat dari jaringan biopsi. Aspirasi jarum halus (AJH) merupakan salah satu pemeriksaan sitologi yang bisa dilakukan untuk lesi di mulut, namun hasil pemeriksaan AJH masih ada yang dilaporkan *false negative* maupun *false positive* dengan hasil yang bervariasi. Penanganan yang tepat pada lesi ganas dimulai dengan melakukan diagnosis yang akurat. Standar baku dalam mendiagnosa terletak pada pemeriksaan histopatologi dari biopsi jaringan yang dicurigai mengalami lesi ganas. Tujuan studi kasus ini adalah melaporkan suatu kasus rujukan kesalahan diagnosis *squamous cell carcinoma* bibir bawah dengan pemeriksaan AJH. Seorang pasien rujukan dari salah satu RSUD dengan lesi *squamous cell carcinoma* yang didiagnosis *benigna cystic lesion* yang condong ke *mucocele* melalui pemeriksaan AJH. Kesimpulan studi kasus ini adalah pemeriksaan AJH tidak tepat digunakan untuk kasus lesi superfisial seperti lesi kistik dan SCC di bibir bawah.

Kata kunci: AJH; biopsi histopatologis; *squamous cell carcinoma*

ABSTRACT: *Misdiagnose of fine needle aspiration biopsy. The accuracy of biopsy on oral malignant lesion examination depends on the adequacy of clinical information obtained, biopsy type and procedure, determination of biopsy site, and integrity of biopsy tissue. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) is one of among cytology examination that can be used for oral lesion. However, the results are variative, either false positive or false negative. The adequate management of a malignant lesion started with an accurate diagnosis. Histopathology and tissue biopsy examination is a gold standard in diagnosis determination of suspected malignant lesion. The aim of this case study was to report a refferal case of misdiagnosed lower lip squamous cell carcinoma using FNAB examination. Patient reffered from local hospotal with squamous cell carcinoma lesion misdiagnosed as a benign cystic lesion prone to mucocele through FNAB finding. From this case study, it was concluded that FNAB examination is not reliable to diagnose superficial lesions, such as cystic lesions and SCC in the lower lip.*

Keyword: FNAB; Histopathologic biopsy; Squamous cell carcinoma

PENDAHULUAN

Pemeriksaan penunjang merupakan pemeriksaan lanjutan yang dilakukan setelah pemeriksaan fisik pada pasien yang mempunyai lesi di rongga mulut. Salah satu pemeriksaan penunjang adalah biopsi sitologi. Bahan pemeriksaan sitologi bisa diambil dari permukaan tubuh atau dari mukosa (*exfoliative cells*), *inprint*, kerokan, sikatan, gosokan, dan aspirasi.^{1,2,3}

Aspirasi jarum halus (AJH) merupakan salah satu pemeriksaan biopsi sitologi. Indikasi mendasar

pemeriksaan AJH adalah massa atau lesi yang teraba atau terlihat oleh metode pencitraan radiologi dan lesi yang dalam dengan akses yang sulit. Pada regio kepala dan leher AJH banyak digunakan untuk biopsi di tiroid, kelenjar getah bening, kelenjar saliva mayor dan neoplasma lainnya. AJH idealnya dilakukan pada lesi yang berisi cairan.^{4,5,6} Prosedurnya adalah untuk mendapatkan sel-sel dan fragmen jaringan melalui aspirasi jarum yang berukuran 22 atau 25 *gauge* ke dalam jaringan. Metodenya cepat, mudah, aman, hemat biaya,

dan prosedurnya sederhana serta hasilnya cepat tersedia merupakan keunggulan AJH dan menjadikan AJH ini populer. Kelemahan dari pemeriksaan AJH adalah spesimen sitologi yang didapatkan tidak memberikan jumlah yang cukup karena jarumnya berukuran kecil, dan sulitnya menentukan lokasi yang akurat dari lesi serta tidak bisa menentukan diagnosis histopatologis.⁷

Squamous cell carcinoma (SCC) merupakan jenis karsinoma yang sering terjadi pada rongga mulut. Gambaran klinis dari SCC awalnya terdapat peninggian kecil, indurasi, dan *ulserative* serta permukaan yang *irregular* dan peninggian dibagian bagian *margin*.^{8,9,10} SCC pada rongga mulut bisa menyerupai *leukoplakia*, *verrucous leukoplakia*, *erythroleukoplakia*, atau *erythroplakia* yang berkembang menjadi seperti ulkus dengan jaringan nekrotik yang tidak beraturan, peninggian, dan indurasi pada batas lesi atau bisa juga berkembang seperti massa yang *exophytic* dengan dasar lesi luas dan tekstur permukaan lesi seperti *verrucous*.¹¹

Penelitian di India tahun 2015 melaporkan tingkat sensitivitas dari pemeriksaan AJH adalah 94,44%, *specificity* 85,71%, dan *diagnostic accuracy* 92%. Pada penelitian tersebut ditemukan kasus *false negative* yaitu kasus SCC yang pada pemeriksaan AJH didapatkan *chronic inflammatory lesion* dan *false positive* pada kasus keratosis yang pada pemeriksaan AJH didapatkan SCC.⁴ Penelitian di Mesir tahun 2014 menyatakan bahwa hasil yang *false* dari pemeriksaan AJH dibandingkan hasil histopatologis adalah 10,7% *false positive* pada kasus *benign* serta 2,3% *false negative* pada kasus *malignant*. *False negative* terjadi pada 3 kasus yaitu kasus SCC yang pada pemeriksaan AJH didapatkan hasil lesi inflamasi, kasus *polymorphous low grade adenocarcinoma* dengan AJH didapatkan *Pleomorphic adenoma*, dan kasus *Follicular lymphoma* yang pada pemeriksaan AJH didapatkan hasil *reactive lymphoid hyperplasia*. *False positif* dijumpai pada satu kasus yaitu *chronic active inflammation* yang pada pemeriksaan AJH didapatkan hasil *suspicious squamous cells*.¹² Penelitian lainnya di India tahun 2011 melaporkan ada 6 kasus (22%) *false negative* yaitu 3 kasus *adenoid cystic carcinoma*

yang pada pemeriksaan AJH didapatkan hasil *pleomorphic adenoma*, satu kasus *polymorphous low grade adenocarcinoma (PLGA)* yang pada pemeriksaan AJH didapatkan hasil *pleomorphic adenoma*, satu kasus *malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST)* yang pada pemeriksaan AJH didapatkan hasil *neurilemmoma*, dan satu kasus metastasis dari *carcinoma breast* yang pada pemeriksaan AJH didapatkan hasil *benign salivary gland tumor*.¹³ Tulisan ini melaporkan suatu kasus rujukan misdiagnosis *squamous cell carcinoma* bibir bawah dengan pemeriksaan histopatologis yang sebelumnya didiagnosis *benigna cystic lesion* dengan pemeriksaan AJH.

METODE

Seorang laki-laki usia 41 tahun datang ke Poliklinik Bedah Mulut RSUP Dr. Sarjito Yogyakarta, merupakan rujukan dari salah satu RSUD di Jawa Tengah, dengan keluhan benjolan di bibir kanan bawah yang dirasakan sejak 3 bulan sebelum masuk rumah sakit. Dari RS yang merujuk telah dilakukan pemeriksaan AJH dengan hasil *benigna cystic lesion* yang condong ke *mucocele*. Menurut pengakuan pasien benjolan tidak sakit, diameter awalnya kurang lebih 2 cm, permukaan halus, dan seperti ada cairan bening di dalamnya. Setelah dilakukan AJH benjolan tersebut mengecil dengan diameternya menjadi kurang lebih 1 cm namun dengan permukaan menjadi kasar. Dari riwayat medis pasien mempunyai riwayat pernah operasi lipoma di lengan kiri. Riwayat penyakit sistemik dan alergi lainnya disangkal pasien.

Pada pemeriksaan klinis ditemukan benjolan di regio bibir bawah *dextra*, diameter kurang lebih 1 cm, warna lebih pucat dari jaringan sekitar, batas jelas, permukaan kasar, tidak sakit, tidak ada rasa kebas, lebih padat dari jaringan sekitar, tidak ada indurasi pada tepi lesi, tidak mudah berdarah dan tidak *mobile* (Gambar 1). Pemeriksaan limfonodi tidak ada yang teraba. Pemeriksaan hematologi tidak ditemukan kelainan.

Biopsi eksisi dilakukan dengan batas tepi ± 5 mm dan hasilnya adalah *Squamous cell carcinoma moderate-poorly differentiated* dengan *differential diagnosis mukoeptidermoid carcinoma*.

Dari pemeriksaan limfonodi dan organ-organ (paru, *hepar*, *vesica felea*, *lien*, pankreas, kedua ginjal, *vesica urinaria* dan prostat), tidak tampak tanda-tanda metastasis. Stadium SCC di bibir ini adalah stadium I (T1N0M0).

Kontrol pasca operasi biopsi eksisi di poli Bedah Mulut RSUP Dr. Sardjito hari ke-7 terlihat luka bekas insisi dalam proses penyembuhan, masih terlihat kemerahan, *suturing simple interrupted* 6 simpul masih terpasang baik dan dilakukan pengambilan jahitan (Gambar 2). Setelah itu pasien

dirujuk ke bagian onkologi RSUP Dr. Sardjito untuk perawatan lanjutan dan pasien direncanakan radioterapi yaitu radiasi eksterna dengan teknik *3D Conformal RT*.

Kontrol pasca operasi biopsi eksisi di poli Bedah Mulut RSUP Dr. Sardjito 1,5 bulan sebelum dilakukan radioterapi terlihat warna, konsistensi, dan tekstur luka bekas insisi sudah sama dengan jaringan sekitar. Terlihat penyembuhan luka yang baik (Gambar 3).



Gambar 1. Pemeriksaan klinis



Gambar 2. Foto Klinis pasca biopsi eksisi hari ke-7, (A) sebelum pengambilan jahitan, (B) setelah pengambilan jahitan



Gambar 3. Foto Klinis pasca biopsi eksisi 1,5 bulan sebelum dilakukan radioterapi



Gambar 4. Foto Klinis 1 bulan pasca radioterapi

Kontrol 1 bulan di poli Bedah Mulut RSUP Dr. Sardjito setelah dilakukan radiasi eksterna dengan teknik *3D Conformal RT* dengan dosis 30 x 2 Gy terlihat jaringan bekas SCC warna, konsistensi, dan tekstur luka sama dengan jaringan sekitar (Gambar 4).

PEMBAHASAN

Pada kasus rujukan ini pasien datang dengan membawa hasil AJH dengan hasil *benigna cystic lesion* yang condong ke *mucocele* sehingga operator tidak bisa mengenali gambaran lesi awalnya. Gambaran lesi awal sebelum dilakukan tindakan AJH hanya bisa diketahui melalui anamnesa yaitu menurut pengakuan pasien benjolan tidak sakit, diameter awalnya kurang lebih 2 cm, permukaan halus, seperti ada cairan bening di dalamnya. Dari hasil anamnesa ini gambaran lesi mirip *mucocele* dan hasil AJH dari dokter yang merujuk adalah *benigna cystic lesion* yang condong ke *mucocele*, namun dari hasil pemeriksaan klinis sewaktu datang ke poli bedah mulut RSUP Dr. Sardjito, lesi berupa benjolan diameter kurang lebih 1 cm, warna lebih pucat dari jaringan sekitar, batas jelas, permukaan kasar, tidak sakit, tidak ada rasa kebas, lebih padat dari jaringan sekitar, tidak ada indurasi pada tepi lesi, tidak mudah berdarah dan tidak *mobile*, serta limfonodi tidak teraba, sehingga lesi ini tidak dicurigai sebagai *mucocele*.

Mucocele memang paling sering muncul di bibir bawah. Pembengkakannya di mukosa, bentuknya biasanya oval, lesi di permukaan, permukaan halus, batas jelas, tidak nyeri, ukurannya bervariasi mulai dari 1 mm atau 2 mm, umumnya berwarna kebiruan, translusen dan fluktuatif.^{14,15,16} Hasil pemeriksaan klinis di RSUP Dr. Sardjito lesi tidak menunjukkan *mucocele* tapi dicurigai suatu massa dan ukuran lesi ini yang kecil maka pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan saat itu adalah eksisi biopsi dan hasilnya adalah *Squamous cell carcinoma* (hasil PA JRS-15-2541).

AJH merupakan salah satu pemeriksaan sitologi pada oral. Pemeriksaan sitologi oral secara umum ada tiga teknik.¹⁷ Yang pertama adalah pemeriksaan *exfoliative cytologic*. Pemeriksaan ini dilakukan pada awalnya untuk deteksi malignansi

pada *uterine cervical*.^{17,18} *Exfoliative cytologic* merupakan teknik sederhana, semi invasive, dan berdasarkan pada konsep bahwa sel-sel ganas menempel dengan lemah satu sama lain dan dengan demikian lebih mudah untuk memperolehnya dengan *scraping* pada permukaan jaringan yang mencurigakan dengan cara yang relatif *atraumatic*.¹⁷ Teknik ini telah disepakati digunakan pada lesi rongga mulut tapi tidak bisa diandalkan seperti insisi atau eksisi biopsi, karena masih sering ditemukan *false negative* apalagi jika ahli patologis kurang berpengalaman.¹⁹

Teknik sitologi oral yang kedua adalah *oral brush biopsy*. Teknik *brush cytology* digunakan untuk mendapatkan ketebalan sel-sel epitel yang penuh yaitu lapisan superfisial, intermediet sampai lapisan epitel basal.^{14,15,17,19,20,21} Sejumlah laporan menunjukkan sensitifitas dan spesifisitas dari *brush cytology* dalam mendeteksi displasia atau *oral squamous cell carcinoma*.^{15,16,20,22} Ada juga yang melaporkan sejumlah besar *false positive* dan berpotensi *false negative* berkisar antara 30-84% dan 63% untuk lesi *dysplastic*.¹⁴ *Brush cytology* mempunyai sensitifitas tinggi (>96%). Selain itu, sampel seluler yang diperoleh melalui *brush cytology* dapat digunakan untuk *cytomorphometry*, *DNA cytometry*, dan analisis *immunocytochemical* yang bagus digunakan pada kasus perubahan mukosa oral yang kronik seperti leukoplakia, *lichen planus*, dan *post irradiation*.¹⁷

Teknik sitologi oral yang ketiga adalah *Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB)* atau Aspirasi Jarum Halus (AJH). AJH digunakan pada massa *nodule* yang terdeteksi di bawah permukaan kulit atau mukosa yang tidak memungkinkan dilakukan *oral exfoliative cytology*.¹⁷ Pemeriksaannya menggunakan *needle (22-25 gauge)* dan *syringe (20 ml)* khusus yang dimasukkan ke dalam massa dan mengambil sel yang akan diperiksa secara sitologik.^{4,5,6,17} Teknik ini sangat reliabel untuk digunakan pada massa di leher karena posisi yang dalam dan sulit untuk melakukan biopsi, seperti *thyroid*, limfonodi, kelenjer saliva mayor dan neoplasma lainnya.^{7,17} Teknik AJH ini sederhana, cepat, minimal invasif, nyaman bagi pasien dan aman dilakukan serta memiliki resiko rendah

terhadap infeksi dan kerusakan jaringan. Namun, AJH mempunyai kekurangan yaitu sebagian besar sel tumor tidak ditemukan. Hal ini dimungkinkan sel tumor berada disepanjang jalur *needle* atau masuk ke dalam jaringan. Kekurangan yang lain, jika AJH dilakukan dalam rongga mulut, maka terdapat keterbatasan gerakan *needle* sehingga menyulitkan pengambilan sampel.^{6,17,23} Sensitivitas AJH pada lesi intraoral bervariasi mulai dari 80%-100%, spesifisitas juga bervariasi mulai dari 80%-100%, serta akurasi bervariasi mulai 60%-100% sedangkan tingkat *false positive* dilaporkan mulai dari 0-3% dan *false negative* 0-20%.⁶ Bahkan, penelitian di India tahun 2011 melaporkan ada 6 kasus (22%) *false negative*.¹³

Penelitian di India tahun 2015 menemukan kasus *false negative* yaitu kasus SCC dengan hasil AJH *chronic inflammatory lesion*⁴ dan tahun 2014 di Mesir dilaporkan hasil yang *false negative* 2.3% pada 3 kasus yaitu SCC dengan hasil pemeriksaan AJH lesi inflamasi, *polymorphous low grade adenocarcinoma* dengan hasil AJH *Pleomorphic adenoma*, dan *Follicular lymphoma* dengan hasil AJH *reactive lymphoid hyperplasia*.¹² Penelitian lainnya juga melaporkan ada 6 kasus (22%) *false negative* yaitu kasus 3 kasus *adenoid cystic carcinoma* dengan hasil AJH *pleomorphic adenoma*, satu kasus *polymorphous low grade adenocarcinoma (PLGA)* dengan hasil AJH *pleomorphic adenoma*, satu kasus *malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST)* dengan hasil AJH *neurilemmoma*, dan satu kasus metastasis dari *carcinoma breast* dengan hasil AJH *benign salivary gland tumor*.¹³

Pada kasus ini pemeriksaan AJH tidak tepat dilakukan karena lesi terletak superfisial. Pemeriksaan AJH sebaiknya hanya dilakukan pada massa yang dalam, struktur yang sulit dijangkau dan sulit untuk melakukan biopsi. *False negative* pada kasus ini kemungkinan disebabkan oleh teknik pengambilan sampel yang terlalu dalam atau tidak tepat pada lesi tersebut karena ukuran lesi tersebut yang kecil (< 1 cm) dan terletak *superfisial*, selain itu di bibir banyak kelenjer ludah minor sehingga memberikan hasil AJH *benigna cystic lesion* yang condong ke *mucocele*

Pemilihan AJH sebagai pemeriksaan awal sebelum dilakukan biopsi histopatologis sangat perlu memperhatikan keakuratannya. Keakuratan pemeriksaan AJH tergantung pada bagaimana cara memperoleh spesimen yang memadai untuk pemeriksaan oleh *cytopathologist*.²³ Pemeriksaan AJH ini paling tidak invasif tapi juga paling kurang informatif untuk mendiagnosa jaringan. AJH biasanya tidak dapat memberikan *grade* tapi biasanya dapat menentukan adanya suatu keganasan dan kadang bisa menentukan tipe histologis dari tumor. Pada AJH hanya mengambil sel yang nantinya akan diperiksa secara sitologik.⁷

Pada kasus ini pemeriksaan penunjang selanjutnya adalah biopsi eksisi. Prosedur biopsi ini dapat mendapatkan hasil yang representatif sehingga mendapatkan hasil diagnosis yang tepat. Biopsi ini dilakukan bila ditemukan lesi yang mencurigakan atau bila diagnosis tetap belum dapat ditentukan. Biasanya tindakan ini dilakukan pada lesi yang berdiri sendiri, lesi kecil dengan ukurannya berkisar dari beberapa milimeter sampai satu atau dua sentimeter.

Biopsi eksisi merupakan teknik biopsi yang memerlukan pengangkatan seluruh lesi, bersama dengan melibatkan jaringan normal yang mengelilingi luka. Biopsi eksisi juga bertujuan untuk mengkonfirmasi diagnosis klinis. Indikasi untuk menggunakan biopsi eksisi adalah lesi kecil dengan ukurannya berkisar dari beberapa milimeter sampai satu atau dua sentimeter dengan penampakan klinis seperti lesi jinak serta prosedur bedah dapat dilakukan di klinik gigi dengan armamentarium biasa.^{3,19,24}

Untuk mendapatkan hasil yang representatif maka pemilihan teknik biopsi harus sesuai indikasi, dilakukan dengan menghindari injeksi langsung pada lesi karena akan menyebabkan distorsi ke jaringan, menghindari penggunaan pisau *electrosurgical* karena suhu tinggi yang dihasilkan menyebabkan koagulasi dan kerusakan jaringan. Spesimen jaringan yang diambil harus mewakili dan tidak dijepit dengan forsep. Segera setelah diambil, spesimen jaringan ditempatkan dalam wadah yang berisi cairan fiksasi, kemudian segera ditransfer

ke laboratorium dengan kontainer.²⁴ Cairan fiksasi yang baik adalah larutan *buffered formalin* netral 10%.^{3,21,25} Cairan fiksasi yang lain bisa berupa ethanol 70%, namun harus cepat dikirim karena jaringan cepat rusak.²¹

KESIMPULAN

Kasus lesi superfisial seperti lesi kistik dan SCC di bibir bawah tidak tepat diperiksa dengan teknik AJH. Pemilihan teknik biopsi eksisi pada kasus SCC bibir bawah dengan ukuran kecil merupakan prosedur yang tepat untuk mendapatkan diagnosis yang akurat pada kasus ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sukardja IDG. Onkologi klinik. Surabaya: Airlangga University Press; 2000. 202-204.
2. Rosai J. Ackerman's surgical pathology. Mosby. St. Louis; 1996. 6-10.
3. Avon SL, Hagen K. Oral soft-tissue biopsy: an overview. J Can Dent Assoc. 2012; 78(c75): 1-9.
4. Sakarwal N, Awasthi S, Dutta S, Nizamuddin S, Kumar A, Ahmad F, Vyas P. Fine needle aspiration cytology: a diagnostic tool for oral lesions. International Journal of Scientific Study. 2015; 3(2): 90-94.
5. Berwal V, Kiran S, Naik VG, Khandeparker RVS, Jain H. A review on oral mucosal biopsies with considerations on type of biopsy according to clinical diagnosis and handling of tissues. Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research. 2014; 2(3): 102-107.
6. Santos APC, Sugaya NN, Junior DSP, Junior CAL. Fine needle aspiration biopsy in the oral cavity and head and neck region. Braz Oral Res. 2011; 25(2): 186-191.
7. Thomson P. Precancer, diagnosis and management of potentially malignant disorders. Wiley Blackwell. New Castle Upon Tyne; 2012. 87.
8. Hasson O. Squamous cell carcinoma of the lower lip. J Oral Maxillofac Surg. 2008; 66: 1259-1262.
9. Govindrao A. Textbook of oral medicine. Unipress Medical Malaysia; 2007. 289-296.
10. Rethman MP, Carpenter W, Cohen EEW, Epstein J, Evans CA, Flaitz CM, Graham FJ, Hujoel PP, Kalmar JR, Koch WM, Lambert PM, Lingen MW, Oettmeier Jr BW, Patton LL, Perkinst D, Reid MW, Sciubba JJ, Tomar SL, Wyatt Jr AD, Aravamudhan K, Frantsve-Hawley J, Cleveland JL, Meyer DM. Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. JADA. 2010; 141: 509-520.
11. Feller L, Lemmer J. Oral squamous cell carcinoma: epidemiology, clinical presentation and treatment. Journal of Cancer Therapy. 2012; 3: 263-268.
12. Hafez NH, Fahim MI. Diagnostic accuracy and pitfalls of fine needle aspiration cytology and scrape cytology in oral cavity lesions. Russian Open Medical Journal. 2014; 3: 0405: 1-8.
13. Singh S, Garg N, Gupta S, Marwah N, Kalra R, Singh V, Sen R. Fine needle aspiration cytology in lesions of oral and maxillofacial region: diagnostic pitfalls. Journal of Cytology. 2011; 28(3): 155-161.
14. Cankaya H, Guneri P, Epstein JB. Adjunctive methods and devices for clinical detection of oral squamous cell carcinoma. Oral Health and Preventive Dentistry; 2013. 1-11.
15. Fedele S. Diagnostic aids in the screening of oral cancer. Head & Neck Oncology. 2009; 30: 1-6.
16. Sciubba JJ. Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions: computer-assisted analysis of the oral brush biopsy. JADA; 1999: (130): 1445-1457.
17. Mehrotra R. Oral cytology a concise guide. Springer; 2013. 11-24.
18. Wood NK and Goaz PW. Differential diagnosis of oral and maxillofacial lesions. Mosby; 1997. 10-12.
19. Peterson LJ, Ellies E, Hupp JK, and Tucker MR. Contemporary oral and maxillofacial surgery. Mosby. Toronto; 2003. 466-478.
20. Guneri P, Epstein JB, Kaya, A, Veral A, Kazandi A, Boyacioglu H. The utility of toluidine blue staining and brush cytology as adjuncts in clinical examination of suspicious oral mucosal

- lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011; 40: 155-161.
21. Gagan, SK, Manish S. Oral biopsy-revisited. *Annals of Dental Research*. 2011; 1(1): 44-53.
 22. Scheifele C, Schmidt-Westhausen AM, Dietrich T, Reichart PA. The sensitivity and specificity of the OralCDX technique: evaluation of 103 cases. *Oral Oncology*. 2004; 40: 824-828.
 23. Sheahan P, Fitzgibbon J, O'Leary G, Lee G. Efficacy and pitfalls of fine needle aspiration in the diagnosis of neck masses. *Surg J R Coll Surg Edinb IreL*. 2004; 2(3): 152-156.
 24. Fragiskos. *Oral Surgery*. WB Saunders Co. Philadelphia; 2007. 281-298.
 25. Poh, CF, Samson Ng, Berean KW, Williams PM, Rosin MP, Zhang L. Biopsy and histopathologic diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. *JCDA*. 2008; 74(3): 285-288.