

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**BAŞ BOYUN ADENOİD KİSTİK KARSİNOM HASTALARINDA GLUT-1'İN
HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU VE PROGNOZA ETKİSİ**

Dr. Aykut ÖZDOĞAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA
2022

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**BAŞ BOYUN ADENOİD KİSTİK KARSİNOM HASTALARINDA GLUT-1'İN
HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU VE PROGNOZA ETKİSİ**

Dr. Aykut ÖZDOĞAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Oğuz KUŞCU

ANKARA
2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetiŐmem ve kendimi geliŐtirmem hususunda engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma yürekten sevgi, saygı ve teŐekkürlerimi sunarım.

Tezimin tasarlanması, yapılması ve yazılması aşamalarında, ilgisini ve yardımlarını esirgemeyen, sonsuz katkıları olan, saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Oğuz KUŞCU'ya saygı ve teŐekkürlerimi sunarım.

Tezim sürecinde her türlü yardımlarını esirgemeyen ve patoloji spesmenlerini inceleyen Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. YeŐim Gaye GÜLER ve Uzm. Dr. Ece ÖZOĞUL'a teŐekkürlerimi sunarım.

Kliniğimizde yıllardır birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve birlikte çalışmaktan her zaman zevk ve onur duyduğum tüm sağlık personeline teşekkür ederim.

ÖZET

Özdoğan, A. Baş boyun adenoid kistik karsinomlarında GLUT-1'in histopatolojik korelasyonu ve prognoza etkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara 2022. Adenoid kistik karsinom baş boyunda nadir görülen tükürük bezi tümörüdür. Klinik olarak yavaş seyirli olması ve 15 - 20 yıl sonra sistemik metastaz ve lokal rekürrensleri görülmesi nedeniyle uzun dönem takibi önemlidir. Adenoid kistik karsinom için solid alt tip, lenf nodu metastazı ve perinöral invazyon literatürde genel olarak kabul görmüş kötü prognostik faktörlerdir. Ancak daha net prognostik belirteçlere ihtiyaç vardır. Çalışmamızda GLUT-1'in adenoid kistik karsinomlarında prognostik değeri ve alt tipleri ile korelasyonuna bakıldı. Çalışmamıza kliniğimizde adenoid kistik karsinom tanısı alan klinik bilgilerine ulaşılan, takipleri yapılan ve patoloji bölümünde değerlendirilebilen preparatları olan 42 hasta dahil edildi. Tanı anında yaş ortalaması 52,6, 60 yaş üstü hasta oranı %71,4, kadın hasta oranı %59,5, minör tükürük bezi yerleşim %52,4, PNI pozitifliği %81, cerrahi sınır pozitifliği %71,4, solid alt tip oranı %52,4, T4 evresinde olanların oranı %43,9, lenf nodu metastazı pozitif olan hasta oranı %21,4, uzak metastaz saptanan hasta oranı %35,7, rekürrens saptanan hasta oranı %26,2, takipte ex olan hasta oranı %35,7 olarak saptanmıştır. Hastalarımızın tedavileri değerlendirildiğinde ise; cerrahi tedavi ile tedavi edilen hasta oranı %100, RT %59,5, KT %23,8, KRT %28,6, boyun diseksiyonu(BD) %14,3 oranında uygulanmıştır. Takip süresi ortalaması 57,76±50,01 aydır(min-max. 8-204). Histolojik tip ile yaş, PNI, cerrahi sınır, T evresi, lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve nüks/rekürrens arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05). Histolojik tip ile ex durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p<0,05). Ex olan hastaların %86,7'si solid alt tip iken hayatta olan hastaların %66,7'si nonsolid alt tiptedir. Hastalar GLUT-1 değerlendirmesi açısından tarafımızca GLUT-1 yaygınlık, GLUT-1 yoğunluk ve GLUT-1 skoru olarak alt değerlendirme gruplarına ayrıldı. Yapılan istatistiksel analiz sonuçlarında: GLUT-1 yoğunluk; yaşa, lokalizasyona, PNI, cerrahi sınıra, histolojik tipe, T evresine, lenf nodu metastazına, uzak metastaza, nüks/rekürrense ve ex durumuna göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). GLUT-1 skor; yaşa, lokalizasyona, PNI, cerrahi sınıra, histolojik tipe, T evresine, lenf nodu metastazına, uzak metastaza, nüks/rekürrense ve ex durumuna göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). GLUT-1 yaygınlık; Lenf nodu metastazına göre anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,05). Negatif olanların ortalaması 2,15±0,83 iken pozitif olanların ortalaması 1,33±0,87'dir. Buna göre lenf nodu metastazı negatif olanların GLUT-1 yaygınlık ortalaması daha yüksektir. GLUT-1 yaygınlık; ex durumuna göre anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,05). Buna göre hayatta olanların GLUT-1 yaygınlık ortalaması daha yüksektir. Ex durumuna göre GLUT-1 yaygınlık için en iyi ayrımı 1,50 değeri vermektedir. GLUT-1 yaygınlık gruplama ile yaş, cinsiyet, lokalizasyon, PNI, histolojik tip, T evresi, uzak metastaz ve nüks/rekürrens arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05). GLUT-1 yaygınlık gruplama ile cerrahi sınır arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p<0,05). Pozitif olanların %83,3'ünün; negatif olanların %62,5'inin 1,5 üstü iken değerlendirilememiş olanların %75,0'inin 1,5 altıdır. GLUT-1 yaygınlık gruplama ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p<0,05). Negatif olanların %84,8'inin 1,5 üstü iken pozitif olanların %66,7'sinin 1,5 altıdır. Adenoid kistik karsinom prognozunun GLUT-1 ile belirlenmesi için daha uzun süreli ve daha fazla hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: GLUT-1, adenoid kistik karsinom, prognoz.

ABSTRACT

Ozdogan, A. Histopathologic correlation and effect the prognosis of GLUT-1 in head and neck adenoid cystic carcinoma. Hacettepe University School of Medicine, Department of Otolaryngology, Thesis, Ankara, 2022. Adenoid cystic carcinoma is a rare salivary gland tumor of the head and neck. Long-term follow-up is important because it has a slow clinical course and systemic metastases and local recurrences are seen after 15-20 years. Solid subtype, lymph node metastasis and perineural invasion are generally accepted poor prognostic factors in the literature for adenoid cystic carcinoma. However, clearer prognostic markers are needed. In our study, the prognostic value of GLUT-1 in adenoid cystic carcinomas and its correlation with its subtypes were examined. Our study included 42 patients who were diagnosed with adenoid cystic carcinoma in our clinic, whose clinical information was accessed, followed-up, and preparations that could be evaluated in the pathology department. The mean age at the time of diagnosis was 52.6, the rate of patients over 60 years old was 71.4%, the rate of female patients was 59.5%, 52.4% of the patients were minor salivary gland localized, PNI positivity 81%, surgical margin positivity 71.4% , the rate of solid subtype was 52.4%, the rate of those in T4 stage was 43.9%, the rate of patients with positive lymph node metastasis was 21.4%, the rate of patients with distant metastasis was 35.7%, the rate of patients with recurrence was 26.2%, the rate of patients who died in the follow-up was found to be 35.7%. When the treatments of our patients are evaluated; The rate of patients treated with surgical treatment was 100%, RT 59.5%, CT 23.8%, CRT 28.6%, neck dissection (ND) 14.3%. The mean follow-up period was 57.76±50.01 months (min-max. 8-204). There was no significant relationship between histological type and age, PNI, surgical margin, T stage, lymph node metastasis, distant metastasis, and recurrence ($p>0.05$). There is a significant relationship between histological type and ex status ($p<0.05$). 86.7% of patients with ex were solid subtype and 66.7% of surviving patients were nonsolid subtype. In terms of GLUT-1 evaluation, the patients were divided into sub-evaluation groups as GLUT-1 prevalence, GLUT-1 intensity and GLUT-1 score. In the statistical analysis results: GLUT-1 density; there is no significant difference according to age, localization, PNI, surgical margin, histological type, T stage, lymph node metastasis, distant metastasis, recurrence and ex status ($p>0.05$). GLUT-1 score; there is no significant difference according to age, localization, PNI, surgical margin, histological type, T stage, lymph node metastasis, distant metastasis, recurrence and ex status ($p>0.05$). GLUT-1 prevalence; It differs significantly according to lymph node metastasis ($p<0.05$). The mean of the negative ones is 2.15 ± 0.83 , while the mean of the positive ones is 1.33 ± 0.87 . Accordingly, the mean GLUT-1 prevalence is higher in those with negative lymph node metastasis. GLUT-1 prevalence; It differs significantly according to ex status ($p<0.05$). Accordingly, the GLUT-1 prevalence average of survivors is higher. According to the Ex status, GLUT-1 gives the best discrimination value of 1.50 for prevalence. There was no significant relationship between GLUT-1 prevalence grouping and age, gender, localization, PNI, histological type, T stage, distant metastasis, and recurrence ($p>0.05$). There was a significant correlation between GLUT-1 prevalence grouping and surgical margin ($p<0.05$). 83.3% of the positive ones; While 62.5% of the negative ones are above 1.5, 75.0% of the unevaluated ones are 1.5 below. There is a significant correlation between GLUT-1 prevalence grouping and lymph node metastasis ($p<0.05$). While 84.8% of the negative ones are above 1.5, 66.7% of the positive ones are 1.5 below. Longer-term studies with larger numbers of patients are needed to determine the prognosis of adenoid cystic carcinoma with GLUT-1.

Key words: GLUT-1, adenoid cystic carcinoma, prognosis.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Anatomi ve fizyoloji	3
2.2.1. Parotis	4
2.2.2. Submandibuler Bez	4
2.2.3. Sublingual Bez	5
2.2.4. Minör Tükürük Bezleri	6
2.3. Tükürük Bezlerinin Neoplastik Hastalıkları	6
2.3.1. Benign Epitelyal Tümörler	7
2.3.2. Yumuşak Doku Tümörleri	9
2.3.3. Malign Epitelyal Tümörler	10
2.4. Malign Tükürük Bezi Tümörlerinde Evreleme	16
2.5. Prognostik Faktörler	18
2.5.1. Klinik Farklılıklar	18
2.5.2. Histolojik Farklılıklar	18
2.5.3. Moleküler Markerlar	19
2.6. Tedavi	20
2.6.1. Cerrahi Tedavi	20
2.6.2. Radyoterapi	21
2.6.3. Kemoterapi	22

3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Etik Kurul İzni	26
3.2. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
7. KAYNAKLAR	45

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AKK	: Adenoid kistik karsinom
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ex	: Exitus(ölüm)
GLUT-1	: Glukoz transferaz 1
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
LVİ	: Lenfovasküler İnvazyon
MALToma	: Mukoza ilişkili lenfoma
MEK	: Mukoepidermoid karsinom
Met.	: Metastaz
MRG	: manyetik Rezonans Görüntüleme
PA	: Pleomorfik adenom
PNİ	: Perinöral İnvazyon
RT	: Radyoterapi
USG	: Ultrasonografi
WHO	: World Health Organization

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
2.1. GLUT-1'in şematik görünümü.	2
2.2. Majör tükürük bezleri ve anatomisi	3
2.3. Tükürük bezi neoplazileri sıklığı ve dağılımı	7
2.4. Adenoid kistik karsinom kribriiform alt tipX100	11
2.5. Adenoid kistik karsinom tubuler alt tipX100	12
2.6. Adenoid kistik karsinom solid alt tip X100	12
3.1. GLUT-1 yoğunluğun mikroskopik görüntüsü(1 +-X40)	24
3.2. GLUT-1 yoğunluğun mikroskopik görüntüsü(2 +-X40)	25
3.3. GLUT-1 yoğunluğun mikroskopik görüntüsü(3 +-X40)	25
3.4. GLUT-1 skorunun mikroskopik görüntüsü(3x3=9 +-X4)	26
4.1. Değişkenlerin Dağılımı	28
4.2. GLUT-1 parametrelerinin ortalama değerleri	29
4.3. GLUT-1 yaygınlığının alt gruplara göre ortalaması	33
4.4. GLUT-1 yoğunluğunun alt gruplara göre ortalaması	34
4.5. GLUT-1 skorunun alt gruplara göre ortalaması	35
4.6. GLUT-1 parametrelerinin anlamlılığının ROC curve ile değerlendirilmesi	36

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa
2.1. WHO Tükürük bezi tümörleri 2017 sınıflaması.	8
2.2. Tükürük bezi tümörleri için T sınıflaması.	16
2.3. Tükürük bezi tümörleri için N sınıflaması.	17
2.4. Tükürük bezi tümörleri için M sınıflaması.	17
2.5. Tükürük bezi tümörleri için prognostik evre grupları.	18
3.1. GLUT-1 değerlendirmesi	24
4.1. Değişkenlerin Dağılımı	27
4.2. Takip Süresi Dağılımı	28
4.3. GLUT-1 Parametrelerinin Ortalama Değerleri	28
4.4. Histolojik alt tip ile değişkenler arasındaki İlişkinin İncelenmesi	29
4.5. GLUT-1 Yoğunluk, Yaygınlık ve Skorun Değişkenler Açısından İncelenmesi	31
4.6. Ex Durumuna Göre Ölçümlere Ait Altta Kalan Değer ve Bu Değerlerin Anlamlılığı	36
6.1. Hastaların klinik ve histopatolojik verileri	42

1. GİRİŞ

Adenoid kistik karsinomlar baş boyunda majör tükürük bezlerinde, minör tükürük bezlerinde daha nadir olarak da nasal kavite, paranasal sinüs, dış kulak yolu, larinks ve trakeada görülebilir[1]. Adenoid kistik karsinom yavaş büyüyen ağrısız tükürük bezi tümörleri olmakla beraber tanı ve tedaviden yıllar sonra da rekürrens ve uzak metastazları görülebilmektedir. Hastalığın primer davranışı perinöral ve vasküler invazyonla olmaktadır[2]. Hastalığın lokal-lokorejyonel temel tedavi modaliteleri de cerrahi ve/veya irradiyasyondur. Ancak uzun dönem takipleri yüz güldürücü değildir[3].

Bazı çalışmalar tarafından kötü prognozlu AKK'la ilgili ileri yaş, tümör lokalizasyonu, ileri evre, solid alt tip, yüksek grade, TNM evrelemesi, büyük sinir tutulumu, perinöral invazyon, pozitif cerrahi sınır ve lenf nodu metastazı gibi klinikopatolojik faktörler tanımlamışlardır[3, 4].

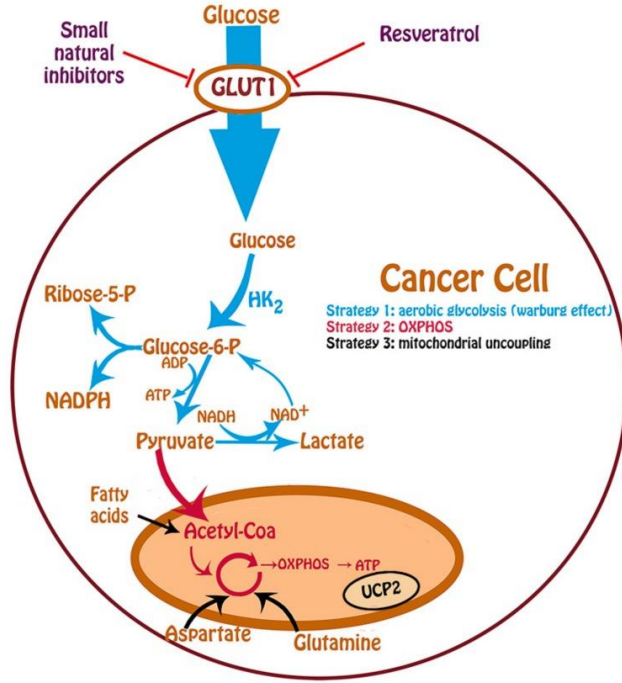
Ancak halen konsensusa varılmış tek bir prognostik faktör bilinmemektedir.

Bizim çalışmamızda GLUT-1'in adenoid kistik karsinom hastalarında histopatolojik korelasyonu prognoz ile olan ilgisi araştırılacaktır[5, 6].

Bilindiği üzere kanser hücrelerinde önemli ayırt edici özellik glukoz ihtiyacında ve alımındaki artıştır. GLUT-1 hücreye glukozun alımında görevli olan transmembran proteindir(Şekil-1)[7]. GLUT-1, kanser tedavisinde önemli bir hedef ve belirteçdir. Çünkü kanser hücrelerinde artan enerji ihtiyacı ve oluşan hipoksi nedeniyle transmembran proteini olan GLUT-1 overeksprese olur[8]. GLUT-1'in overekspresyonu kanser ve metabolik hastalıklarla ilişkilidir. Glukoz alımını inhibe eden doğal ürünler ve farmakositik ürünler(resveratrol) antioksidan ve antiproliferatif sonuca neden olur. GLUT-1 overekspresyonun malignite ve kötü prognozla ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur. Ve bu nedenle GLUT-1'i hedeflemek, neoplastik büyümeyi tedavi etmeyi amaçlayan ilaçların geliştirilmesi için umut verici bir stratejidir.

GLUT-1 overekspresyonu ile literatürde malign tükürük bezi karsinomları, meme karsinomu, küçük hücreli dış akciğer karsinomu, gliom, pankreas kanseri, over

karsinomu, üroepitelyal karsinom, gastrointestinal nöroendokrin tümörler gibi malign patolojiler ve keloid gibi nonmalign patolojilerle ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur[9-18].



Şekil 2.1. GLUT-1'in şematik görünümü [10].

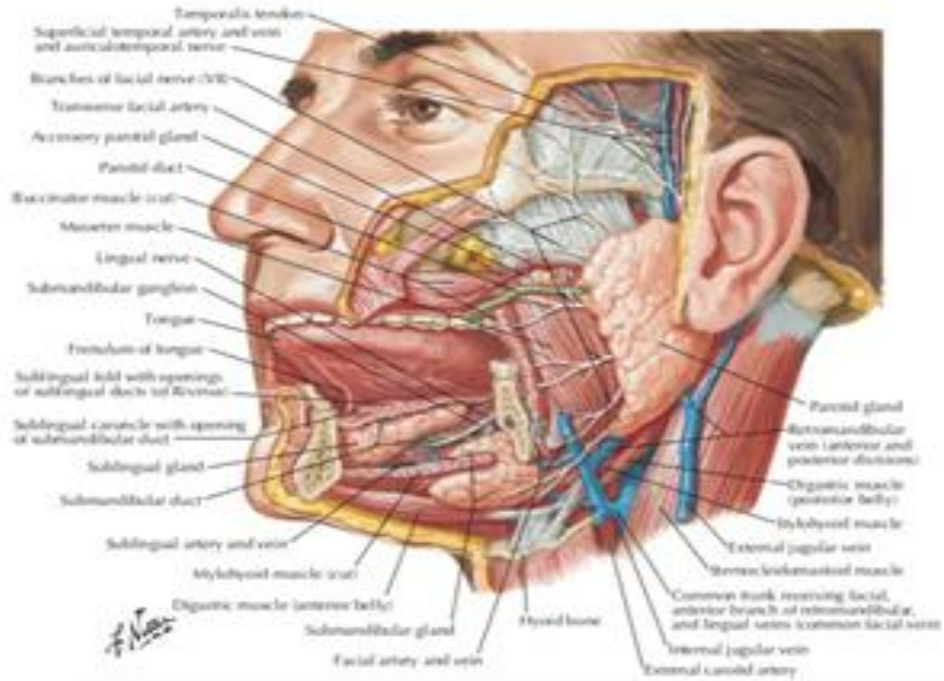
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Tükürük bezleri önemli rolleri olan sık olarak benign ve malign tümörler görülebilen ekzokrin bezlerdir. Çok fazla ve klinik davranışı farklı olan kompleks grupların olması nedeniyle tanı, sınıflama([19]) ve tedavi zorlukları görülmektedir. Benign tümörler malign tümörlerden daha sık görülmektedir. Benign tümörler arasında en sık pleomorfik adenom malign tümörler arasında ise en sık mukoepidermoid(MEK) ikinci en sık olarak adenoid kistik karsinom(AKK) görülmektedir.[20]

2.2. Anatomi ve fizyoloji

Tükürük bezleri majör ve minör olmak üzere ayrılmaktadır. Majör tükürük bezleri parotis, submandibuler ve sublingual bezler olup birer çifttir.(Şekil-1) Minör tükürük bezleri ise oral kavite, orofarinks, nasofarinks, larenks ve trakeada toplam 800-1000 adettir.[21]



Şekil 2.2. Majör tükürük bezleri ve anatomisi (Netter FH: Atlas of Human Anatomy, 6th edition, S. 46, 2014)

2.2.1. Parotis

Majör tükürük bezlerinin en büyüğü olup seröz salgı üreten asinüslerden oluşur. Önde ramus mandibulanın ön kenarı arkada sternokleidomastoid kas, üstte zigomatik ark, medialde ise ramus mandibula ve digastrik kas ile sınırlandırılır. Lenf nodu içeren tek tükürük bezidir. [22-24]

Fasiyal sinir stilomastoid foramenden çıktıktan sonra auriküler kasları, digastrik kasın posterior karnını ve stilohyoid kasları innerve eder. Foramenden çıktıktan yaklaşık 1-1.3 cm sonra parotis bezi içine girer. Parotis bezi içinde temporofasiyal ve servikofasiyal olarak iki dala ayrılmasını takiben pes anserinus olarak isimlendirilen 5 terminal dalı olan temporal ,zigomatik, bukkal, marjinal mandibuler ve servikal dallarını verir(Şekil-1). [25]

Fasiyal sinir klinik olarak parotis bezini süperfisiyal ve derin olmak üzere ikiye ayırır. [26]

Parotis bezinin duktusu(stenon kanalı) bezin yüzeysel lobunun ön bölümünün ön tarafından çıkar horizontal olarak masseter kası üzerinden geçer ve kasın ön kenarından içe doğru dönerek bukkal yağ yastıkçığı, buksinatör kas ve bukkal mukozayı delerek ikinci molar diş hizasında ağız boşluğuna açılır.

Parotis bezinin pregangliyonik parasempatik lifleri beyin sapında inferior salivatör nükleustan çıkar, glossofaringeal sinirin timpanik dalı vasıtasıyla timpanik pleksusu oluşturur ve minör petrozal sinir ile petröz kemikten çıkarak orta fossadan foramen ovale yolu ile otik gangliyona gelir. Gangliyonda sinaps yaptıktan sonra postgangliyonik lifler aurikuotemporal sinir yoluyla parotise ulaşır.

Parotis bezinin sempatik innervasyonu süperior servikal sempatik gangliyondan çıkarak orta meningeal arter yolu ile otik gangliyona gelen ve burada sinaps yapmadan aurikotemporal sinir vasıtasıyla parotise ulaşan sempatik liflerle sağlanır. [25, 27]

2.2.2. Submandibuler Bez

Submandibuler bez mikst bir serömüköz bezdir. Boyunda büyük bir süperfisiyal bölümü ve ağız tabanında daha küçük derin bir bölümü vardır.

Süperfişiyal bölümü önde digastrik kasın ön karnı arkada stilomandibuler ligaman lateralde mandibula inferiorda digastrik kas intermedier tendonu ve stilohyoid kasın yapışma noktası ile yakın ilişkilidir. [20, 21, 28]

Bezin siperfişiyal bölümü servikal fasyanın derin tabakasının süperfişiyal ve derin katmanları arasında yer alır. Servikal fasyanın derin tabakasının süperfişiyal katmanının hemen üzerinde de fasiyal sinirin servikal ve marjinal mandibuler dalları yer almaktadır. Submandibuler bezin derin bölümü süperfişiyal bölümün uzantısı olarak mylohyoid kasın arka kenarında başlar ve mylohyoid kasın yukarısında sublingual beze doğru uzanır. Daha sonra mylohyoid ve hyoglossus kasları arasından öne ve yukarı doğru çıkan ortalama 5 cm uzunluğundaki Wharton kanalı ile sublingual papillada ağız tabanına açılır. [20, 21, 28]

Submandibuler bezin pregangliyonik parasempatik lifleri beyin sapında süperior olivatör nukleustan çıkar, fasiyal sinir, korda timpani ve lingual sinir yoluyla submandibuler gangliyonu gelir. Gangliyonda sinaps yapan postgangliyonik lifler submandibuler ve sublingual bezlere direk olarak ulaşırlar.[29]

Submandibuler bezin sempatik innervasyonu süperior servikal gangliyonun çıkardığı, sinaps yapmadan fasiyal arter ve lingual arteri çevreleyen bir sinir pleksusu olarak submandibuler ve sublingual bezlere ulaşır.

2.2.3. Sublingual Bez

Sublingual bez büyük oranda müköz salgı yapar ve majör tükürük bezlerinin en küçüğüdür. Sublingual bez üstte ağız tabanı mukozası, altta mylohyoid kas, iç yanda genioglossus kası, lateralde ise mandibula ile sınırlanmıştır.

8-20 arasında değişen boşaltma kanalcıkları vardır. Bunların en öndeki(Bartolin kanalı) diğerlerine göre daha geniş olup genellikle Wharton kanalı ile sublingual karunkulaya açılır, arkadaki daha küçük Rivinus kanalcıkları ise sublingual plikaya ayrı ayrı açılır.[28, 30]

2.2.4. Minör Tükürük Bezleri

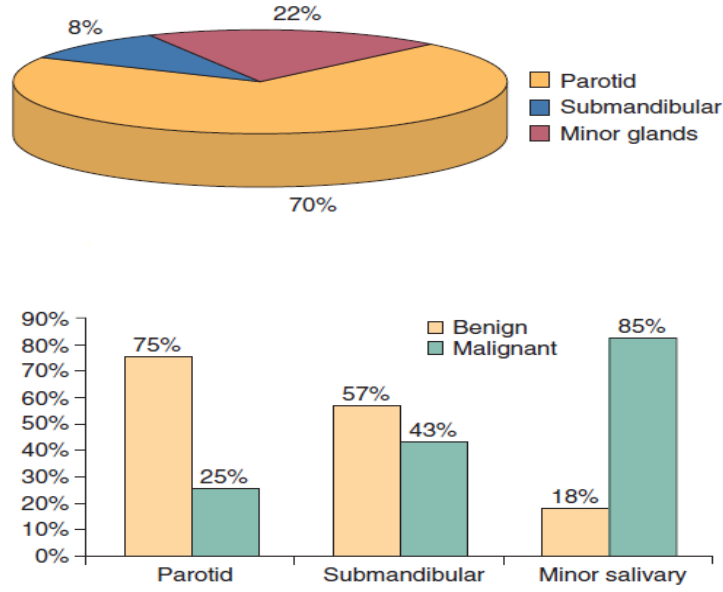
Baş boyun bölgesinde geniş bir dağılım olanı olan minör tükütük bezleri mukoza altında yer alırlar ve daha çok oral kavite ile orafarenkste bulunurlar. Anatomik yerleşimlerine göre labial, bukkal, palatoglossal, tonsiller, nasal, nasofarengeal, larengeal, trakeal şeklinde isimlendirilirler. Labial ve bukkal yerleşimli olanlar serömüköz, palatoglossal yerleşimli olanlar ise mukoid tükürük salgısı yaparlar.[31]

2.3. Tükürük Bezlerinin Neoplastik Hastalıkları

Tükürük bezi tümörleri tüm baş boyun tümörlerinin %2-3'ünü oluştururlar ve baş boyun tümörleri arasında en geniş histopatolojik yelpazeye sahip tümörlerdir. Primer tükürük bezi tümörlerinin %80'i parotis, %15'i submandibuler bez, %5'i ise sublingual ve minör tükürük bezlerinde görülür. Parotis tümörlerinin %80'i, submandibuler bez tümörlerinin %40-60'ı, sublingual bez tümörlerinin %20'si, minör tükürük bezlerinin %30-40'ı benigndir. [30, 32, 33]

Erişkinlerde en sık görülen tümör pleomorfik adenomdur. Çocuklarda en sık görülen benign lezyon hemanjiom, en sık görülen epitelyal tümör ise pleomorfik adenomdur. Erişkinlerde ve çocuklarda en sık görülen malign tümör mukoepidermoid karsinomdur. Submandibüler bezde en sık görülen malign tümör adenoid kistik karsinomdur. Minör tükürük bezlerinde en sık görülen malign tümör adenoid kistik karsinom ve adenokarsinomdur.[30, 32] Minör tükürük bezleri en sık sert damakta görülür. [34] Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılmış olan tükürük bezi tümörleri sınıflaması tablo 1'de yer almaktadır.[19]

Daha sık görülen tümörlerden bahsedilecektir.



Şekil 2.3. Tükürük bezi neoplazileri sıklığı ve dağılımı(Cummings otolaryngology head and neck surgery, 7th edition, chapter 84, p1172, 2021)

2.3.1. Benign Epitelyal Tümörler

Yavaş büyüyen ağrısız tükürük bezi kitlesi olarak klinik belirti verirler. En sık parotis bezinde görülürler. Tükürük bezi tümörlerinde benign/malign tümör ayrımı için en faydalı tetkik olan ince iğne aspirasyon biyopsisinde doğru tanı oranı ortalama %85'tir. Nüks olasılığını olumsuz yönde etkilemesi nedeni ile insizyonel biyopsiden ve tümör enükleasyonundan kaçınılmalıdır. [30, 35, 36]

Pleomorfik Adenom(Benign Mikst Tümör)

Tükürük bezlerinin en sık neoplazmidir. Pleomorfik adenomların %80'i parotiste, geri kalan %20'si ise submandibuler bez ve minör tükürük bezlerinde görülür. En sık 30-40'lı yaşlarda görülür ve kadınlarda daha siktir. Tümör epitelyal, myoepitelyal hücrelerin yanı sıra mukoid, kondroid, miksoid ve osteoid kaynaklı mezenkimal hücrelerden oluşur. Epitelyal hücreler küboid, skuamöz, iğsi ve berrak hücrelerden oluşabilir. Kondromiksoid stromanın hücrelere oranına göre klasik, selüler(hücreden zengin) ve hiposelüler(miksoid, stromadan zengin) tiplere ayrılır[35-37].

Nadir olarak karsinoma eks pleomorfik adenoma transformasyon gösterme potansiyeline sahip bir tümördür. Rekürrens gelişiminin önlenmesi için pleomorfik adenomların cerrahisine dikkat edilmelidir. [36]

Tablo 2.1. WHO Tükürük bezi tümörleri 2017 sınıflaması.

<p>Malign tümörler</p> <p>Asinik hücreli karsinom Sekretuar karsinom Mukoepidermoid karsinom Adenoid kistik karsinom Polimorföz adenokarsinom Epitelyal-miyoepitelyal karsinom Berrak hücreli karsinom Bazal hücreli karsinom Sebaseöz adenokarsinom İntraduktal karsinom Kistadenokarsinom Adenokarsinom, NOS Tükürük bezi kanal karsinomu Miyoepitelyal karsinom Karsinoma ex pleomorfik adenoma Karsinosarkom Az differansiye karsinom Nöroendokrin ve non-nöroendokrin Undiferansiye karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Küçük hücreli nöroendokrin karsinom Lenfoepitelyal karsinom Skvamöz hücreli karsinom Onkositik karsinom</p> <p>Borderline tümörler Siyaloblastom</p>	<p>Benign tümörler</p> <p>Pleomorfik adenom Miyoepitelyoma Bazal hücreli karsinom Warthin tümörü Onkositom Lenfadenom Kistadenom Siyaloadenoma papilliferum Duktal papillom Sebasöz adenom Kanaliküler adenom ve diğer duktal adenomlar</p> <p>Diğer epitelyal lezyonlar Sklerozan polikistik adenozis Nodüler onkositik hiperplazi Lenfoepitelyal lezyonlar İnterkalat kanal hiperplazisi</p> <p>Yumuşak doku lezyonları Hemenjiom Lipom/siyalolipom Nodüler fasit Hematolenfoid tümörler Ekstranodal marjinal zon lenfoma(MALT)</p> <p>Sekonder tümörler</p>
--	--

WHARTİN Tümör

Papiller kistadenoma lenfomatosum ve adenolenfoma olarak da bilinir. Pleomorfik adenomu takiben en sık görülen ikinci tümördür[30]. En sık 50-70 yaşlar arasında görülür. Erkek cinsiyette ve sigara kullananlarda daha sıktır[38]. %10 bilateral ve %14 çok odaklıdır[30]. Gelişiminde en sık kabul gören teori parotisin kapsülünün embriyolojik olarak geç dönemde oluşması nedeniyle ektopik duktal epitelin lenf nodları içinde kalmasıdır. Bu teori Whartin tümörünün tükürük bezi

içinde lenf nodu içeren tek bez olan parotis içinde görülmesini de açıklamaktadır. Whartin tümörü, onkositoma ile birlikte teknesyum sintigrafisinde Tc 90m'i tutan tümörlerdir. Tedavi prensipleri diğer benign parotis tümörleri ile benzerdir[39, 40].

Bazal Hücreli Adenom

En sık parotiste görülen ender benign neoplazmlardır. Monomorfik yapıda bazaloid görünümlü tümör hücrelerinden oluşur, pleomorfik adenomdan farklı olarak mikso-kondroid stromal komponent içermez. Ender olmakla birlikte malign transformasyon potansiyeli bulunan bir tümördür[41, 42].

ONKOSİTOMA

Tüm tükürük bezi neoplazmalarının %1'ini oluşturur. Genellikle 50-70'li yaşlarda ve her iki cinsiyette eşit oranda görülür. Olguların %20'sinde radyasyon maruziyeti öyküsü bulunmaktadır. Radyasyon maruziyeti olan hastalardaki görülme yaşı diğer hastalara göre ortalama 20 yaş daha erkendir. Teknesyum sintigrafisinde tutulum gösteren tümörlerdir. [43-45]

2.3.2. Yumuşak Doku Tümörleri

Hemanjiom

Çocukluk çağında en sık görülen benign tükürük bezi neoplazisi olup endotelial kaynaklıdır. Bir yaş altında görülen parotis kitlelerinin %90'dan fazlasını oluşturur. Kadın cinsiyette daha çok olup hemen daima parotiste görülür. Spontan regresyon şansının yüksek olması nedeni ile cerrahi müdahaleye erken yaşlarda karar verilmemelidir. Farmakolojik tedaviye yanıtlar bazı çalışmalarda gösterilmiş. Uygulanan farmakolojik tedaviler beta bloker kullanımı, kortikosteroid kullanımı ve sklerozan madde enjeksiyonudur[46, 47].

Stereoide duyarlı olgularda tedavi yanıtı hızlı bir şekilde ortaya çıkmakla birlikte tedavi kesildikten sonra rekürrens görülebilir. İleri derecede kozmetik ve fonksiyonel sorun yaratan olgularda fasiyal sinir tanınıp korunarak cerrahi eksizyon yapılması

gerekebilir. Cerrahi gereksinim bulunması durumunda çocuklarda fasiyal sinirin daha yüzeysel yerleşimli olduğu akıldan çıkarılmamalı ve cerrahi esnasında mümkünse sinir stimülatörü kullanılmalıdır[46-49].

2.3.3. Malign Epitelyal Tümörler

Tükürük bezlerinde gelişen malign tümörlerin etyolojisi bilinmemekle birlikte radyasyon maruziyeti, virüsler, diyet ve bazı mesleki maruziyetlerin tükürük bezi kanserlerinde rol oynadığına dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Tükürük bezi kanserleri baş boyun kanserlerinin ise 3'ünü oluştururlar. En sık görüldüğü yaş aralığı 65-74'tir[32]. %5'ten az kısmı pediatrik popülasyonda görülür [50]. 2410 serilik tükürük bezi tümörü olan çalışmada %73 hastada parotis kaynaklı olduğu ve bunlarında %15'inin malign olduğu görülmüş. Diğer yandan minör tükürük bezleri %14 hastada tutulmuş ve %46 oranında malign saptanmış. Submandibular gland tümörleri %11 oranında görülüp %37'si malign saptanmış. Sublingual glandda ise %0.3 sıklıkta tutulurken %86'sı malign saptanmış[51].

Bazı çalışmalara göre en sık görülen primer malign tükürük bezi tümörü mukoepidermoid karsinom, ikinci en sık görülen ise adenoid kistik karsinom olarak raporlanmıştır[32, 51, 52].

Yüksek dereceli malign epitelyal tümörler düşük dereceli malign epitelyal tümörlere göre daha kötü prognozludur. Diğer kötü prognostik faktörler lenf nodu metastazı, ileri klinik evre, minör tükürük bezi tümörleri, cerrahi sınır pozitifliği, fasiyal sinir paralizi ve ağrıdır[51].

Mukoepidermoid Karsinom

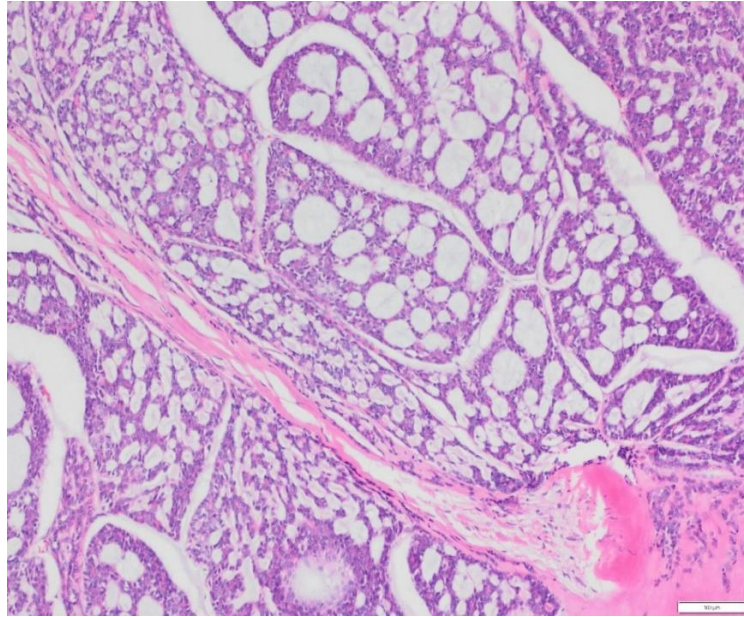
En sık görülen malign tükürük bezi tümürüdür[32, 51, 52]. En sık 50 yaşlarında ve kadınlarda daha sık görülür. Büyük kısmı majör tükürük bezlerini tutar. Pediatrik popülasyonda en sık görülen tükürük bezi karsinomudur[53-55]. Tümör diferansiasyonuna göre düşük, orta ve yüksek dereceli olarak sınıflandırılır. Düşük dereceli tümörler daha iyi diferansiye tümörler olup müsinöz materyal içeren geniş kistik alanlar içerirler. Yüksek dereceli tümörler ise daha az diferansiye olup

epidermoid hücre hakimiyeti gösterirler[56]. Yüksek dereceli tümörlerde atipik mitoz siktir ve perinöral invazyon, lenf nodu metastazı potansiyeli yüksektir. Yüksek dereceli mukoepidermoid karsinom skuamöz hücreli karsinomdan özel boyalarla saptanan müsin ile ayırt edilir. Yüksek dereceli tümörlerde prognoz daha kötüdür[57].

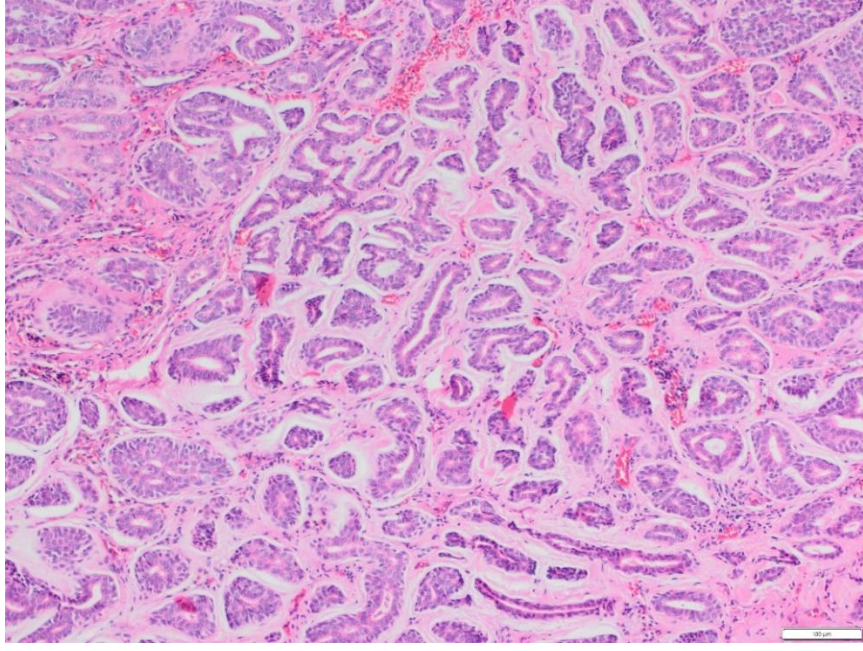
Adenoid Kistik Karsinom

İkinci sıklıkta görülen malign tükürük bezi tümörüdür. Submandibuler, sublingual ve minör tükürük bezlerinde en sık görülen malign tükürük bezi tümörüdür[32, 51, 52]. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür. En sık 50-60 yaşlarında görülür[58].

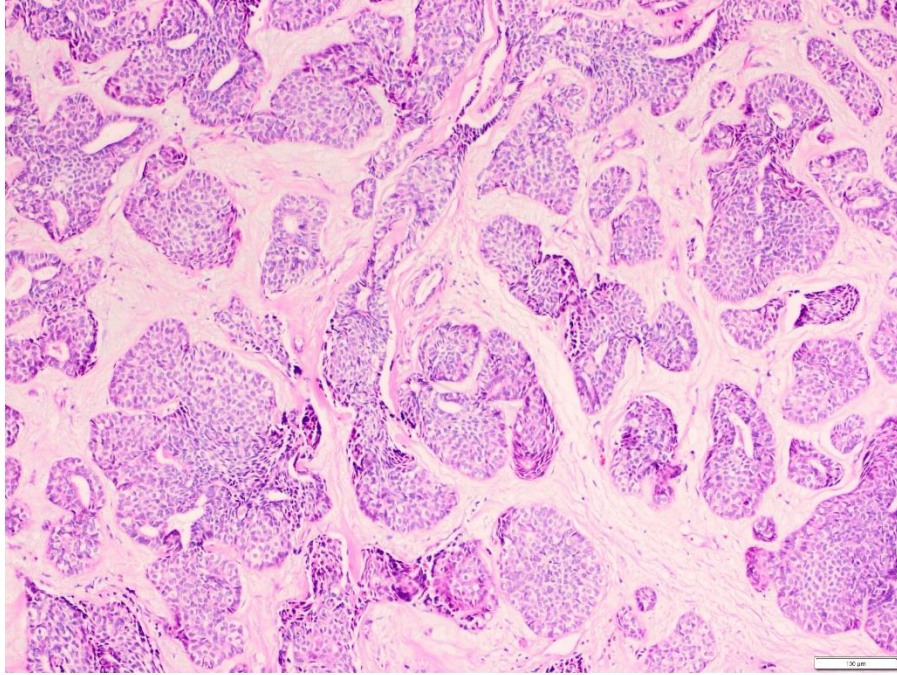
Histopatolojik olarak 3 alt gruba ayrılır. En sık kribriform tipi görülür. İsviçre peynirinin yapısına benzetilen kribriform tip %44 oranında görülür ve prognozu orta derecededir. Tubuler tip %35 oranında görülür ve en iyi prognoza sahiptir. Solid tip ise %21 oranında görülür ve en kötü prognoza sahiptir[58].



Şekil 2.4. Adenoid kistik karsinom kribriform alt tipX100



Şekil 2.5. Adenoid kistik karsinom tubuler alt tipX100



Şekil 2.6. Adenoid kistik karsinom solid alt tip X100

Adenoid kistik karsinomlar sinsi gidişleri ile bilinen ve çok uzun yıllar takip gerektiren tümörlerdir. Yüksek perinöral invazyon potansiyeli(%80) nedeni ile yandaş sınırlardan cerrahi esnasında donuk kesit patolojik sınır çalışması yapılmalı ve

mümkün olduğunca sinir trasesi boyunca negatif cerrahi sınır elde edilmeye çalışılmalıdır[59]. Lokal nüks olasılığını azaltmak için cerrahiden sonra olguların çoğunda lokal adjuvan radyoterapi endikasyonu bulunmaktadır. Lenfatik metastaz olasılığı düşük olduğu için klinik N(+) hastalar dışında elektif boyun diseksiyonu ve boyundaki lenf bezlerine yönelik geniş alan elektif radyoterapi endikasyonu bulunmamaktadır. Uzak metastazlar ilk tanıdan 20 yıl sonra bile görülebilmekte olduğundan hastalığa özgü sağkalım ilk tedaviden 20 yıl sonra bile azalmaya devam etmektedir[60, 61].

Asinik Hücreli Karsinom

En sık parotiste görülür. En sık 40'lı yaşlarda kadınlarda daha sık görülür. %3 oranında bilateral görülebilir. Solid, mikrokistik, papiller ve foliküler olmak üzere 4 alt tipi vardır. Düşük dereceli tükürük bezi maligniteleri arasında yer alır[62].

Karsinoma Ex Pleomorfik Adenoma

Daha önceden var olan pleomorfik adenom zemininde gelişen malign tümörlerdir. En sık parotiste görülür[63]. Klasik olarak uzun süredir olan kitlenin aniden aylar içinde hızlı büyümeye başlar ve fasiyal paralizi görülür. Özelliği malign komponentinin sadece epitelyal kaynaklı olmasıdır[64].

Karsinosarkom(Malign Mikst Tümör)

Çok ender görülen ve başlangıçtan itibaren malign özellikler taşıyan de novo malign mikst tümör tipidir. Hastaların üçte ikisi parotiste görülür. Hem mezenkimal hem epitelyal komponentlerinde malignite içermesi nedeni ile karsinosarkom olarak isimlendirilir[65].

Metastaz Yapan Pleomorfik Adenom

Histolojik olarak benign pleomorfik adenom özelliklerini taşıyan ancak metastaz yapması ile malignite tanısı alan tümörlerdir. Primer tümör ve metastaz

arasında 1.5-55 yıl arası süre olabilir. Metastazlar %50 kemikte, %30 akciğerde, %30 lenf bezlerinde görülür[66].

Adenokarsinoma Nos

Özel boyamalarla daha spesifik sınıflandırmalardan birine alınamayan tükürük bezi adenokarsinomları adenokarsinoma NOS(Not Otherwise Specified- başka şekilde sınıflandırılmayan) olarak adlandırılır. Farklılaşmış tiplerde tükürük bezi yapısı korunmakla birlikte yüksek dereceli tiplerde bu yapı gözlenmez. Adenokarsinom NOS tanısı alan bir hastada bu tümörün primer tükürük bezi tümörü mü, uzak organ tümörünün metastazı mı olduğunun saptanması için sistemik tarama yapılması gereklidir[67].

Pleomorfik Düşük Dereceli Adenokarsinom

Terminal kanal karsinomu ve lobuler karsinom olarak da isimlendirilir ve minör tükürük bezlerinde ikinci sıklıkta görülen malign tümörlerdir. En sık damakta görülür[68].

Tükürük Bezi Duktus Karsinomu

Boşaltıcı kanal rezerv hücrelerinden gelişen malign bir tümördür. Memenin yüksek dereceli intraduktal karsinomuna histolojik benzerliği nedeniyle bu isim verilmiştir. Erkeklerde dört kat daha sık görülür. Bu tümörlerin büyük çoğunluğu yüksek dereceli ve agresif tümörlerdir. 104 olguluk bir seride olguların %33'ünde lokal rekürrens, %46'sında uzak metastaz gözlenmiştir. Hastalığa özgü sağ kalım süresi ortalama 3 yıldır[69].

Berrak Hücreli Karsinom

En sık oral kavitede minör tükürük bezlerinden gelişen düşük dereceli, glukojenden zengin, müsin negatif tümörlerdir[70].

Skvamöz Hücreli Karsinom

Primer tükürük bezlerinden kaynaklanan skuamöz hücreli karsinom nadirdir. İntraparotidal lenf nodlarına cilt tümörleri kaynaklı metastaz daha sık görülür. Ayırıcı tanıda özel immünohistokimyasal yöntemlerle ayırt edilmesi gereken yüksek dereceli mukoepidermoid karsinom, komşuluk yoluyla tükürük bezi tutulumu yapabilecek cilt ve yanak mukozası tümörleri ve parotiste görüldüğünde parotis bezine metastaz yapan cilt tümörleri bulunur. Agresif karakterde tümörlerdir. Uzak metastaz yoksa genellikle fasiyal sinir feda edilerek yapılan radikal parotidektomiye ek olarak boyun diseksiyonu ve adjuvan radyoterapi yapılması gereklidir[71, 72].

Hematolenfoid Tümörler

Lenfoma

Majör tükürük bezi lenfomaları ektranodal lenfomaların yaklaşık %5'ini, tükürük bezi tümörlerinin %2'sini oluşturur. Tükürük bezi lenfomaları çoğunlukla B hücrelerinden kaynaklanırlar ve parotiste görülürler. 50-70 yaş arasında görülür. Tükürük bezi lenfoması tanısı konduğunda diğer lenfomalar gibi sistemik vücut taraması yapılmalıdır. Sjögren sendromu olan hastalarda tükürük bezi lenfoması gelişme olasılığı normal popülasyona göre 44 kat daha fazla olup, prognozu da bu hastalıklarla ilişkili olmayan tiplere göre daha kötüdür. Buna karşit olarak tükürük bezinden kaynaklanan ve düşük dereceli mukoza ilişkili lenfomalardan(MALT) ayırt edilemeyen tükürük bezi MALT lenfomalar ise daha yavaş gidişli ve iyi prognozludurlar[73].

Sekonder(Metastatik) Tümörler

Tükürük bezi metastazlarının çoğu yüz cildi kulak ve saçlı deriden kaynaklanan karsinom ve melanomların lenfatik metastazlarıdır. Daha ender olmakla birlikte akciğer, meme, böbrek, prostat ve tiroid kanserlerinin parotise hematojen yolla metastaz yapma potansiyeli de bulunmaktadır[74, 75].

2.4. Malign Tükürük Bezi Tümörlerinde Evreleme

Majör tükürük bezi malign tümörlerinin evrenmesinde *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*'in önerdiği evreleme sistemi kabul görmüş olup, 2017 yılında güncellenmiştir (Tablo 2,3,4,5)[25]. Minör tükürük bezleri malign tümörleri için geliştirilmiş bir evreleme sistemi olmayıp genellikle köken aldıkları bölgenin kanserleri için kullanılan evreleme sistemi kullanılır.

Tablo 2.2. Tükürük bezi tümörleri için T sınıflaması.

Primer Tümör(T)

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Ekstraparenkimal uzanımı* olmayan en büyük boyutu 2 cm ve altında olan tümör
T2	Ekstraparenkimal uzanımı* olmayan en büyük boyutu 2 cm üstünde, 4 cm altında tümör
T3	Ekstraparenkimal uzanımı* olan ve/veya boyutu 4 cm'den büyük tümör
T4	T4a: Orta derecede ileri hastalık Cildi, mandibulayı, dış kulak kanalını ve/veya fasiyal siniri invaze etmiş tümör T4b: Çok ileri hastalık Kafa tabanı ve/veya pterigoid çıkıntıları ve/veya karotid arteri invaze eden tümör

*Ekstraparenkimal uzanım yumuşak doku invazyonunun klinik ya da makroskopik kanıtıdır. Tek başına mikroskopik kanıt varlığı sınıflandırmadaki ekstraparenkimal uzanıma dahil değildir.

Tablo 2.3. Tükürük bezi tümörleri için N sınıflaması.**Bölgesel lenf nodları(N)**

	Klinik N (cN)
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral en büyük boyutu 3 cm ve altında tek bir tane lenf nodu; ektranodal uzanım yok
N2	N2a: İpsilateral en büyük boyutu 3 cm'den büyük, 6 cm'den küçük tek bir lenf nodu metastazı; ektranodal uzanım yok N2b: İpsilateral en büyük boyutu 6 cm'den küçük multiple lenf nodu metastazı; ektranodal uzanım yok N2c: Bilateral ya da kontralateral en büyük boyutu 6 cm'den küçük lenf nodu metastazı; ektranodal uzanım yok
N3	N3a: En büyük boyutu 6 cm'den büyük lenf nodu metastazı; ektranodal uzanım yok N3b: Klinik olarak aşikar ektranodal uzanım varlığı olan lenf nodu metastazı
	Patolojik N (pN)
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral en büyük boyutu 3 cm ve altında tek bir tane lenf nodu; ektranodal uzanım yok
N2	N2a: İpsilateral 3 cm ya da daha küçük tek bir tane lenf nodu; ektranodal uzanım var İpsilateral en büyük boyutu 3 cm'den büyük, 6 cm'den küçük tek bir lenf nodu metastazı; ektranodal uzanım yok N2b: İpsilateral en büyük boyutu 6 cm'den küçük multiple lenf nodu metastazı; ektranodal uzanım yok N2c: Bilateral ya da kontralateral en büyük boyutu 6 cm'den küçük lenf nodu metastazı; ektranodal uzanım yok
N3	N3a: En büyük boyutu 6 cm'den büyük lenf nodu metastazı; ektranodal uzanım yok N3b: İpsilateral en büyük boyutu 3 cm'den büyük tek bir lenf nodu; ektranodal uzanım var İpsilateral, kontralateral ya da bilateral multiple lenf nodu metastazı; ektranodal uzanım var Kontralateral tek bir tane herhangi bir boyutta lenf nodu metastazı; ektranodal uzanım var

Tablo 2.4. Tükürük bezi tümörleri için M sınıflaması.**Uzak Metastaz (M)**

cM0	Uzak metastaz yok
cM1	Uzak metastaz var
pM1	Uzak metastaz, mikroskopik olarak doğrulanmış

Tablo 2.5. Tükürük bezi tümörleri için prognostik evre grupları.

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T0-T3	N1	M0
IVA	T4a	N0-N1	M0
	T0-T4a	N2	M0
IVB	T herhangi biri	N3	M0
	T4b	N herhangi biri	M0
IVC	T herhangi biri	N herhangi biri	M1

2.5. Prognostik Faktörler

Genel olarak tükürük bezi malignitelerinde hastalıksız sağkalımın %47 -%74 olduğu bilinmektedir[52, 76-81]. Bir çok küçük hasta gruplu çalışmada klinik, histolojik ve moleküler farklılıkların prognoz ve sağkalım üzerindeki etkilerini çalışmışlardır.

2.5.1. Klinik Farklılıklar

İleri T evresi, ekstraplanduler yayılım uzak metastaz ve kötü klinik seyirle ilişkilidir[80, 82]. Primer tümörün yerleşimi de klinik seyirle ilişkilendirilmiştir. Özellikle submandibuler ve sublingual bez malignitelerinin parotis bezi malign tümörlerine göre daha fazla uzak metastaz ve kötü klinik gidişle ilişkilidir[30, 83-85].

Erkek ve ileri yaşın da(>50Y) uzak metastaz ve agresif seyirle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [80, 85, 86].

Hastalığın prezente olduğu klinik semptomun da prognostik değeri mevcuttur. Özellikle fasiyal paralizi ve ağrı kötü prognozla ilişkilidir[80, 87].

2.5.2. Histolojik Farklılıklar

Genel olarak tükürük bezi maligniteleri histolojik olarak iyi ve kötü prognozlu olarak iki alt gruba ayrılır.

Örneğin low-grade asinik hücreli karsinom, low-grade MEK, polimorfoz adenokarsinom ve bazal hücreli adenokarsinom daha iyi lokorejyoner kontrol ve hastaliksız sağkalım sonuçları göstermektedir.

High-grade MEK, undiferansiye karsinom, skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinoma NOS ve tükürük bezi duktus karsinomu kötü prognoz ve yüksek nodal metastaz ile ilişkilidir[30, 88].

2.5.3. Moleküler Markerlar

Tükürük bezi tümörlerindeki son eğilim, tanımlama, teşhis ve bazen de prognoz için tümör tiplerine özgü moleküler belirteçlere güvenilmesi yönündedir[89].

En fazla çalışılan belirteçler Ki-67 ve nükleer antijendir. Bu iki belirtecin de mukoepidermoid karsinom ve adenoid kistik karsinomda yüksek tümöral grade ve kısa hastaliksız sağkalım ile ilişki olduğu görülmüştür[45, 90-93].

MEK için spesifik bir translokasyon olan ve %70 oranında görülen t(11;19) MECT1 ve NAML1 genlerini birleştirir. Bazı çalışmalarda bu translokasyonun daha iyi diferansiyasyon ve iyi prognoz ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda bu etki görülemediği[94].

Bir diğer prognostik belirteç ise ErbB ailesinden tirozin kinaz reseptörüdür.

HER-2/neu şimdiki adıyla ERBB2, sıklıkla tükürük bezi karsinomlarının alt tiplerinde üretilir ve prognozla ilişkilidir[69, 93].

Bu onkogen aynı zamanda mukoepidermoid karsinomların üçte birinde overekspresyon olup kötü prognoz ile ilişkilidir[95, 96].

Prognostik çalışmalar özellikle tükürük bezi duktus karsinomları için ERBB2'yi kemoterapi için temel tedavi hedefi yapmaktadır.

Yapılan daha spesifik çalışmalarda AKK ve MEK için GLUT-1, PI3K, p-AKT, mitokondrial antijen ve anjigenik indeksin prognostik özellikleri çalışılmıştır[5, 6, 97].

Bazı çalışmalarda Myb ve B-katenin aşırı üretimi olan adenoid kistik karsinom hastalarında uzak metastaz olduğunu bulmuşlar[98].

2.6. Tedavi

Tükürük bezleri tümörlerinin tedavisinde üç tedavi modalitesi bulunmaktadır: cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi. Tedavideki ilk ve en önemli modalite cerrahidir[99].

2.6.1. Cerrahi Tedavi

Tükürük bezi tümörlerinin %80'inin parotis bezinde geliştiği göz önüne alınırsa cerrahinin parotis ve fasiyal sinir cerrahisi niteliği taşıdığı söylenebilir.

Tükürük bezi benign tümörleri için önerilen tedavi tümörün etrafında mümkün olduğunca sağlıklı bir tükürük bezi dokusu ile birlikte tam olarak çıkarılmasıdır. Tercih edilen tedavi parotisin yüzeysel lobunda yerleşen tümörler için fasiyal sinir tanınıp korunarak parsiyel/süperfisiyal parotidektomi, derin lobunda yerleşen tümörler için total parotidektomi, submandibuler bezde yerleşen tümörlerde ise submandibuler gland eksizyonu, minör tükürük bezi tümörlerinde ise tümörün güvenli cerrahi sınır bırakılarak eksizyon yapılmasıdır.

Tükürük bezi malign tümörlerinde cerrahinin temel amacı tümörün tam rezeksiyonunun sağlanması ve gereksiz morbidite yaratılmamasıdır. T1/T2 malign parotis tümörlerinde yapılacak minimum cerrahi süperfisiyal parotidektomidir. Bu tümörler için total parotidektominin tümör kontrolü açısından ek katkı sağlayıp sağlamadığı netleşmemiştir. Büyük tümörler ve derin lob tümörlerinde ise total parotidektomi yapılması tümör kontrolü açısından gereklidir. Parotis bezi sınırları dışına taşan tümörlerde tutulum olan bölgeleri kapsayacak şekilde cilt, yumuşak doku, masseter, infratemporal fossa diseksiyonu ve temporal kemik rezeksiyonlarını içeren genişletilmiş parotidektomilerin yapılması gereklidir. Fasiyal sinir tutulumu olmadığı durumlarda fasiyal sinirin feda edilmesi(radikal parotidektomi) tümör kontrolü açısından avantaj sağlamamaktadır. Fasiyal sinir tutulu olduğunda ise fasiyal sinir rezeke edilmelidir[100, 101].

Submandibuler ve sublingual tümörlerine yaklaşım total eksizyondur. Agresif olmayan, bölgesel lenf nodu tutulumu olmayan tümörlerde gland/kitle rezeksiyonları yeterli olurken, agresif olanlarda daha geniş eksizyonlar ve boyun diseksiyonları

eklenebilir . Parotis yerleşimli tümörler için total/radikal parotidektomi tercih edilmelidir. Minör tükürük bezlerinden köken alan erken evre malign tümörler için geniş eksizyon yeterli iken, ileri evre tümörlerde genellikle marjinal/segmenter mandibulektomi veya parsiyel maksillektomi yapılması gereklidir. Sinonasal malign minör tükürük bezi tümörleri çoğunlukla yüksek dereceli olmaları nedeniyle parsiyel/total maksillektomi ve trigeminal sinirin ilgili dalının rezeksiyonunu gerektirir.

Malign tükürük bezi tümörlerinde boyunda metastaz varlığında boyun diseksiyonu endikasyonu bulunmaktadır. N0 boyun için profilaktik boyun diseksiyonu skuamöz hücreli karsinom, yüksek dereceli MEK ve T3/T4 tümörlerde önerilmektedir[82, 102]. Boyun diseksiyonu minimum seviye 1-2-3 bölgelerini içermelidir. Diseksiyonun tipi metastazın boyutu ve özelliğine göre belirlenmelidir[103-106].

2.6.2. Radyoterapi

Yüksek derece, rekürren karsinomlarda, pozitif cerrahi sınırlar varlığı, bölgesel lenf nodu metastazı olan tümörlerde, kas, kemik, cilt ya da sinir invazyonu veya ekstraparotid yayılımlar olduğunda, pleomorfik adenomda kapsül yırtılması durumunda, perinöral, perivasküler invazyon saptandığında, T1 ve T2 düşük grade tümör dışındaki tümörlerde, herhangi bir T3 karsinomda ve eksizyonun yeterli olduğundan şüphelenildiğinde radyoterapi adjuvan tedavi olarak uygulanmaktadır[104, 107-109].

Operabl olmayan tükürük bezi malign tümörlerinde gross tümör rezidüsü bırakılarak kitle küçültme cerrahisi yapılmasının hastalığın lokal, bölgesel kontrolüne katkısı bulunmadığından endikasyonu yoktur[105].

Radyoterapi veya kemoradyoterapi rezektabl olmayan tümörler ve uzak metastazı olan malign tümörlerde tek başına kullanılır. Adenoid kistik karsinomlar ise uzak metastaz varlığında da hastaların uzun süreli yaşam beklentisi bulunması nedeniyle bu kuralın dışında tutularak primer tümöre yönelik cerrahi tedavi planı yapılmalıdır[110-113].

2.6.3. Kemoterapi

Tükürük bezi tümörlerinin sayıca az oluşları, histolojik özelliklerinin çok fazla değişkenlik içermesi ve biyolojik davranışlarının farklı olması nedeniyle bu tümörlerde kematerapötik ilaçların etkinliğini ve rolünü açıklamak oldukça güçtür. Adjuvan kemoterapi rekürrensin önlenmesi amacıyla adjuvan radyoterapi gibi yeri yoktur. Buna bağlı uzak metastatik tümörlerin önlenmesi amacıyla da kemoterapinin yeri yoktur. Kemoterapi unrezektabl ve inoperabl tümörlerde semptomatik palyasyon amaçlı geçmişte kullanılmıştır. Günümüzde radyoterapiye ek radyosensitif özellikleri ile paklitaksel ve karboplatin ile çalışmalar yapılmıştır. Faz 3 çalışmalar ile sisplatin sonuçları değerlendirilmiştir. Henüz prospektif çalışmalar ile etkinliği kanıtlanmış ajanlar saptanamamıştır. Çeşitli ajanlara yönelik klinik araştırmalar halen devam etmektedir[114-116].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 2000-2015 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği'nde ve Tıbbi patoloji Anabilim Dalında Baş ve boyunda AKK tanısı alan hastalar dahil edildi. Hastalara ait ameliyat notları, epikrizler, takip notları, patoloji raporları hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ve kliniğin arşivinden edinilerek incelendi. Hastalar arasında takibi olmayan, klinik bilgilerine ulaşılmayan, başka merkezlerden patoloji konsültasyonu ile gelen hastalar, patoloji bölümünde preparatları bulunmayan ve preparatlarda boyama yapılamayacak kadar az hücresi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Olgular tanılarına göre ayrıldı ve gruplar yaş, cinsiyet, tümörün lokalizasyonu, TNM evresi (AJCC 2017), uygulanan cerrahi, histopatolojik tanı, tümör derecelendirmesi, perinöral invazyon, adjuvan tedavi gerekliliği, nüks ya da metastaz gelişimleri ve sağ kalım açısından değerlendirildi.

Çalışmaya uygun olan 42 adenoid kistik karsinom tanılı dahil edildi. Hastalarımızın yaş, cinsiyet, hastalığın yerleşimi, hastalığın TNM evresi, tedavi sonrası takip süresi, nüks ve sağkalım bilgileri hastane bilgi sisteminden öğrenildi. Hastaların patoloji preparatları Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında bulundu.

Histomorfolojik analiz Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan vakalara ait Hematoksilen-Eozin boyalı preparatların retrospektif olarak patolog tarafından ışık mikroskobundan gözden geçirilmesiyle yapıldı.

İmmünohistokimyasal değerlendirmede GLUT-1 hücrelerdeki membranöz boyanma yoğunluğuna ve dağılımına göre histomorfolojik analizi yapan aynı patolog tarafından derecelendirildi. Bu iki değer çarpılarak bir GLUT-1 skoru elde edildi.

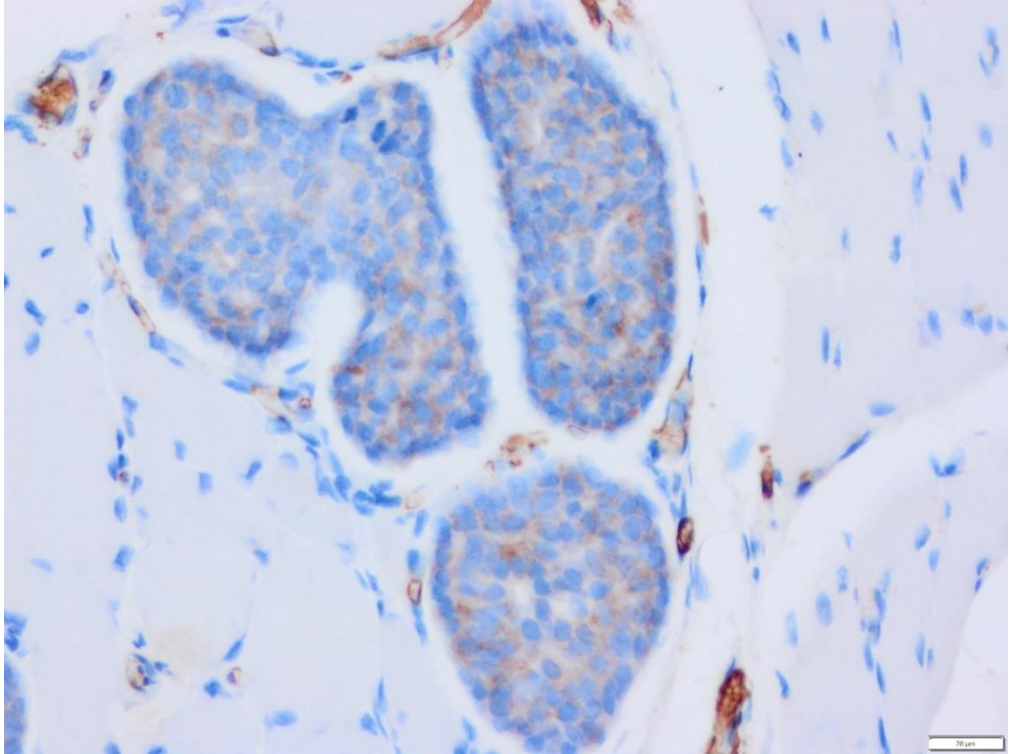
Membranöz boyanma yoğunluğuna göre 0, 1, 2 ve 3 olarak derecelendirildi.

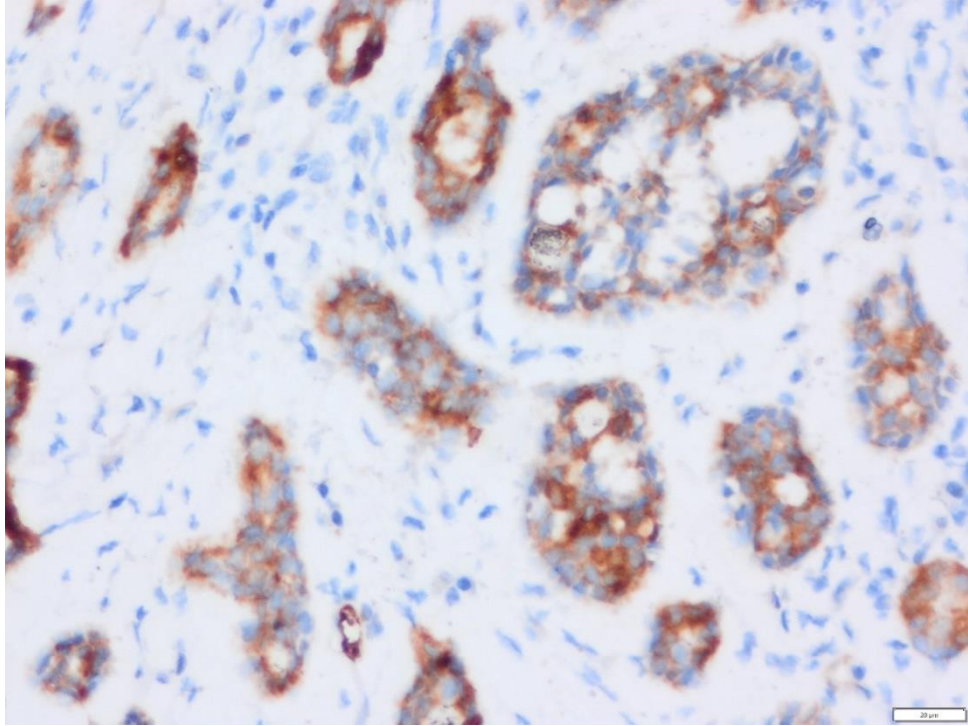
Boyanma yaygınlık değerlendirilmesinde %1'in üzerindeki boyanma pozitif kabul edildi buna göre: %0:0, %1-25: 1, %26-75: 2, >%76:3 olarak derecelendirildi.

Tablo 3.1. GLUT-1 değerlendirmesi

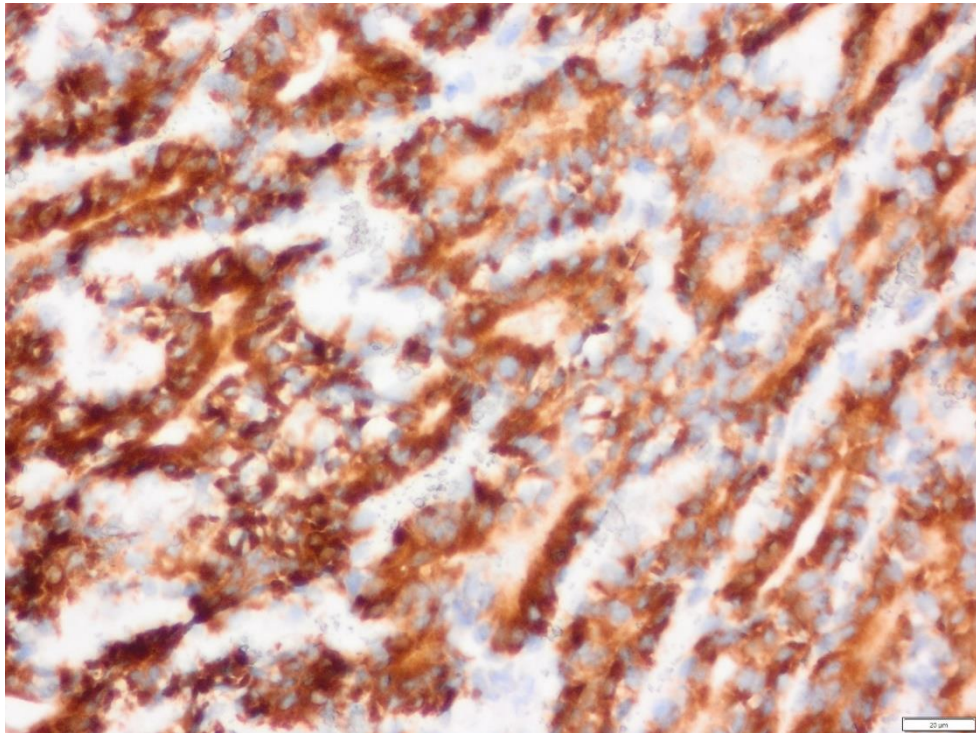
GLUT-1 yoğunluk	GLUT-1 yaygınlık	GLUT-1 skor
0	% 0--- 0	GLUT-1 yoğunluk X GLUT-1 yaygınlık
1	%1-25 --- 1	
2	%26-75--- 2	
3	%76-100- 3	

GLUT-1 değerlendirmesi sonrasında GLUT-1 yoğunluk, yaygınlık ve skor ayrı ayrı hasta yaşı, hastalığın yerleşimi, cerrahi sınır, perinöral invazyon, histopatolojik alt tip, TNM evresi, nüks ve mortalite açısından istatistiksel analizi yapıldı.

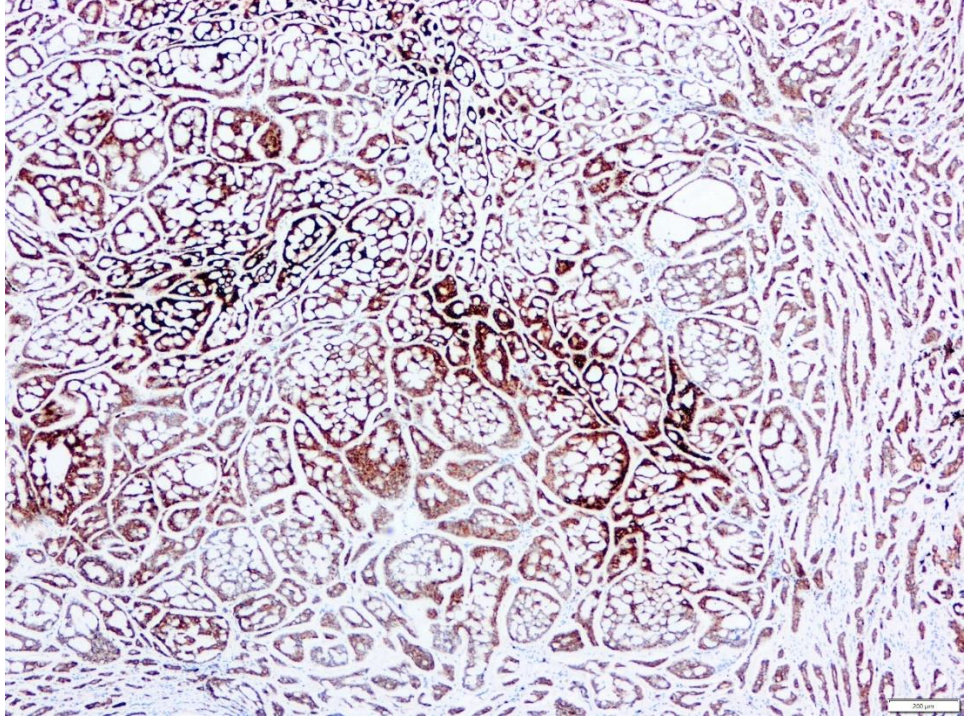
**şekil 3.1.** GLUT-1 yoğunluğun mikroskobik görüntüsü(1 +-X40)



Şekil 3.2. GLUT-1 yoğunluğun mikroskopik görüntüsü(2 +--X40)



Şekil 3.3. GLUT-1 yoğunluğun mikroskopik görüntüsü(3 +--X40)



Şekil 3.4. GLUT-1 skorunun mikroskopik görüntüsü(3x3=9 +---X4)

3.1. Etik Kurul İzni

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun GO 21/819 numaralı kararıyla gerçekleştirilmiştir.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 21.0 ile yapılmıştır ve %95 güven düzeyinde çalışılmıştır.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun belirlenmesi için basıklık ve çarpıklık katsayıları incelenmiştir. Ölçeklerden elde edilen basıklık ve çarpıklık değerlerinin +3 ile -3 arasında olması normal dağılım için yeterli görülmektedir.

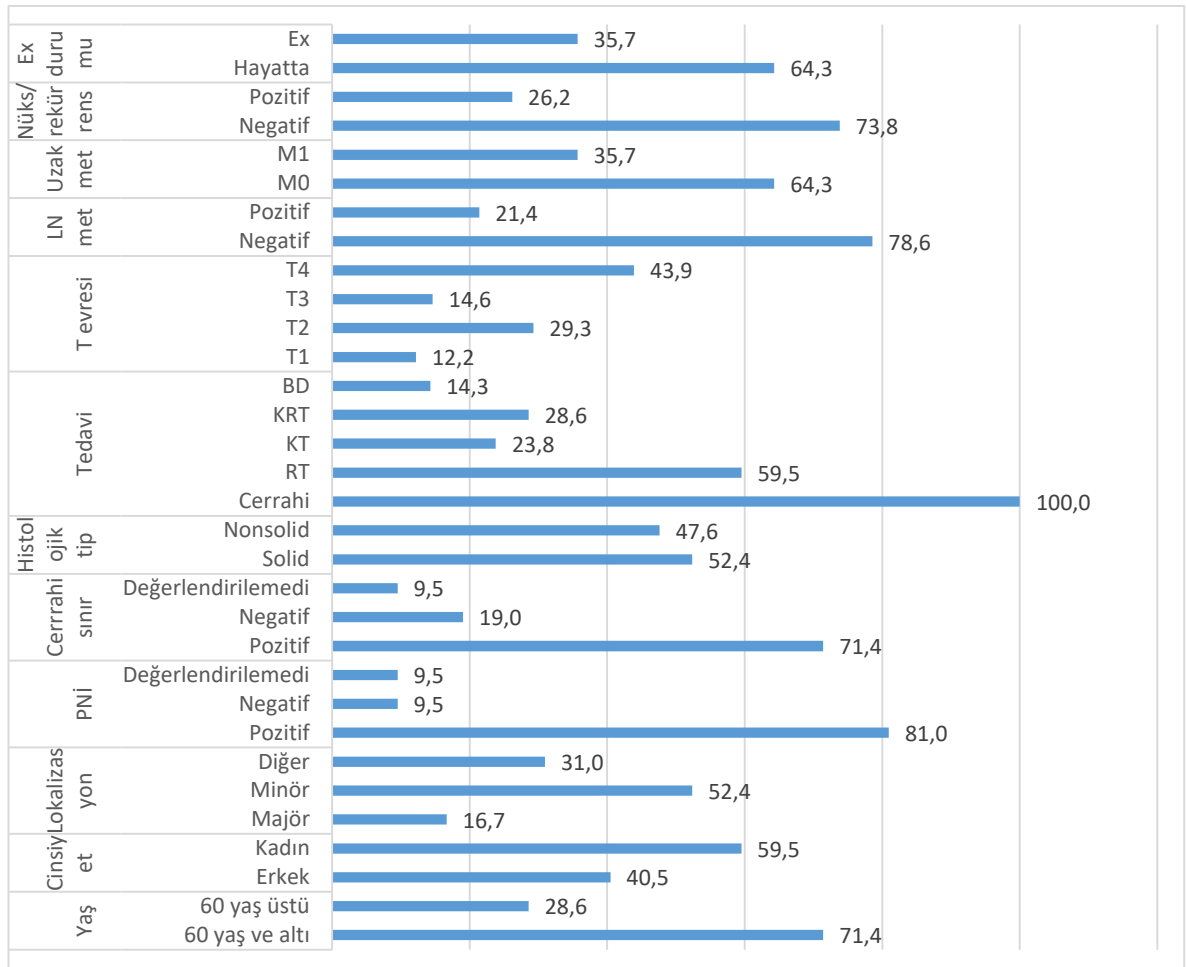
Değerler incelendiğinde her bir puanın basıklık ve çarpıklık katsayılarının -3 ile +3 arasında olduğu görülmektedir. Bu sonuca göre GLUT1 Yoğunluk, Yaygınlık ve Skorun 2 grulu değişkenlere göre farklılık gösterme durumunun analiz edilmesi için t testi; 3 ve daha fazla grulu değişkenlere göre farklılık gösterme durumu ANOVA testi kullanılmıştır. Histolojik tip ile kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare testi ile analiz edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 42 hasta dahil edildi. 60 yaş ve altında tanı alan hastaların oranı %71,4, kadın hastaların oranı %59,5, minör tükürük bezi lokalizasyon oranı %52,4, PNI pozitiflik oranı %81, cerrahi sınırdaki pozitiflik oranı %71,4, solid histolojik alt tip oranı %52,4, tanı anında T4 evresinde olan hasta oranı %43,9, lenf nodu metastazı pozitif olan hastaların oranı %21,4, uzak metastaz saptanan hasta oranı %35,7, nüks/rekürrens saptanan hasta oranı %26,2, saptanan ex oranı %35,7 olarak saptanmıştır. Takip süresi ortalaması 57,76±50,01 aydır.

Tablo 4.1. Değişkenlerin Dağılımı

		n (%)
Yaş	60 yaş ve altı	30(%71,4)
	60 yaş üstü	12(%28,6)
Cinsiyet	Erkek	17(%40,5)
	Kadın	25(%59,5)
Lokalizasyon	Majör	7(%16,7)
	Minör	22(%52,4)
	Diğer	13(%31)
PNI	Pozitif	34(%81)
	Negatif	4(%9,5)
	Değerlendirilemedi	4(%9,5)
Cerrahi sınır	Pozitif	30(%71,4)
	Negatif	8(%19)
	Değerlendirilemedi	4(%9,5)
Histolojik alt tip	Solid	22(%52,4)
	Nonsolid	20(%47,6)
Tedavi	Cerrahi	42(%100)
	RT	25(%59,5)
	KT	10(%23,8)
	KRT	12(%28,6)
	BD	6(%14,3)
T evresi	T1	5(%12,2)
	T2	12(%29,3)
	T3	6(%14,6)
	T4	18(%43,9)
Lenf Nodu met.	Negatif	33(%78,6)
	Pozitif	9(%21,4)
Uzak met.	M0	27(%64,3)
	M1	15(%35,7)
Nüks/rekürrens	Negatif	31(%73,8)
	Pozitif	11(%26,2)
Ex durumu	Hayatta	27(%64,3)
	Ex	15(%35,7)



Şekil 4.1. Değişkenlerin Dağılımı

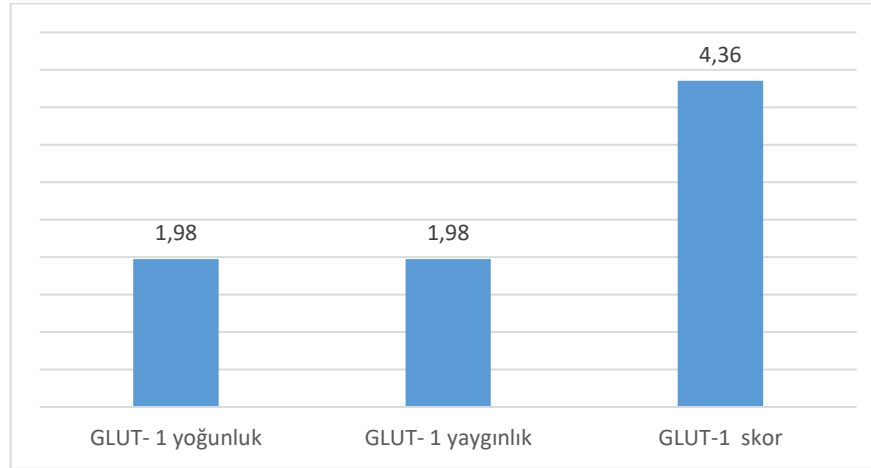
Tablo 4.2. Takip Süresi Dağılımı

	Min - maks	Ort±ss
Takip süresi	8 - 204	57,76±50,01

Tablo 4.3. GLUT-1 Parametrelerinin Ortalama Değerleri

	Min - maks	Ort±ss	Çarpıklık	Basıklık
GLUT-1 yoğunluk	0-3	1,98±0,92	-,536	-,543
GLUT-1 yaygınlık	0-3	1,98±0,90	-,591	-,295
GLUT-1 skor	0-9	4,36±2,75	,214	-,941

GLUT-1 yoğunluk ortalaması $1,98 \pm 0,92$; GLUT-1 yaygınlık ortalaması $1,98 \pm 0,90$; GLUT-1 skor ortalaması $4,36 \pm 2,75$ 'tir. Değişkenlerden elde edilen çarpıklık ve basıklık değerleri +3 ile -3 arasında olduğundan normallik sağlanmış olup analizlerimizde parametrik olan test teknikleri kullanılmıştır.



Şekil 4.2. GLUT-1 parametrelerinin ortalama değerleri

Tablo 4.4. Histolojik alt tip ile değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi

		Histolojik alt tip		Test istatistiği	p
		Solid n (%)	Nonsolid n (%)		
Yaş	60 yaş ve altı	14(%46,7)	16(%53,3)	,690	,406
	60 yaş üstü	8(%66,7)	4(%33,3)		
PNI	Pozitif	20(%58,8)	14(%41,2)	4,779	,117
	Negatif	0(%0)	4(%100)		
	Değerlendirilemedi	2(%50)	2(%50)		
Cerrahi sınır	Pozitif	16(%53,3)	14(%46,7)	1,489	,552
	Negatif	3(%37,5)	5(%62,5)		
	Değerlendirilemedi	3(%75)	1(%25)		
T evresi	T1	0(%0)	5(%100)	6,812	,078
	T2	8(%66,7)	4(%33,3)		
	T3	4(%66,7)	2(%33,3)		
	T4	9(%50)	9(%50)		
LN met.	Negatif	16(%48,5)	17(%51,5)	,937 ^a	,279
	Pozitif	6(%66,7)	3(%33,3)		
Uzak met.	M0	11(%40,7)	16(%59,3)	2,904	,088
	M1	11(%73,3)	4(%26,7)		
Nüks/rekürrens	Negatif	14(%45,2)	17(%54,8)	1,492	,222
	Pozitif	8(%72,7)	3(%27,3)		
Ex durumu	Hayatta	9(%33,3)	18(%66,7)	8,962	,003*
	Ex	13(%86,7)	2(%13,3)		

*p<0,05; Ki-kare testi

Histolojik alt tip ile yaş, PNI, cerrahi sınır, T evresi, Lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve nüks/rekürrens arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Histolojik alt tip ile ex durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$).

Ex olan hastaların %86,7'si solid alt tip iken, hayatta olan hastaların %66,7'si non solid alt tip olarak bulunmuştur.

Tablo 4.5. GLUT-1 Yoğunluk, Yaygınlık ve Skorun Değişkenler Açısından İncelenmesi

		GLUT-1 yoğunluk			GLUT-1 yaygınlık			GLUT-1 skor		
		Ort±ss	Test istatistiği	p	Ort±ss	Test istatistiği	p	Ort±ss	Test istatistiği	p
Yaş	60 yaş ve altı	2,07±0,87	1,004	,321	1,97±0,81	-,107	,915	4,4±2,77	,158	,875
	60 yaş üstü	1,75±1,06			2±1,13			4,25±2,8		
Lokalizasyon	Majör	1,86±0,9	,705	,500	1,71±1,11	,376	,689	3,86±2,97	,956	,393
	Minör	1,86±0,89			2±0,82			4±2,39		
	Diğer	2,23±1,01			2,08±0,95			5,23±3,19		
PNİ	Pozitif	2,06±0,85	1,401	,259	2,03±0,76	1,603	,214	4,41±2,5	1,989	,151
	Negatif	1,25±0,96			1,25±1,26			2,25±2,63		
	Değerlendirilemedi	2±1,41			2,25±1,5			6±4,24		
Cerrahi sınır	Pozitif	2,03±0,85	,288	,751	2,13±0,78	2,139	,131	4,63±2,57	,529	,593
	Negatif	1,75±1,04			1,75±1,04			3,75±3,06		
	Değerlendirilemedi	2±1,41			1,25±1,26			3,5±3,87		
Histolojik alt tip	Solid	2,09±0,97	,841	,405	1,82±0,91	-1,204	,236	4,32±2,78	-,095	,925
	Nonsolid	1,85±0,88			2,15±0,88			4,4±2,78		
T evresi	T1	2,2±0,84	,160	,922	2,6±0,89	1,617	,202	5,8±3,27	,682	,569
	T2	2±0,74			2,08±0,51			4,25±2,18		
	T3	1,83±1,17			1,5±1,05			3,5±2,81		
	T4	2,06±0,94			2±0,91			4,56±2,87		
LN met.	Negatif	2±0,9	,316	,753	2,15±0,83	2,589	,013*	4,7±2,66	1,561	,126
	Pozitif	1,89±1,05			1,33±0,87			3,11±2,85		
Uzak met.	M0	1,89±0,93	-,819	,418	2,04±0,9	,585	,562	4,33±2,8	-,074	,941
	M1	2,13±0,92			1,87±0,92			4,4±2,75		
Nüks/rekürrens	Negatif	1,9±0,98	-,857	,397	1,97±0,95	-,101	,920	4,23±2,77	-,515	,609
	Pozitif	2,18±0,75			2±0,77			4,73±2,8		
Ex durumu	Hayatta	1,96±0,94	-,123	,903	2,22±0,85	2,539	,015*	4,85±2,77	1,594	,119
	Ex	2±0,93			1,53±0,83			3,47±2,56		

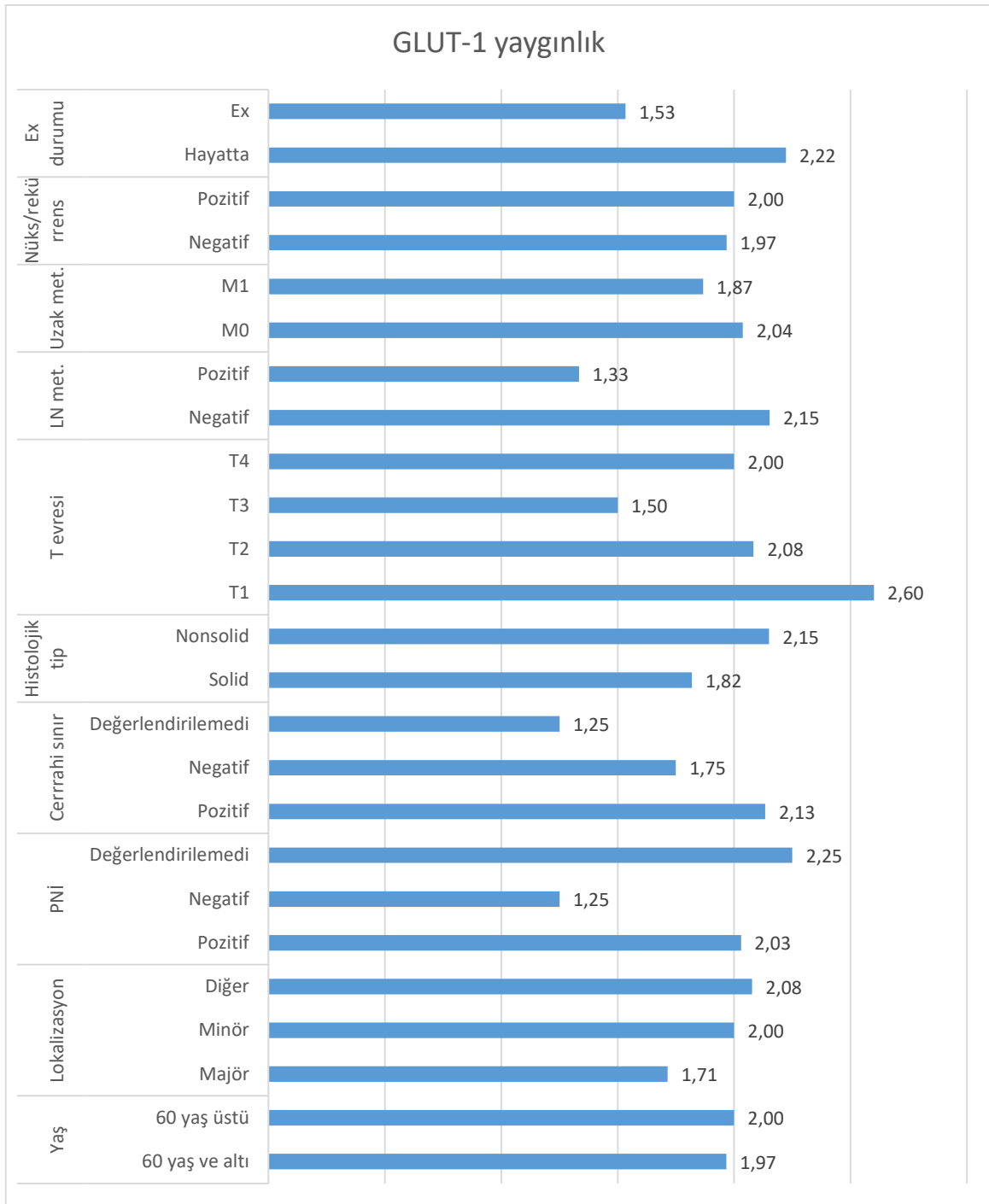
*p<0,05; 2 grup t testi; 3 ve daha fazla grup ANOVA testi

GLUT-1 yoğunluk; yaşa, lokalizasyona, PNI, cerrahi sınıra, histolojik tipe, T evresine, lenf nodu metastazına, uzak metastaza, nüks/rekürrense ve ex durumuna göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

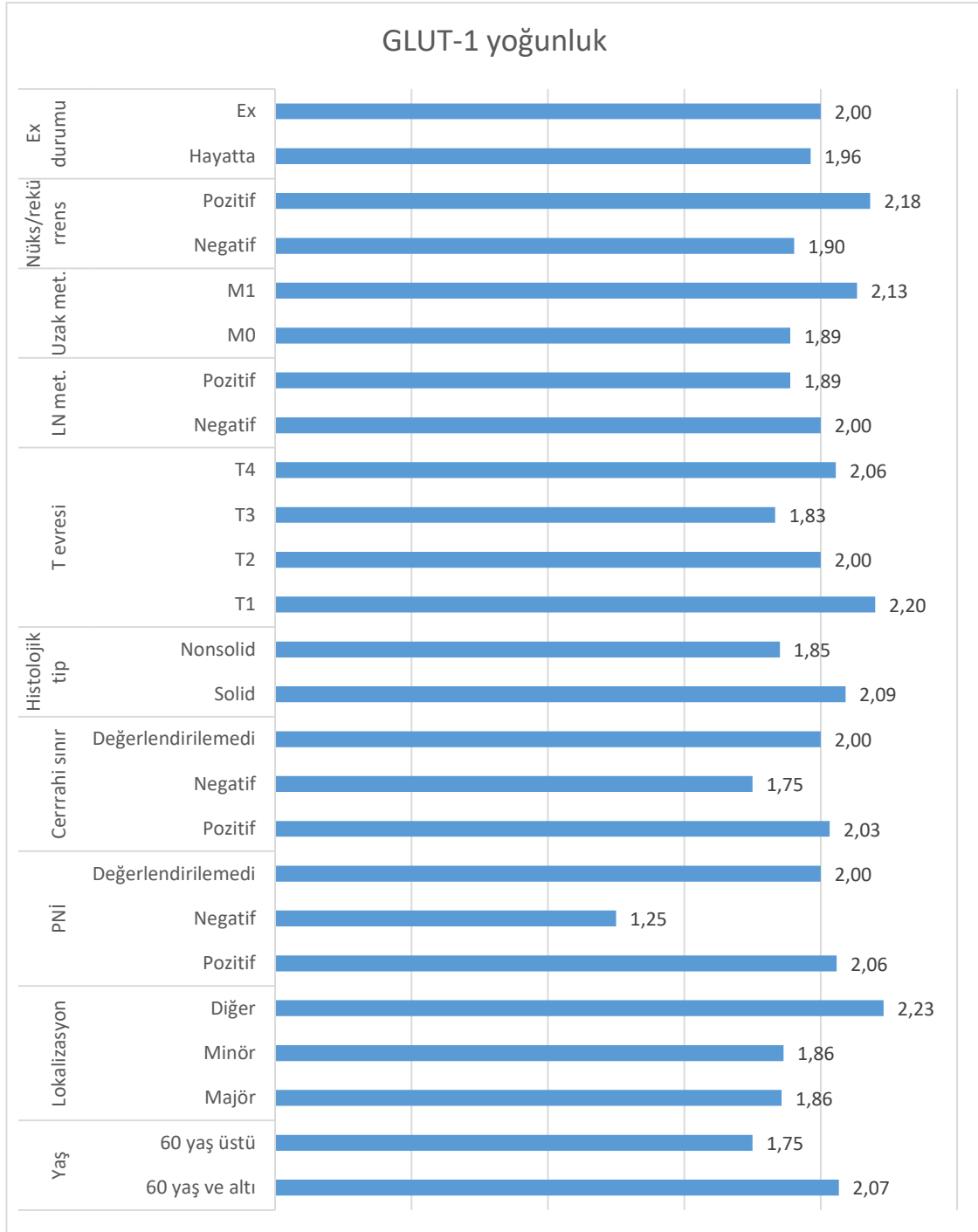
GLUT-1 yaygınlık; Lenf nodu metastazına göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Negatif olanların ortalaması $2,15\pm 0,83$ iken pozitif olanların ortalaması $1,33\pm 0,87$ 'dir. Buna göre lenf nodu metastazı negatif olanların GLUT-1 yaygınlık ortalaması daha yüksektir.

GLUT-1 yaygınlık; ex durumuna göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Hayatta olanların ortalaması $2,22\pm 0,85$ iken ex olmuş olanların ortalaması $1,53\pm 0,83$ 'tür. Buna göre hayatta olanların GLUT-1 yaygınlık ortalaması daha yüksektir.

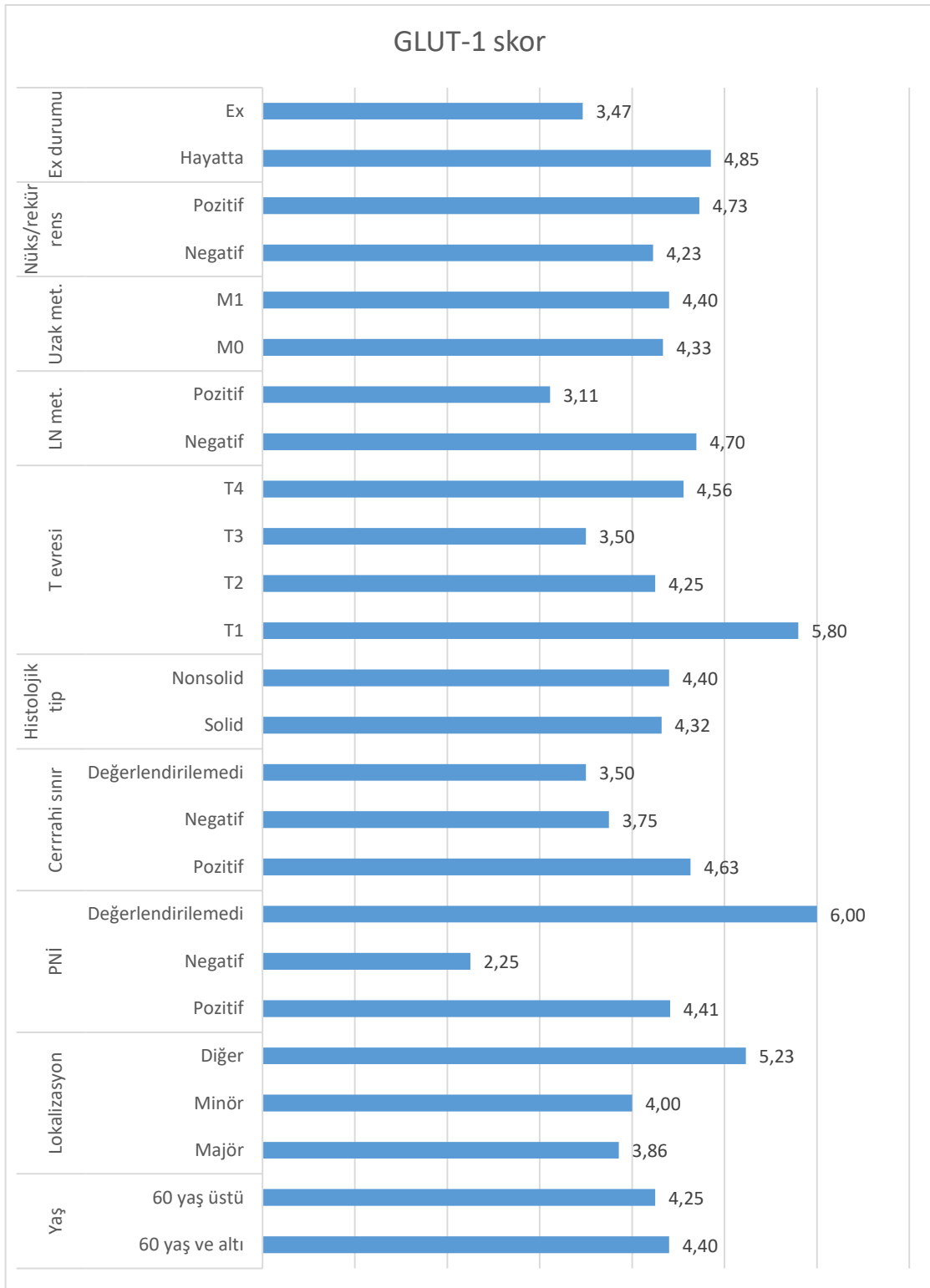
GLUT-1 skor; yaşa, lokalizasyona, PNI, cerrahi sınıra, histolojik tipe, T evresine, Lenf nodu metastazına, uzak metastaza, nüks/rekürrense ve ex durumuna göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).



Şekil 4.3. GLUT-1 yaygınlığının alt gruplara göre ortalaması



Şekil 4.4. GLUT-1 yoğunluğunun alt gruplara göre ortalaması



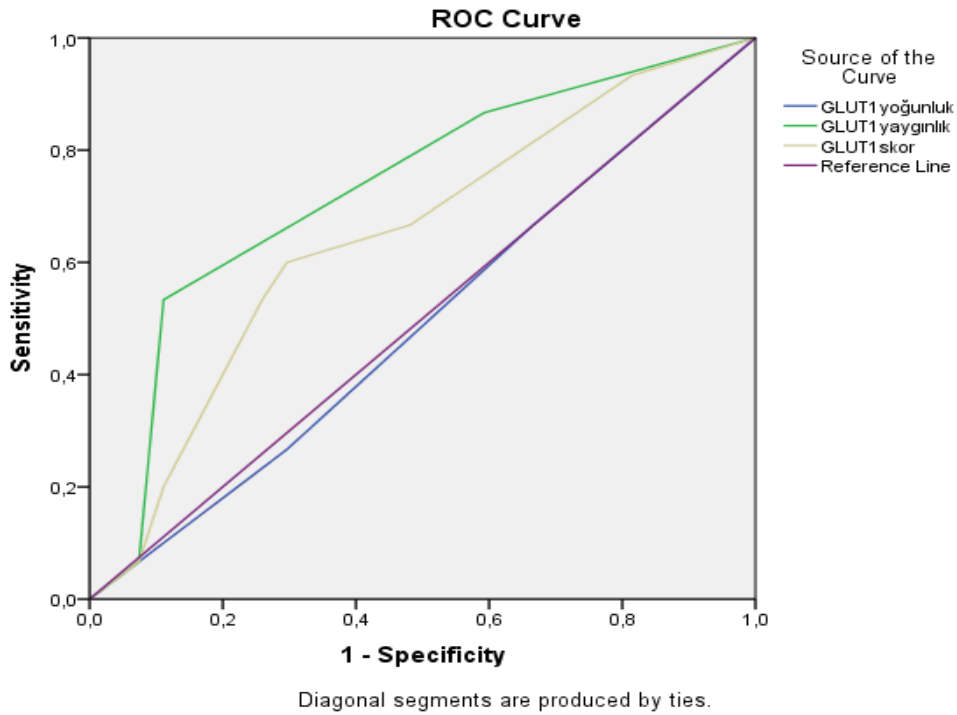
Şekil 4.5. GLUT-1 skorunun alt gruplara göre ortalaması

Tablo 4.6. Ex Durumuna Göre Ölçümlere Ait Altta Kalan Değer ve Bu Değerlerin Anlamlılığı

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	p	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Alt sınır	Üst sınır
GLUT-1 yoğunluk	,490	,093	,916	,307	,673
GLUT-1 yaygınlık	,731	,084	,014*	,567	,895
GLUT-1 skor	,646	,089	,121	,470	,821

*p<0,05

Ex durumuna göre GLUT-1yaygınlık için eğri altında kalan alanın değeri 0,731'dir. Bu alan önemli derecede yüksek alandır (p<0,05).



Şekil 4.6. GLUT-1 parametrelerinin anlamlılığının ROC curve ile değerlendirilmesi

5. TARTIŞMA

Adenoid kistik karsinom ikinci en sık görülen malign tükürük bezi tümörü, minör tükürük bezlerinde ise en sık görülen malignitedir[117]. Tubuler, kribriform ve solid alt tipleri bulunan ve bu tiplerin pronozlarının farklı seyrettiği literatürde bilinmektedir[114, 118]. Histopatolojik alt tiplendirme dışında prognostik faktörler araştırılmaktadır. Bizim çalışmamızda mide, pankreas ve meme kanserleri ile çok sayıda anlamlı çalışması bulunan GLUT-1 ekspresyonunun prognostik değerinin incelenmesi ve histopatolojik korelasyona bakılması planlandı. Çalışmamıza 42 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar histopatolojik alt tiplendirilmesi ve GLUT-1 değerlendirilmesiyle hastaların klinik bilgilerine istatistiksel analiz yapılmıştır.

Adenoid kistik karsinom literatürde olduğu gibi %52,4 oranında minör tükürük bezlerinde görülmüştür[114].

Perinöral invazyon oranı %81 olarak değerlendirilmiş. Literatürde perinöral invazyon oranı %70 - 75 olarak görülmüş[119]. Shang ve ark. adenoid kistik karsinom hastalarında PNİ oranını %67 olarak bulmuşlar[120]. Çalışmamızda daha ileri evre hastaların olması ve solid alt tip hastaların oranının fazla olması nedeniyle literatürdeki oranlardan daha fazla olmasının nedeni olarak düşünülmüştür.

Histolojik alt tip olarak literatürün aksine solid alt tip oranı %52,4 olarak saptanmıştır. Bu sonucun hasta örneğine bağlı olduğu ve daha net veriler için daha fazla hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır[3, 114, 119].

Hastalarımızın tedavisinde primer bölgeye cerrahi %100, RT %59,5, KT %23,8, KRT %28,6, BD %14,3 olarak hesaplanmıştır[99]. Hastalarımızın tanı ve tedavileri incelendiğinde hasta örneklem grubumuzun lenf nodu metastazı oranı %21,4 olarak bulunmuştur. Suarez ve ark. yaptıkları çalışmada baş boyun adenoid karsinomlarında yerleşimlerine göre %15 ile %40 arasında saptamışlardır[121]. Zhang ve ark. yaptıkları çalışmada lenf nodu metastaz oranını %10 olarak saptamışlar[122].

Hastalarımızda sistemik metastaz oranı %35,7 oranları olarak bulunmuştur. Terhaard ve ark. çalışmalarında 5 yıl içinde uzak metastaz oranını %8 ile %60 arasında belirlemişlerdir[80]. Jeong ve ark. çalışmalarında uzak metastaz oranını %46,4 olarak

bulmuşlardır[123]. Çalışmamızın istatistiksel sonuçları literatürle benzer bulunmuştur.

Hastalarımız nüks/rekürrens açısından değerlendirildiğinde hastalarımızın hiçbirinde 6 ay içinde kayıtlı nüksüne rastlanmamıştır. Kaydedilen rekürrens oranı %26,2 ile literatürle uyumludur. Tedaviden sonra 10-15 yıl gibi uzun bir süre sonra da yeniden hastalığa rastlamak mümkündür. Hasta takip süremizin ortalama $57,76 \pm 50,01$ olması nedeniyle uzun dönem klinik takibinde rekürrens ve yeni sistemik metastaz görülme ihtimali nedeniyle beklenen rekürrens ve sistemik metastaz oranı literatüre göre daha yüksek oranda çıkabilmesi muhtemeldir[80, 99, 119]. Ve hasta takiplerine tarafımızca devam edilmesi planlanmaktadır.

Hastalarımızın sağ kalımları değerlendirildiğinde %64,3 oranında sağ kalımı mevcuttur. Van Weert ve ark. 105 hastalık serilerinde 5 – 10- ve 20 yıllık sağkalımları %68 - %58 ve %28 olarak belirlemişlerdir[124]. Başka bir çalışmada Huang ve ark. 3 yıllık sağkalım ve rekürrens olmadan sağkalım oranlarını sırasıyla %84,6 ve %56,2 olarak belirlemişlerdir. Aynı çalışmada 15 yıllık takiplerinde sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranlarını %24,5 ve %22,6 olarak belirtmişlerdir[125]. Hastalarımızın takip süresi homojen olmadığı için 10-15 yıl takip sonuçları ve sağ kalımları hakkında net bilgi edinilememiştir.

Hastaların genel klinik ve histopatolojik bilgileri ışığında solid ve non solid alt tipler diğer değişkenlerle karşılaştırıldığında ex durumu ile solid alt tip arasında anlamlı ilişki bulunmuştur($p=0,003$). Fang ve ark. yaptıkları çalışmada solid alt tipi kötü prognostik faktörler arasında belirtilmiştir[6]. Bradley'in yaptığı literatür derleme çalışmasında da solid alt tip olan hastalarda sağ kalımın daha kötü olduğunu belirtmiştir[1, 117, 119].

Histolojik alt tip ile yaş, PNI, cerrahi sınır, T evresi, N evresi, M evresi ve nüks rekürrens açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Gantu yayınladığı çalışmasında histolojik alt tip ile prognozun ilişkisinin tartışmalı olduğunu ve kendi çalışmalarında da ilişki saptayamamışlar. PNI, lenf nodu metastazı ve ileri evreyi kötü prognostik belirteçler olarak belirtmişlerdir[99]. Spiro ve ark. çalışmalarında histolojik alt tip ile sağ kalım, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz arasında anlamlı ilişki

bulamamış[126]. Yine başka bir çalışmada Da Cruz Perez ve ark. solid alt tip ile lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve kötü sağkalımla ilişkilendirip kötü prognostik belirteç olduğunu bulmuşlar[127]. Literatürde daha yaygın olarak kabul gören görüş solid alt tipin diğer alt tiplere göre daha kötü prognozlu olduğudur[119]. Çalışmamızda histolojik alt tipler ile klinik davranışları arasında farklılıkların çalışmamızda bulunmamasının nedeni hasta sayımızla ve hasta grubumuzun homojen olmaması ile ilgili olabilir.

Tezimizin ana konusu olan GLUT-1 değerlendirmesinde ise:

GLUT-1 yaygınlık ile lenf nodu metastazında anlamlı fark bulunmuştur. Analize göre lenf nodu metastazı negatif olan hastalarda GLUT-1 yaygınlık ortalaması yüksektir(0,013).

Literatür incelendiğinde Jin fang ve ark. çalışmalarında GLUT-1 ekspresyonu ile T evresi, uzak metastaz ve lokal rekürrensle ilgili anlamlı ilişki bulunmuş. Yine aynı çalışmada GLUT-1 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, lenf nodu metastazı, yerleşim yeri ve sağ kalım arasında anlamlı fark bulunamamıştır[6].

Souza ve ark. yaptıkları çalışmada pleomorfik adenomla karşılaştırıldığında adenoid kistik karsinom hastalarında daha yüksek oranda GLUT-1 pozitif görülmüştür. Adenoid kistik karsinom solid alt tipinde diğer alt tiplere göre GLUT-1 daha yüksek oranda pozitif bulunmuştur[97]. Bu çalışmada GLUT-1 boyanması total hücrelerin boyanma oranına göre skorlanmıştır(0 hiç boyanmama, 1 %25'e kadar olan boyanma, 2 %25-%50 arası boyanma, 3 %50 üstü olan boyanma).

Çalışmamızla literatür arasındaki farkın nedenleri düşünüldüğünde çalışmamızda benign karakterli lezyonlar dahil edilmemesi ve dolayısıyla kontrol grubu eksikliği nedeni olabileceği düşünülebilir.

İkinci olarak GLUT-1'in artmasının ana nedenleri artmış enerji ihtiyacı ve hipoksi nedeniyle olduğu düşünülmektedir[5, 6, 10, 97, 119, 128]. Klinik olarak da hızlı büyüyen tümörlerde ve vaskülaritesi daha az olan hastalarda GLUT-1'in daha yüksek olduğu çıkarımı yapılabilir. Genel olarak adenoid kistik karsinomunun yavaş seyirli olması dolayısıyla hipoksinin ve enerji ihtiyacının daha az görüldüğü düşünülebilir.

Aynı zamanda çalışmamızda ve genel olarak literatürde tümörlerin vaskülaritesinin değerlendirilmemiş olması bu uyumsuzluğun nedeni olabilir.

GLUT-1 yoğunluk ve GLUT-1 skorunda alt gruplarla anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde GLUT-1 ile ilgili yapılan çalışmalar GLUT-1 yaygınlığı ile yapılmıştır. Çalışmamızdaki GLUT-1 yoğunluk ve GLUT-1 skor sonuçlarını literatürde karşılaştıracak veri bulunamadığı için net sonuç elde edebilmek için benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.

GLUT-1 yaygınlık ile mortalite arasında anlamlı fark bulunmuştur. Analize göre hayatta olan hastaların GLUT-1 yaygınlık ortalaması ex olan hastaların GLUT-1 yaygınlık ortalamasına göre daha yüksek bulunmuştur(0,015).

GLUT-1 yaygınlığında mortalitede anlamlı sonuçların çıkması nedeniyle istatistiksel olarak cut-off değeri analizlerle 1,5 olarak belirlenmiş. Bu değere göre yapılan yeni değerlendirmede cerrahi sınır ile GLUT-1 yaygınlığı 1,5 üzeri olması arasında anlamlı fark bulunmuştur(0,029).

GLUT-1 yaygınlık 1,5 üstü grup ile negatif lenf nodu metastazı arasında anlamlı fark bulunmuştur(0,005). Bu sonucun yanlış negatif olabileceği düşünüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- GLUT-1 yoğunluk; yaşa, lokalizasyona, PNI, cerrahi sınıra, histolojik tipe, T evresine, Lenf nodu metastazına, uzak metastaza, nüks/rekürrense ve ex durumuna göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).
- 2- GLUT-1 yaygınlık; Lenf nodu metastazına göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Negatif olanların ortalaması $2,15\pm 0,83$ iken pozitif olanların ortalaması $1,33\pm 0,87$ 'dir. Buna göre Lenf nodu metastazı negatif olanların GLUT-1 yaygınlık ortalaması daha yüksektir.
- 3- GLUT-1 yaygınlık; ex durumuna göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Hayatta olanların ortalaması $2,22\pm 0,85$ iken ex olmuş olanların ortalaması $1,53\pm 0,83$ 'tür. Buna göre hayatta olanların GLUT-1 yaygınlık ortalaması daha yüksektir.
- 4- GLUT-1 skor; yaşa, lokalizasyona, PNI, cerrahi sınıra, histolojik tipe, T evresine, Lenf nodu metastazına, uzak metastaza, nüks/rekürrense ve ex durumuna göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).
- 5- GLUT-1 yaygınlık; yaş, cinsiyet, lokalizasyon, PNI, histolojik tip, T evresi, uzak metastaz ve nüks/rekürrens arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).
- 6- Ex durumuna göre GLUT-1 yaygınlık için en iyi ayrımı 1,50 değeri vermektedir. GLUT-1 yaygınlık ile cerrahi sınır arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Pozitif olanların %83,3'ünün; negatif olanların %62,5'inin 1,5 üstü iken değerlendirilememiş olanların %75,0'inin 1,5 altıdır.
- 7- GLUT-1 yaygınlık gruplama ile Lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Negatif olanların %84,8'inin 1,5 üstü iken pozitif olanların %66,7'sinin 1,5 altıdır.
- 8- GLUT-1 yoğunluk ve skoru analiz sonuçları hipotezimizin tersi çıkmasını hasta örneklem grubuna bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca GLUT-1 yoğunluk ve GLUT-1 skor sonuçlarını karşılaştırabilecek veri olmadığı için anlamlı sonuçlar için benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 9- Daha net değerlendirme ve sonuçlar için hasta sayısı daha fazla olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 6.1. Hastaların klinik ve histopatolojik verileri

No	Yaş	Cinsi yet	Yerleşim	Lokalizasyon	PNİ	Cerrahi sınır	Alt tip	GLUT-1 yoğunluk	GLUT-1 yaygınlık	GLUT-1 skor	Tedavi	T	N	M	Nüks/rek.	Takip süresi(ay)
1	73	K	submand.	major	pozitif	pozitif	solid	2	2	4	Cerrahi+RT	T2	neg.	neg.	6yıl	204
2	64	K	sert damak	minör	pozitif	pozitif	solid	2	2	4	cerrahi+KRT	T2	neg.	neg.	10yıl	144 -ex
3	80	K	maksilla	minör	pozitif	pozitif	solid	2	3	6	cerrahi+RT	T4	neg.	neg.	neg.	79 - ex
4	16	E	submand.	major	değerlendirilemedi	değerlendirilemedi	nonsolid	3	3	9	cerrahi	T1	neg.	neg.	neg.	96
5	55	K	submand.	major	negatif	pozitif	nonsolid	2	1	2	cerrahi (+BD)+RT	T1	N2	neg.	neg.	36 - ex
6	55	E	sfenopalatin fossa	diğer	pozitif	pozitif	nonsolid	2	3	6	cerrahi+ RT	T4	neg.	neg.	6 yıl	156
7	49	K	sert damak	minör	pozitif	pozitif	solid	3	2	6	cerrahi(+BD)+KRT	T3	N3	kemik	neg.	60 - ex
8	56	K	maksilla	diğer	pozitif	değerlendirilemedi	solid	3	1	3	cerrahi+KT+RT	T4	N1	kc+kemik	neg.	8 -ex
9	74	K	damak	minör	pozitif	pozitif	solid	3	2	6	Cerrahi+KRT	T2	neg.	Akc.	5 yıl	60 -ex
10	72	K	üst dudak	minör	pozitif	pozitif	nonsolid	1	3	3	cerrahi+BD	T1	neg.	neg.	neg.	66
11	46	K	parotis	major	negatif	negatif	nonsolid	2	3	6	cerrahi+BD	T3	neg.	neg.	neg.	76
12	68	K	ağız tabanı	minör	pozitif	pozitif	nonsolid	2	3	6	cerrahi(+BD)+KRT	T1	neg.	Akc.	neg.	88
13	36	E	nasal pasaj	diğer	pozitif	pozitif	solid	3	2	6	Cerrahi+KT+RT	T4	neg.	neg.	8 yıl	20- ex
14	67	E	maksilla	diğer	değerlendirilemedi	pozitif	nonsolid	3	3	9	Cerrahi	T4	neg.	neg.	neg.	77
15	29	K	sol lakrimal gland	diğer	pozitif	pozitif	solid	3	2	6	Cerrahi+RT	T2	neg.	neg.	neg.	54
16	50	K	maksilla	diğer	pozitif	pozitif	solid	2	2	4	Cerrahi+RT+KT	T4	neg.	Akc.	5 yıl	120
17	28	K	submand.	major	negatif	pozitif	nonsolid	0	0	0	Cerrahi+RT	T4	neg.	neg.	neg.	60
18	73	K	yumuşak d.	minör	değerlendirilemedi	değerlendirilemedi	solid	0	0	0	Cerrahi+KRT	T3	neg.	Akc.	neg.	14 - ex

19	59	K	DKY	diğer	negatif	pozitif	nonsolid	1	1	1	cerrahi+RT	T4	neg.	neg.	11yıl	180
20	38	K	ağız tabanı	minör	pozitif	pozitif	solid	1	2	2	Cerrahi(+BD)+RT+KT	T4	neg.	Akc ve meme	neg.	24- ex
21	57	K	retromolar tr.	minör	pozitif	pozitif	solid	2	1	2	Cerrahi+RT	T4	N3	kemik	neg.	16- ex
22	45	E	sert damak	minör	pozitif	negatif	solid	2	1	2	cerrahi+RT+KT	T2	neg.	Akc. ve kemik	neg.	39 - ex
23	51	E	maksilla	minör	pozitif	pozitif	nonsolid	1	2	2	cerrahi+RT	T2	neg.	neg.	neg.	49
24	54	K	yumuşak d.	minör	değerlendirilemedi	pozitif	solid	2	3	6	cerrahi+KRT	T2	neg.	neg.	neg.	50
25	63	K	larinks	diğer	pozitif	negatif	solid	0	0	0	Cerrahi+RT	T3	neg.	neg.	neg.	39
26	57	E	parotis	major	pozitif	değerlendirilemedi	solid	2	1	2	cerrahi+RT+KT	T3	neg.	Neg.	2 yıl	33- ex
27	63	E	dil kökü	minör	pozitif	pozitif	nonsolid	2	3	6	Cerrahi+RT+KT	T4	neg.	Akc.	neg.	43
28	36	E	sert damak	minör	pozitif	negatif	nonsolid	3	2	6	Cerrahi+RT+KT	T4	neg.	Akc.	neg.	36
29	61	E	maksilla	minör	pozitif	pozitif	solid	3	2	6	Cerrahi+KRT	T4	neg.	neg.	neg.	18
30	54	E	nasal pasaj	diğer	pozitif	negatif	nonsolid	1	2	2	cerrahi+RT	T4	neg.	neg.	neg.	29
31	65	K	sert damak	minör	pozitif	negatif	solid	1	1	1	Cerrahi+KRT	T3	N2	akc. ve kemik	neg.	12- ex
32	40	K	parotis	major	pozitif	pozitif	nonsolid	2	2	4	Cerrahi+RT	T2	neg.	neg.	neg.	38
33	60	K	tiroid	diğer	pozitif	negatif	nonsolid	3	3	9	cerrahi+RT	T1	neg.	neg.	neg.	36
34	34	K	retromolar tr.	minör	pozitif	pozitif	nonsolid	1	2	2	cerrahi+RT	T2	neg.	neg.	neg.	30
35	35	K	maksilla	minör	pozitif	pozitif	solid	3	3	9	cerrahi+KRT	T4	neg.	akc. ve kemik	neg.	26- ex
36	45	K	maksilla	minör	pozitif	pozitif	nonsolid	3	2	6	cerrahi+KRT	T3	neg.	neg.	neg.	28
37	53	E	alt dudak	diğer	pozitif	pozitif	solid	3	3	9	cerrahi+KRT	T4	N2	akc ve kemik	1 yıl	24

38	48	E	lakrimal gland	diğer	pozitif	pozitif	solid	3	3	9	cerrahi+RT	T2	neg.	neg.	7ve 15 yıl	180
39	42	E	bukkal m.	minör	pozitif	pozitif	nonsolid	1	1	1	cerrahi+KRT	T4	N2	neg.	10 ay	15-ex
40	48	E	sert damak	minör	pozitif	negatif	nonsolid	2	2	4	cerrahi	T2	neg.	neg.	neg.	16
41	54	E	bukkak mukoza	minör	pozitif	pozitif	solid	1	2	2	cerrahi+PORT	T2	neg.	neg.	neg.	12
42	60	E	hipofarinks	diğer	pozitif	pozitif	nonsolid	2	2	4	Cerrahi+KRT	T4	N2	Akc.	neg.	35

7. KAYNAKLAR

1. Bradley, P.J., *Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review*. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery, 2004. **12**(2): p. 127-132.
2. Garden, A.S., et al., *The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 1995. **32**(3): p. 619-626.
3. Fordice, J., et al., *Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: predictors of morbidity and mortality*. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 1999. **125**(2): p. 149-152.
4. Spiro, R.H., A.G. Huvos, and E.W. Strong, *Adenoid cystic carcinoma: factors influencing survival*. American journal of surgery, 1979. **138**(4): p. 579-583.
5. Bonfitto, V., et al., *High-grade transformation of adenoid cystic carcinomas: a study of the expression of GLUT1 glucose transporter and of mitochondrial antigen*. Journal of clinical pathology, 2010. **63**(7): p. 615-619.
6. Fang, J., et al., *Recurrent prognostic factors and expression of GLUT-1, PI3K and p-Akt in adenoid cystic carcinomas of the head and neck: Clinicopathological features and biomarkers of adenoid cystic carcinoma*. Oncology Letters, 2012. **4**(6): p. 1234-1240.
7. Thorens, B. and M. Mueckler, *Glucose transporters in the 21st Century*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010. **298**(2): p. E141-5.
8. Deng, D., et al., *Crystal structure of the human glucose transporter GLUT1*. Nature, 2014. **510**(7503): p. 121-5.
9. Lu, Y.Y., et al., *GLUT-1 Enhances Glycolysis, Oxidative Stress, and Fibroblast Proliferation in Keloid*. Life (Basel), 2021. **11**(6).
10. Zambrano, A., et al., *Glut 1 in Cancer Cells and the Inhibitory Action of Resveratrol as A Potential Therapeutic Strategy*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(13).
11. Doss, D.M., et al., *Evaluating the expression of GLUT-1 in oral leukoplakia*. J Oral Maxillofac Pathol, 2020. **24**(2): p. 308-314.
12. Shen, L.F., S.H. Zhou, and Y. Guo, *Role of GLUT-1 in the Upregulation of PD-L1 Expression After Radiotherapy and Association of PD-L1 with Favourable Overall Survival in Hypopharyngeal Cancer*. Onco Targets Ther, 2020. **13**: p. 11221-11235.
13. Boyaci, C. and K. Behzatoğlu, *Diagnostic Value of Glucose Transporter 1 (GLUT-1) Expression in Nested Variant of Urothelial Carcinoma*. Turk Patoloji Derg, 2019. **35**(1): p. 22-27.

14. Khabaz, M.N., I.A. Qureshi, and J.A. Al-Maghrabi, *GLUT 1 expression is a supportive mean in predicting prognosis and survival estimates of endometrial carcinoma*. Ginekol Pol, 2019. **90**(10): p. 582-588.
15. Sieber-Frank, J., et al., *Treatment resistance analysis reveals GLUT-1-mediated glucose uptake as a major target of synthetic rocaglates in cancer cells*. Cancer Med, 2021. **10**(19): p. 6807-6822.
16. Qamar, S., et al., *Glucose Transporter 1 Overexpression in Oral Squamous Cell Carcinoma*. J Coll Physicians Surg Pak, 2019. **29**(8): p. 724-727.
17. Botha, H., et al., *The Role of Glucose Transporters in Oral Squamous Cell Carcinoma*. Biomolecules, 2021. **11**(8).
18. Okcu, O., et al., *GLUT-1 Expression in Breast Cancer*. Turk Patoloji Derg, 2021.
19. Seethala, R.R. and G. Stenman, *Update from the 4th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumours: tumors of the salivary gland*. Head and neck pathology, 2017. **11**(1): p. 55-67.
20. Holmberg, K.V. and M.P. Hoffman, *Anatomy, biogenesis and regeneration of salivary glands*. Saliva: secretion and functions, 2014. **24**: p. 1-13.
21. Som, P. and M. Brandwein-Gensler, *Head and Neck Imaging: Anatomy and Pathology of the Salivary Glands*. 2011.
22. McKeah, M., et al., *The distribution of lymph nodes in and around the parotid gland. An anatomical study*. Plastic and Reconstructive Surgery, 1987. **79**(6): p. 1012.
23. Marks, N., *The anatomy of the lymph nodes of the parotid gland*. Clinical Otolaryngology & Allied Sciences, 1984. **9**(5): p. 271-275.
24. Kuşcu, O., et al., *Parotidectomy outcomes, diagnosis and complications on pediatric patients; Twelve years of experiences in a tertiary care center*. Turk J Pediatr, 2016. **58**(2): p. 132-135.
25. Davis, R., et al., *Surgical anatomy of the facial nerve and parotid gland based upon a study of 350 cervico-facial halves*. Plastic and Reconstructive Surgery, 1958. **21**(1): p. 84.
26. Gandolfi, M.M. and W. Slattery, *Parotid gland tumors and the facial nerve*. Otolaryngologic Clinics of North America, 2016. **49**(2): p. 425-434.
27. ÜNAL, Ö.F., et al., *Parotis bezi tümörleri: 593 olguluk deneyim*. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi, 2000. **8**(1): p. 33-39.
28. Holsinger, F.C. and D.T. Bui, *Anatomy, function, and evaluation of the salivary glands, in Salivary gland disorders*. 2007, Springer. p. 1-16.
29. Tosios, K.I., et al., *Nerve cell bodies and small ganglia in the connective tissue stroma of human submandibular glands*. Neuroscience letters, 2010. **475**(1): p. 53-55.

30. Spiro, R.H., *Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients*. Head & neck surgery, 1986. **8**(3): p. 177-184.
31. Guzzo, M., et al., *Major and minor salivary gland tumors*. Critical reviews in oncology/hematology, 2010. **74**(2): p. 134-148.
32. Pinkston, J.A. and P. Cole, *Incidence rates of salivary gland tumors: results from a population-based study*. Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 1999. **120**(6): p. 834-840.
33. Hoşal, N., et al., *Tükrük bezi tümörleri*. Türk Otolaringoloji Arşivi, 1987. **250**: p. 61-71.
34. Da-Quan, M. and Y. Guang-Yan, *Tumours of the minor salivary glands: a clinicopathologic study of 243 cases*. Acta oto-laryngologica, 1987. **103**(3-4): p. 325-331.
35. Witt, R.L., *The significance of the margin in parotid surgery for pleomorphic adenoma*. Laryngoscope, 2002. **112**(12): p. 2141-54.
36. Glas, A., et al., *Surgical treatment of recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: A clinical analysis of 52 patients*. Head & neck, 2001. **23**: p. 311-6.
37. Webb, A.J. and J.W. Eveson, *Pleomorphic adenomas of the major salivary glands: a study of the capsular form in relation to surgical management*. Clin Otolaryngol Allied Sci, 2001. **26**(2): p. 134-42.
38. Pinkston, J.A. and P. Cole, *Cigarette smoking and Warthin's tumor*. Am J Epidemiol, 1996. **144**(2): p. 183-7.
39. Przewoźny, T., et al., *[Bilateral Warthin's tumor of the parotid gland]*. Otolaryngol Pol, 2004. **58**(6): p. 1203-9.
40. Bilewicz, R., et al., *[Multiple bilateral lymphatic adenomas of the parotid glands]*. Otolaryngol Pol, 2006. **60**(2): p. 139-42.
41. Dardick, I., et al., *Trabecular and solid-cribriform types of basal cell adenoma. A morphologic study of two cases of an unusual variant of monomorphic adenoma*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1992. **73**(1): p. 75-83.
42. Nagao, T., et al., *Carcinoma in basal cell adenoma of the parotid gland*. Pathol Res Pract, 1997. **193**(3): p. 171-8.
43. Brandwein, M.S. and A.G. Huvos, *Oncocytic tumors of major salivary glands. A study of 68 cases with follow-up of 44 patients*. Am J Surg Pathol, 1991. **15**(6): p. 514-28.
44. Verma, K. and K. Kapila, *Salivary gland tumors with a prominent oncocytic component. Cytologic findings and differential diagnosis of oncocytomas and Warthin's tumor on fine needle aspirates*. Acta Cytol, 2003. **47**(2): p. 221-6.
45. Ito, K., et al., *Benign and Malignant Oncocytoma of the Salivary Glands with an Immunohistochemical Evaluation of Ki-67*. ORL, 2000. **62**: p. 338-341.

46. Greene, A.K., G.F. Rogers, and J.B. Mulliken, *Management of parotid hemangioma in 100 children*. *Plast Reconstr Surg*, 2004. **113**(1): p. 53-60.
47. Weiss, I., et al., *Current treatment of parotid hemangiomas*. *Laryngoscope*, 2011. **121**(8): p. 1642-50.
48. Walter, J.W., et al., *Somatic mutation of vascular endothelial growth factor receptors in juvenile hemangioma*. *Genes Chromosomes Cancer*, 2002. **33**(3): p. 295-303.
49. Childers, E.L., M.A. Furlong, and J.C. Fanburg-Smith, *Hemangioma of the salivary gland: a study of ten cases of a rarely biopsied/excised lesion*. *Ann Diagn Pathol*, 2002. **6**(6): p. 339-44.
50. Stevens, E., et al., *Tumors in the parotid are not relatively more often malignant in children than in adults*. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2015. **79**(8): p. 1192-1195.
51. Eveson, J. and R. Cawson, *Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution*. *The Journal of pathology*, 1985. **146**(1): p. 51-58.
52. Hunter, R., et al., *Primary malignant tumors of salivary gland origin. A 52-year review*. *The American Surgeon*, 1983. **49**(2): p. 82-89.
53. Nascimento, A.G., et al., *Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: a clinicopathologic study of 46 cases*. *Head & Neck Surgery*, 1986. **8**(6): p. 409-417.
54. Waldron, C.A., S.K. El-Mofty, and D.R. Gnepp, *Tumors of the intraoral minor salivary glands: a demographic and histologic study of 426 cases*. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1988. **66**(3): p. 323-333.
55. Krolls, S.O., J.N. Trodahl, and C.R.C. Boyers, *Salivary gland lesions in children. A survey of 430 cases*. *Cancer*, 1972. **30**(2): p. 459-469.
56. Luna, M.A., *Salivary mucoepidermoid carcinoma: revisited*. *Advances in anatomic pathology*, 2006. **13**(6): p. 293-307.
57. Seethala, R.R., *Histologic grading and prognostic biomarkers in salivary gland carcinomas*. *Advances in anatomic pathology*, 2011. **18**(1): p. 29-45.
58. Rapidis, A.D., et al., *Adenoid cystic carcinoma of the head and neck.: Clinicopathological analysis of 23 patients and review of the literature*. *Oral oncology*, 2005. **41**(3): p. 328-335.
59. Vrielinck, L.J., et al., *The significance of perineural spread in adenoid cystic carcinoma of the major and minor salivary glands*. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 1988. **17**(3): p. 190-193.
60. Amit, M., et al., *Analysis of failure in patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck. An international collaborative study*. *Head & neck*, 2014. **36**(7): p. 998-1004.

61. Bhayani, M.K., et al., *Prognosis and risk factors for early-stage adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands*. *Cancer*, 2012. **118**(11): p. 2872-2878.
62. Gomez, D.R., et al., *Clinical and pathologic prognostic features in acinic cell carcinoma of the parotid gland*. *Cancer*, 2009. **115**(10): p. 2128-2137.
63. Spiro, R.H., A.G. Huvos, and E.W. Strong, *Malignant mixed tumor of salivary origin. A clinicopathologic study of 146 cases*. *Cancer*, 1977. **39**(2): p. 388-396.
64. Olsen, K.D. and J.E. Lewis, *Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a clinicopathologic review*. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 2001. **23**(9): p. 705-712.
65. Kwon, M.Y. and M. Gu, *True malignant mixed tumor (carcinosarcoma) of parotid gland with unusual mesenchymal component: a case report and review of the literature*. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2001. **125**(6): p. 812-815.
66. Nouraei, S., et al., *Metastasizing pleomorphic salivary adenoma*. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 2006. **132**(7): p. 788-793.
67. Zbären, P., et al., *Carcinoma of the parotid gland*. *The American journal of surgery*, 2003. **186**(1): p. 57-62.
68. Curran, A.E., et al., *Polymorphous low-grade adenocarcinoma versus pleomorphic adenoma of minor salivary glands: resolution of a diagnostic dilemma by immunohistochemical analysis with glial fibrillary acidic protein*. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2001. **91**(2): p. 194-199.
69. Jaehne, M., et al., *Clinical and immunohistologic typing of salivary duct carcinoma: a report of 50 cases*. *Cancer*, 2005. **103**(12): p. 2526-2533.
70. Weinreb, I., *Hyalinizing clear cell carcinoma of salivary gland: a review and update*. *Head and neck pathology*, 2013. **7**(1): p. 20-29.
71. Gaughan, R.K., et al., *Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland*. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 1992. **118**(8): p. 798-801.
72. Akhtar, K., et al., *Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland: a rare entity*. *Case Reports*, 2013. **2013**: p. bcr2013009467.
73. Jaehne, J.U., KT Jäkel, R. Zschaber, M, *The clinical presentation of non-Hodgkin lymphomas of the major salivary glands*. *Acta oto-laryngologica*, 2001. **121**(5): p. 647-651.
74. Thom, J.J., et al., *The role of total parotidectomy for metastatic cutaneous squamous cell carcinoma and malignant melanoma*. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 2014. **140**(6): p. 548-554.
75. Malata, C., et al., *Metastatic tumours of the parotid gland*. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1998. **36**(3): p. 190-195.

76. Renehan, A., et al., *Long-term follow-up of over 1000 patients with salivary gland tumours treated in a single centre*. *Journal of British Surgery*, 1996. **83**(12): p. 1750-1754.
77. Therkildsen, M.H., et al., *Salivary gland carcinomas: prognostic factors*. *Acta Oncologica*, 1998. **37**(7-8): p. 701-713.
78. Fitzpatrick, P. and C. Theriault, *Malignant salivary gland tumors*. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 1986. **12**(10): p. 1743-1747.
79. Spiro, R.H., et al., *Carcinoma of major salivary glands: recent trends*. *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*, 1989. **115**(3): p. 316-321.
80. Terhaard, C.H., et al., *Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results of the Dutch head and neck oncology cooperative group*. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 2004. **26**(8): p. 681-693.
81. Chen, A.M., et al., *Local-regional recurrence after surgery without postoperative irradiation for carcinomas of the major salivary glands: implications for adjuvant therapy*. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2007. **67**(4): p. 982-987.
82. Frankenthaler, R.A., et al., *Predicting occult lymph node metastasis in parotid cancer*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1993. **119**(5): p. 517-20.
83. Armstrong, J.G., et al., *The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands*. *Cancer*, 1992. **69**(3): p. 615-619.
84. Yu, G.Y. and D.Q. Ma. *Carcinoma of the salivary gland: a clinicopathologic study of 405 cases*. in *Seminars in surgical oncology*. 1987. Wiley Online Library.
85. O'brien, C.J., et al., *Malignant salivary tumors—analysis of prognostic factors and survival*. *Head & neck surgery*, 1986. **9**(2): p. 82-92.
86. Hocwald, E., et al., *Prognostic factors in major salivary gland cancer*. *The Laryngoscope*, 2001. **111**(8): p. 1434-1439.
87. North, C.A., et al., *Carcinoma of the major salivary glands treated by surgery or surgery plus postoperative radiotherapy*. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 1990. **18**(6): p. 1319-1326.
88. Storey, M.R., et al., *Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the submandibular gland*. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2001. **51**(4): p. 952-958.
89. Lopes, M.A., G.C. Santos, and L.P. Kowalski, *Multivariate survival analysis of 128 cases of oral cavity minor salivary gland carcinomas*. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 1998. **20**(8): p. 699-706.

90. Frankenthaler, R.A., et al., *High correlation with survival of proliferating cell nuclear antigen expression in mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland.* Otolaryngology—Head and Neck Surgery, 1994. **111**(4): p. 460-466.
91. Nordgård, S., et al., *Ki-67 as a prognostic marker in adenoid cystic carcinoma assessed with the monoclonal antibody MIB1 in paraffin sections.* The Laryngoscope, 1997. **107**(4): p. 531-536.
92. Lim, J.J., et al., *Expression of vascular endothelial growth factor in salivary gland carcinomas and its relation to p53, Ki-67 and prognosis.* Journal of oral pathology & medicine, 2003. **32**(9): p. 552-561.
93. Glisson, B., et al., *HER2 expression in salivary gland carcinomas: dependence on histological subtype.* Clinical Cancer Research, 2004. **10**(3): p. 944-946.
94. Okabe, M., et al., *MECT1-MAML2 fusion transcript defines a favorable subset of mucoepidermoid carcinoma.* Clinical cancer research, 2006. **12**(13): p. 3902-3907.
95. Giannoni, C., et al., *c-erbB-2/neu oncogene and Ki-67 analysis in the assessment of palatal salivary gland neoplasms.* Otolaryngology—Head and Neck Surgery, 1995. **112**(3): p. 391-398.
96. Press, M.F., et al., *Amplification and overexpression of HER-2/neu in carcinomas of the salivary gland: correlation with poor prognosis.* Cancer research, 1994. **54**(21): p. 5675-5682.
97. de Souza, L.B., et al., *Immunoexpression of GLUT-1 and angiogenic index in pleomorphic adenomas, adenoid cystic carcinomas, and mucoepidermoid carcinomas of the salivary glands.* European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 2017. **274**(6): p. 2549-2556.
98. Park, S., et al., *Clinicopathologic implications of Myb and Beta-catenin expression in adenoid cystic carcinoma.* J Otolaryngol Head Neck Surg, 2020. **49**(1): p. 48.
99. Cantù, G., *Adenoid cystic carcinoma. An indolent but aggressive tumour. Part B: treatment and prognosis.* Acta Otorhinolaryngol Ital, 2021. **41**(4): p. 296-307.
100. Terakedis, B.E., et al., *The Prognostic Significance of Facial Nerve Involvement in Carcinomas of the Parotid Gland.* Am J Clin Oncol, 2017. **40**(3): p. 323-328.
101. Cracchiolo, J.R. and A.R. Shaha, *Parotidectomy for Parotid Cancer.* Otolaryngol Clin North Am, 2016. **49**(2): p. 415-24.
102. Ferlito, A., et al., *Management of clinically negative cervical lymph nodes in patients with malignant neoplasms of the parotid gland.* ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2001. **63**(3): p. 123-6.
103. Aro, K., I. Leivo, and A.A. Mäkitie, *Management and outcome of patients with mucoepidermoid carcinoma of major salivary gland origin: a single institution's 30-year experience.* The Laryngoscope, 2008. **118**(2): p. 258-262.

104. North, C.A., et al., *Carcinoma of the major salivary glands treated by surgery or surgery plus postoperative radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990. **18**(6): p. 1319-26.
105. Stennert, E., et al., *High incidence of lymph node metastasis in major salivary gland cancer*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2003. **129**(7): p. 720-3.
106. Kelley, D.J. and R.H. Spiro, *Management of the neck in parotid carcinoma*. Am J Surg, 1996. **172**(6): p. 695-7.
107. Bhattacharyya, N. and M.P. Fried, *Nodal metastasis in major salivary gland cancer: predictive factors and effects on survival*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002. **128**(8): p. 904-8.
108. Spiro, R.H., et al., *Carcinoma of major salivary glands. Recent trends*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1989. **115**(3): p. 316-21.
109. Terhaard, C.H., et al., *The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **61**(1): p. 103-11.
110. Renehan, A.G., et al., *Clinico-pathological and treatment-related factors influencing survival in parotid cancer*. Br J Cancer, 1999. **80**(8): p. 1296-300.
111. Aro, K., I. Leivo, and A.A. Mäkitie, *Management and outcome of patients with mucoepidermoid carcinoma of major salivary gland origin: a single institution's 30-year experience*. Laryngoscope, 2008. **118**(2): p. 258-62.
112. Prokopakis, E.P., et al., *Risk factors for local recurrence of adenoid cystic carcinoma: the role of postoperative radiation therapy*. Am J Otolaryngol, 1999. **20**(5): p. 281-6.
113. Bradley, P.J., *Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2004. **12**(2): p. 127-32.
114. Coca-Pelaz, A., et al., *Adenoid cystic carcinoma of the head and neck--An update*. Oral Oncol, 2015. **51**(7): p. 652-61.
115. Rosenberg, L., et al., *Concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced salivary gland malignancies*. Head Neck, 2012. **34**(6): p. 872-6.
116. Rizk, S., et al., *Activity of chemotherapy in the palliative treatment of salivary gland tumors: review of the literature*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2007. **264**(6): p. 587-94.
117. Cantù, G., *Adenoid cystic carcinoma. An indolent but aggressive tumour. Part A: from aetiopathogenesis to diagnosis*. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2021. **41**(3): p. 206-214.
118. Vander Poorten, V.L., et al., *The development of a prognostic score for patients with parotid carcinoma*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 1999. **85**(9): p. 2057-2067.

119. Flint CW, F.H., Haughey BH, Lesperance MM, Lund VJ, Robbins KT, et al., *Cummings Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2021 22nd . April 2020. 1196.
120. Shang, J., et al., *Expression of neural cell adhesion molecule in salivary adenoid cystic carcinoma and its correlation with perineural invasion*. *Oncol Rep*, 2007. **18**(6): p. 1413-6.
121. Suárez, C., et al., *Cervical lymph node metastasis in adenoid cystic carcinoma of oral cavity and oropharynx: A collective international review*. *Auris Nasus Larynx*, 2016. **43**(5): p. 477-84.
122. Zhang, Y., et al., *[Cervical lymph node metastasis in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: A clinicopathologic study]*. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2020. **52**(1): p. 30-34.
123. Jeong, I.S., et al., *Risk factors for survival and distant metastasis in 125 patients with head and neck adenoid cystic carcinoma undergoing primary surgery*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020. **146**(5): p. 1343-1350.
124. van Weert, S., et al., *Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a single-center analysis of 105 consecutive cases over a 30-year period*. *Oral Oncol*, 2013. **49**(8): p. 824-9.
125. Huang, M., D. Ma, and K. Sun, *[Factors influencing survival rate in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands]*. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 2000. **35**(6): p. 430-3.
126. Spiro, R.H. and A.G. Huvos, *Stage means more than grade in adenoid cystic carcinoma*. *Am J Surg*, 1992. **164**(6): p. 623-8.
127. da Cruz Perez, D.E., et al., *Prognostic factors in head and neck adenoid cystic carcinoma*. *Oral Oncol*, 2006. **42**(2): p. 139-46.
128. Coca-Pelaz, A., et al., *Adenoid cystic carcinoma of the head and neck—An update*. *Oral oncology*, 2015. **51**(7): p. 652-661.