



TC.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**PRİMER MALİGN TÜKÜRÜK BEZİ TÜMÖRLERİNİN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ**

Dr. Zeki Burak YANAŞMA

UZMANLIK TEZİ

Bursa- 2023



TC.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**PRİMER MALİGN TÜKÜRÜK BEZİ TÜMÖRLERİNİN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ**

Dr. Zeki Burak YANAŞMA

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Erdem ÇUBUKÇU

Bursa- 2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
TABLolar LİSTESİ	vi
ÖZET.....	viii
İNGİLİZCE ÖZET	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Anatomi ve Fizyoloji.....	2
2.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	4
2.3. Klinik.....	9
2.4. Tanı Yöntemleri	10
2.5. Evreleme.....	13
2.5. Tedavi	16
2.6. Prognostik Faktörler	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1.Çalışma Dizaynı ve Hasta Seçimi	21
3.2.İstatistiksel Yöntem.....	22
4.BULGULAR	23
4.1.Epidemiyolojik Veriler	23
4.2.Sağkalım Verileri	28
5.TARTIŞMA	44
6.KAYNAKLAR.....	48

7.TEŞEKKÜR	56
8.ÖZGEÇMİŞ.....	57

KISALTMALAR

ACC: Adenoid kistik karsinom

AciCC: Asinik hücreli karsinom

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AR: Androjen reseptör

BT: Bilgisayarlı tomografi

CExPA: Karsinom ex-pleomorfik adenom

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DW-MRI: Difüzyon Ağırlıklı MRG

EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü

FDG PET : F-18 fluoro-2-deoksi-glikoz pozitron emisyon tomografi

GSS: Genel sağkalım süresi

HGT : Yüksek dereceli transformasyon

HSS: Hastalısız sağkalım

HER-2: İnsan epidermal büyüme reseptörü-2

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

KT: Kemoterapi

MEC: Mukoepidermoid karsinom

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

PNI: Perinöral invazyon

PSMA: Prostat spesifik membran antijeni

RT: Radyoterapi

SEER: Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar

SCC: Sküamöz hücreli karsinom

SD: Standart sapma

US: Ultrason

UICC: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

USGFNAC: Ultrason kılavuzluğunda ince iğne aspirasyonu

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: Tükürük bezlerinin anatomisi

Şekil-2: Histopatolojik alt tip yaş ilişkisi

Şekil-3: Histopatolojik alt tip cinsiyet ilişkisi

Şekil-4: Hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil-5: Tanıya Göre Survival fonksiyonu grafiği

Şekil-6: Yaşa Göre Survival fonksiyonu grafiği

Şekil-7: Cinsiyete Göre Survival fonksiyonu grafiği

Şekil-8: Tanı Anına Göre Survival fonksiyonu grafiği

Şekil-9: Adjuvan Kemoterapiye Göre Survival fonksiyonu grafiği

Şekil-10: Adjuvan Radyoterapiye Göre Survival fonksiyonu grafiği

Şekil-11: Histopatolojik Tipe Göre Survival fonksiyonu grafiği

Şekil-12: Evreye Göre Survival fonksiyonu grafiği

Şekil-13: Genel Survival fonksiyonu grafiği

TABLULAR LİSTESİ

Tablo-1: Malign tükürük bezi tümörlerinin alt tipleri için düşük ve yüksek derece sınıflandırması.

Tablo-2: Tükürük Bezi Sitolojisinin Raporlanması için Milan Sistemi.

Tablo-3: Tümör boyu sınıflaması

Tablo-4: Bölgesel lenf nodu sınıflaması

Tablo-5: Metastaz Sınıflaması

Tablo-6: Evreler

Tablo-7: Klinik ve patolojik özellikler -1

Tablo-8: Histopatolojik tip yaş ilişkisi

Tablo-9: Histopatolojik tip cinsiyet ilişkisi

Tablo-10: Klinik ve patolojik özellikler -2

Tablo-11: Genel ve hastalısız sağkalım süreleri

Tablo-12: Tanıya Göre Mortalite Sıklığı

Tablo-13: Tanıya Göre Sağkalım (Survival) Süreleri

Tablo-14: Yaşa Göre Mortalite Sıklığı

Tablo-15: Yaşa Göre Sağkalım (Survival) Süreleri

Tablo-16: Genel Sağkalım (OS) süresi Yaş ilişkisi

Tablo-17: Cinsiyete Göre Mortalite Sıklığı

Tablo-18: Cinsiyete Göre Sağkalım (Survival) Süreleri

Tablo-19: Tanı Anına Göre Sağkalım (Survival) Süreleri

Tablo-20: Adjuvan Kemoterapiye Göre Mortalite Sıklığı

Tablo-21: Adjuvan Kemoterapiye Göre Sağkalım (Survival) Süreleri

Tablo-22: Adjuvan Radyoterapiye Göre Mortalite Sıklığı

Tablo-23: Adjuvan Radyoterapiye Göre Sağkalım (Survival) Süreleri

Tablo-24: Histopatolojik Tipe Göre Mortalite Sıklığı

Tablo-25: Evreye Göre Mortalite Sıklığı

Tablo-26: Evreye Göre Sağkalım (Survival) Süreleri

Tablo-27: Genel Sağkalım (OS) süresi Evre ilişkisi

Tablo-28: Genel Mortalite Sıklığı

Tablo-29: Genel Sağkalım (Survival) Süreleri

ÖZET

Tükürük bezi tümörleri, baş ve boyun tümörleri içinde sınıflandırılan, hem patolojik özellikleri hem de anatomik kökenleri, histolojileri ve biyolojik davranışları açısından önemli farklılıklar gösteren nadir, heterojen bir neoplazm grubudur. Baş ve boyun tümörlerinin yaklaşık %6'sını oluştururlar. Tükürük bezi kitlelerinin farklı biyolojik davranışları ve çok çeşitli histopatolojik kökenleri, bu kitlelerin tedavisini özelleştirmektedir. Çalışmamızda, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Kliniği'nde takip edilen tükürük bezi tümürlü hastaların klinik ve patolojik özelliklerini retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

Çalışmamıza Ocak 2010-Ağustos 2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Kliniği'ne başvuran 51 malign tükürük bezi tümürlü hasta dahil edilmiştir. Çalışmamız retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Hastaların yaş, cinsiyet, patolojik alt tipleri, tanı tarihleri, operasyon tarihleri, tedavileri, son takip ve/veya ölüm tarihleri belirlenmiş ve karşılaştırmalı analizler planlanmıştır.

Çalışmamıza yirmi dokuzu erkek (%56,9), yirmi ikisi kadın (%43,1) olmak üzere elli bir hasta dahil edildi. Hastaların % 66,7'i altmış beş yaş altındayken, % 33,3'si altmış beş yaş ve üzerindedir. Hastalarımızın %88,2'si (45 hasta) parotis malign neoplazmı, %5,9'ü (3 hasta) submandibuler bez malign neoplazmı, %3,9'u (2 hasta) minör tükütük bezi malign neoplazmı tanısı almışken, %2'si (1 hasta) sublingual bez malign neoplazmı tanısı almıştı. Çalışmamızdaki hastalarda en sık görülen patolojik alt tip %31,4 ile (16 hasta) adenoid kistik karsinomdu. En sık saptanan ikinci alt tip ise %25,5 ile (13 hasta) duktus karsinomuydu. Çalışmamızdaki yer alan beş (%9,8) hastada uzak metastaz görüldü. Hastaların %17,6'sı (9 hasta) evre 1, %17,6'sı (9 hasta) evre 2, %19,6'sı (10 hasta) evre 3, %45,1'i (23 hasta) evre 4 olarak saptandı.

Çalışmamızda hastaların genel sağkalımı süresi $78,63 \pm 6,4$ (66,02-91,24 %95 HR) ay, hastalıksız sağkalım süresi ise $76,77,0 \pm 6,67$ (63,70-

89,84 %95 HR) ay olarak saptandı. Altmış beş yaş altındaki hastaların genel sağkalımı $93,03 \pm 6,26$ ay iken, altmış beş yaş ve üzeri hastaların genel sağkalımı $36,98 \pm 6,6,82$ ay olarak saptanmıştır ($p=0,001$). Kemoterapi ve radyoterapi öyküsü ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışmamızdaki hastaların tanı anında uzak metastaz durumuna göre genel sağkalımlarına bakıldığında; metastazı olan hastaların genel sağkalımı $61,18 \pm 23,79$ ay iken metastazı olmayan hastaların $80,34 \pm 6,79$ ay idi ($p>0,05$). Tanı anında evre 1 olan hastaların ortalama genel sağkalımı $106,14 \pm 7,73$ ay, evre 2 olan hastaların $94,30 \pm 10,92$ ay, evre 3 olan hastaların $72,57 \pm 12,99$ ay, evre 4 olan hastaların $55,71 \pm 9,9$ ay olarak saptanmıştır ve evrelerin genel sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$).

Anahtar Kelimeler: Tükürük bezi, adenoid kistik karsinom, mukoeypdermoid karsinom, duktus karsinomu, genel sağkalım süresi

SUMMARY

A RETROSPECTIVE STUDY OF PRIMARY MALIGNANT SALIVARY GLAND TUMOURS

Salivary gland tumours are a rare, heterogeneous group of neoplasms classified within head and neck tumours, showing significant differences in terms of both their pathological features and their anatomical origin, histology and biological behaviour. They constitute approximately 6% of head and neck tumours. The different biological behaviour of salivary gland masses and their diverse histopathological origins customise the treatment of these masses. In our study, we aimed to retrospectively review the clinical and pathological features of patients with salivary gland tumours who were followed up in Bursa Uludag University Oncology Clinic.

Our study included 51 patients with malignant salivary gland tumours admitted to Bursa Uludag University Oncology Clinic between January 2010 and August 2022. Our study is a retrospective cohort study. Age, gender, pathological subtypes, diagnosis dates, operation dates, treatments, last follow-up and/or death dates of the patients were determined and comparative analyses were planned.

Fifty-one patients, twenty-nine males (56.9%) and twenty-two females (43.1%), were included in our study. 66.7% of the patients were under sixty-five years of age, while 33.3% were sixty-five years of age or older. Parotid malignant neoplasm was diagnosed in 88.2% (45 patients), submandibular gland malignant neoplasm in 5.9% (3 patients), minor salivary gland malignant neoplasm in 3.9% (2 patients) and sublingual gland malignant neoplasm in 2% (1 patient). The most common pathological subtype in our study was adenoid cystic carcinoma with 31.4% (16 patients). The second most common subtype was ductus carcinoma with 25.5% (13 patients). Distant metastasis was seen in five (9.8%) patients in our study. Stage 1 was 17.6% (9 patients), stage 2 was 17.6% (9 patients), stage 3 was 19.6% (10 patients), and stage 4 was

45.1% (23 patients).

The overall survival time of the patients in our study was 78.63 ± 6.4 (66.02-91.24 %95 HR) months and the disease-free survival time was $76.77.0 \pm 6.67$ (63.70- 89.84 %95 HR) months. While the overall survival of patients under the age of 65 years was 93.03 ± 6.26 months, the overall survival of patients aged 65 years and older was $36.98 \pm 6.6.82$ months ($p=0.001$). There was no statistically significant difference between chemotherapy and radiotherapy history and overall survival ($p>0.05$). When the overall survival of the patients in our study was analysed according to the distant metastasis status at the time of diagnosis, the overall survival of the patients with metastasis was 61.18 ± 23.79 months, while the overall survival of the patients without metastasis was 80.34 ± 6.79 months ($p>0.05$). The mean overall survival of patients with stage 1 at the time of diagnosis was 106.14 ± 7.73 months, 94.30 ± 10.92 months for patients with stage 2, 72.57 ± 12.99 months for patients with stage 3, and 55.71 ± 9.9 months for patients with stage 4. A statistically significant effect of stages on overall survival was observed ($p<0.05$).

Key words: Salivary gland, adenoid cystic carcinoma, mucoepidermoid carcinoma, ductus carcinoma, overall survival time

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tükürük bezi tümörleri, tükürük bezinde veya bezleri boşaltan tüplerde (kanallarda) büyüyen anormal hücrelerdir. Tükürük bezi tümörleri benign veya malign olabilir. Malign tükürük bezi tümörleri nispeten nadirdir ve baş boyun tümörlerinin sadece yüzde 6'sını oluşturur (1). Tükürük bezi tümörünün en yaygın türü parotis bezinde yavaş büyüyen benign tümörlerdir. Minör tükürük bezi tümörleri nadirdir.

Çok çeşitli tümör etiyojisi, mikroskopik histoloji, büyüme paternleri ve tümör özellikleri, klinisyenler için tanı ve tedaviyi zorlaştırabilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2017 yılında 22 farklı malign tükürük bezi kanseri tanımlamıştır. en yaygın histolojiler arasında mukoeptidermoid karsinom (MEC), asinik hücreli karsinom (AciCC), adenoid kistik karsinom (ACC), karsinom ex-pleomorfik adenom (CEXPA) ve adenokarsinom bulunur (2).

Negatif sınırlarla cerrahi eksizyon, tüm tükürük bezi malignitelerinin tedavisinde temel dayanak noktasıdır. Ameliyatın kapsamı ve boyun diseksiyonu veya adjuvan radyoterapi ihtiyacı, malignitenin alt tipine, derecesine ve evresine bağlı olacaktır (3). Kemoterapi ve biyolojik hedefe yönelik tedavi, sınırlı rolleri vardır, genellikle kısmi yanıtla palyatif ortamda kullanılır (4).

Tükürük bezi kitlelerinin farklı biyolojik davranış göstermeleri, geniş histopatolojik kökenlerini olması bu kitlelerin tedavilerini özelleştirmektedir. Çalışmamızda bölümümüzde takip edilmekte olan tükürük bezi tümörü tanılı hastaların klinik ve patolojik özelliklerinin retrospektif olarak taranmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi ve Fizyoloji

En büyük tükürük bezi parotis (par-otid= kulak çevresi) bezidir. Pre ve infra auriküler bölgede yer alır. Zigomatik kemer kranial sınırı belirler ve masseter kası anteriorda yer alır ve bez tarafından kısmen örtülür. Arka sınırlar dış kulak yolu, mastoid proses ve sternokleidomastoid kasın üst kısmıdır. Medialde bezin stiloid proses ve ona eşlik eden kasların yanı sıra dış karotid arter ile dar bir ilişkisi vardır. Stensen kanalı olarak bilinen parotis kanalı masseterin üzerinden geçer ve buccinator kasını delerek ikinci üst molar diş seviyesinde yanak mukozasında papilla olarak sonlanır. Stylomastoid forameninden çıkan fasiyal sinir, parotis bezini yüzeysel ve derin lob olarak ikiye ayırır. Retromandibular ven radyolojik olarak yüzeysel lobu derin lobdan ayırır. Parankimal dokunun yüzde sekseni yüzeysel lobda yer alır. Bezin kendisi tükürük üretimi için glossofarengeal sinir (dokuzuncu kranial sinir) tarafından innerve edilir. Duyusal innervasyon aurikülotemporal sinir ve büyük auriküler sinir tarafından sağlanır (5).

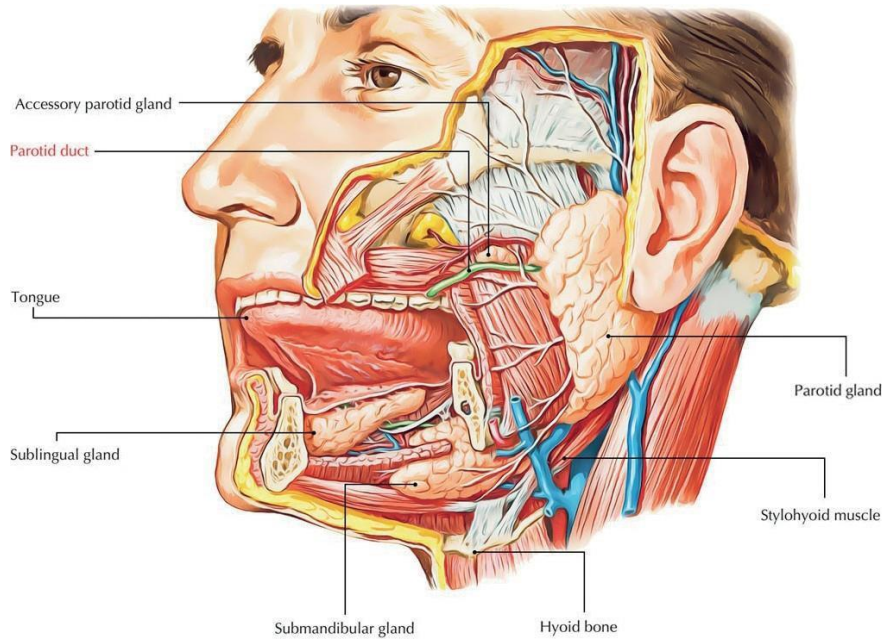
Eksternal karotid arter ve bez içindeki terminal dalları, yani yüzeysel temporal ve maksiller arter, parotis bezini besler. Venöz dönüş, yüzeysel temporal ve maksiller venlerin birleşiminden oluşan retromandibular venlere olur. Bez, sulu bir görünüme sahip seröz tükürük üretir (6).

Submandibular (sub- mandibular= mandibula altı) bez, mandibulanın altında, sınırlarını mandibulanın superioru, digastrik kasın anterioru ve digastrik kasın posterioru oluşturduğu bir üçgen içinde yer alır. Wharton kanalı olarak bilinen ve "derin" lob dokusunun bir kısmının eşlik ettiği kanal, mylohyoid kasın arka sınırından geçerek laterale doğru ilerler ve lingual frenulumun hemen lateralinde karunkula olarak bilinen ağzın ön tabanı seviyesinde sonlanır. Kanal intra- oral olarak lingual sinir üzerinden geçer. Bez, fasiyal sinirin bir dalı olan chorda tympani tarafından innerve edilir ve submandibular ganglionda trigeminal sinirle birleşir. Bu parasempatik yol

boşaltımı tetikler. Bez, submental ve sublingual arterler ve ortak fasiyal ve lingual venler aracılığıyla beslenir. Salgılanan tükürük, parotis bezinde üretilen tükürükten daha müsinözdür (7).

Sublingual (sub- lingual= dilaltı) bez, ağız tabanı seviyesinde mukozanın hemen altında yer alır. Anterior ve lateral sınırı, mylohyoid kasın üstünde yer aldığı için mandibuladır. Rivinus kanalları olarak bilinen birçok boşaltım kanalına sahiptir. Bunların en büyüğü, daha önce bahsedilen karunkula seviyesinde Wharton kanalıyla birleşen Bartholini kanalıdır. Sublingual bez, lingual sinirden lifler alan submandibular ganglion tarafından innerve edilir. Kan akımı submandibular bezin kan akımına benzer ve salgılanan tükürük türü karışıktır ancak esas olarak müsinözdür. Tükürük bezleri ekzokrin tükürük üreten bezlerdir. Günlük toplam tükürük üretimi 500-1000 ml arasında değişir (8).

Tükürük bezlerinin anatomik görüntüsü Şekil 1' de verilmiştir.



Şekil 1: Tükürük bezlerinin anatomisi (8)

2.2.Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Malign tükürük bezi tümörleri tüm baş ve boyun kanserlerinin %1-4'ünü oluşturur ve bu nedenle nadir olarak kabul edilir. Klinik ve patolojik evreleme, Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) ve Amerikan Kanser Ortak Komitesi'nin (AJCC) sekizinci baskısı olan TNM evreleme sistemine göre yapılır. Minör gland hastalığı tutulan alt bölgeye göre evrelendirilirken (örn. oral kavite, orofarenks), majör gland karsinomunun kendi evrelendirmesi vardır.

Dördüncü ve yedinci on yıl arasında en yüksek insidans ile tüm yaş grupları etkilenir. Tükürük bezi kanseri çocuklarda çok nadir görülür. ABD'de Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) veri tabanı kullanılarak yapılan yakın tarihli bir analizde, çocukluk çağında 10 yıllık bir dönemde 245 vaka görülmüş olup, bu vakaların çoğunluğu 10 yaş üstü yaş grubundadır (%92) (9). Çocuklarda en sık teşhis edilen malign tükürük bezi tümörleri mukoepidermoid karsinom (MEC) ve asinik hücreli karsinomdur (AciCC) (10).

Kadınlarda malign tükürük bezi tümörleri (ve pleomorfik adenom) öyküsü, büyük olasılıkla tükürük bezi ve meme dokusunun benzerliği ve tükürük bezi dokusunun hormonal reseptörleri ifade ettiği bilindiğinden kadınlık hormonlarının etkisi nedeniyle meme kanseri gelişme riskini artırabilir (11). Baş ve boyun bölgesinin daha önce radyasyona maruz kalması malign tükürük bezi tümörleri gelişimi için bilinen bir diğer risk faktörüdür (12).

Tanı anında erken ve ileri evre vakaların (evre I-II'ye karşı evre III-IV) neredeyse eşit bir dağılımı vardır. Evre I ve IV bu açıdan baskındır.

Malign tükürük bezi tümörlerinde histopatolojik tanı spektrumu geniştir ve klinik seyir, tekrarlayan ve metastatik hastalık geliştirme eğilimi yüksek olan hafif hastalıktan hızlı ilerleyen hastalığa kadar değişir (13). Malign tükürük bezi tümörlerinin bilinen tüm histolojik tipleri Tablo 1'de düşük ve yüksek dereceli tiplere ayrılarak gösterilmiştir. Bazı tümör tipleri hem düşük hem de yüksek dereceli özelliklere sahiptir. Adenoid kistik karsinom (ACC) genel olarak yüksek dereceli olarak kabul edilse de, kribriform, tübüler ve solid yuvalar

içeren karışık tipte bir tümördür ve solid bileşeni gerçekten agresif özellikleri temsil eder (14). MEC için, yüksek dereceli varyantı, daha yaygın olan düşük dereceli MEC'e göre açıkça daha fulminan bir klinik seyre sahiptir (15). MEC için kullanılan farklı derecelendirme sistemleri nedeniyle orta dereceli MEC'in sınıflandırılması nispeten zordur (16). Yakın zamanda isimlendirmede güncellemeler yapılmıştır. Yaklaşık 10 yıl önce ilk kez tanımlanan sekretuar karsinom (daha önce meme analog sekretuar karsinomu olarak bilinir; AciCC'yi taklit eder) günümüzde sekretuar karsinom olarak adlandırılmaktadır. Mevcut polimorf adenokarsinom daha önce polimorf düşük dereceli adenokarsinom olarak adlandırılmaktaydı. Yüksek dereceli transformasyon (HGT), WHO baş ve boyun tümörlerinin en son sınıflandırmasında daha fazla dikkat çekmiştir ve ağırlıklı olarak ACC ve AciCC'nin yanı sıra epitelyal-miyoepitelyal karsinomda da tanınmaktadır (13).

Tablo 1. Malign tükürük bezi tümörlerinin alt tipleri için düşük ve yüksek derece sınıflandırması (13)

Düşük dereceli	Yüksek dereceli
Asinik hücreli karsinom (AciCC)	Yüksek dereceli mukoepidermoid karsinom (HG MEC) ^a
Düşük dereceli mukoepidermoid karsinom (LG MEC)	Adenoid kistik karsinom (ACC) ^b
Epitelyal- myoepitelyal karsinom Polimorf adenokarsinom	Müsinöz adenokarsinom
Berrak hücreli karsinom	Skvamöz hücreli karsinom
Bazal hücreli adenokarsinom	Küçük hücreli karsinom
Düşük dereceli tükürük kanalı karsinomu	Büyük hücreli karsinom
Miyoepitelyal karsinom	Lenfoepitelyal karsinom
Onkositik karsinom	Metastaz yapan pleomorfik adenom
Karsinom ex pleomorfik adenom (minimal invaziv ve düşük dereceli özellikler)	Karsinom ex pleomorfik adenom (invaziv veya yüksek dereceli özellikler)
Sialoblastom	Karsinosarkom
Adenokarsinom NOS	Adenokarsinom met kistadenokarsinom, NOS, yüksek dereceli
Kistadenokarsinom, düşük dereceli	Sebasöz karsinom ve lenfadenokarsinom
Sekretuar karsinom	Tükürük kanalı karsinomu

Klinik uygulamadaki genel kural, bez ne kadar küçükse neoplazm durumunda malignite olasılığının o kadar yüksek olduğudur. Genel olarak, parotis bezindeki (en büyük tükürük bezi) neoplazmların yaklaşık %80'i iyi huylu iken, küçük bezlerdeki neoplazmların %80 kadarı kötü huyludur. Sublingual bez, en az etkilenen bu büyük tip bez için yaklaşık %90 malignite insidansı ile bir istisnadır (17).

Adenoid Kistik Karsinom

ACC ilk olarak 1853 yılında Robin, Lorain ve Laboulbene tarafından mikroskopik kribriform büyüme paterni ve perinöral büyümeden bahsedilerek tanımlanmıştır. ACC için eski terim Billroth tarafından önerilen cylindroma idi ve sonunda Spies (1930) ACC'nin güncel isimlendirmesinden ilk kez bahsetti. Son olarak, Dockerty ve Mayo 1942 yılında gerçek malign potansiyelini fark etmiştir (14).

ACC ağırlıklı olarak tükürük bezlerinde teşhis edilmesine rağmen akciğer, lakrimal bez, meme, trakea, larinks ve paranazal sinüslerde de bulunabilir (18,19). Submandibular bezin yanı sıra minör tükürük bezlerinde de en çok tanı konulan malign tükürük bezi tümörüdür (14). ACC tipik olarak duktal ve bazal/miyoeptilyal farklılaşma gösteren mikst tipte bir tümördür ve üç olası büyüme paterni vardır: tübüler, kribriform ve solid; bunlardan sonuncusunun nodal ve uzak hastalık gelişme riskinde artışla ilişkili olduğu bilinmektedir. ACC sık perinöral invazyon (PNI) ve uzak metastaz (DM) ile bilinmektedir. Geçerli lokal nüksler ACC'de istisna değildir. Daha önce dediferansiyasyon olarak tanımlanan yüksek dereceli transformasyon (HGT), ACC'de nadir görülen ancak solid tip ACC'den daha amansız bir klinik seyir (servikal metastaz insidansı yaklaşık %60, medyan sağkalım 12 ay) ile tanınan bir özelliktir (20,21). ACC'nin kadınlarda baskın olduğu bildirilmesine rağmen, HGT-ACC için bunun tersi doğru görünmektedir. Son yıllarda, ACC'nin moleküler biyolojisinin çözülmesi, gelişmiş teşhis ve olası kişiselleştirilmiş tedaviler ışığında ilgi çekmiştir. MYB- NFIB onkogenine yol açan

translokasyonun (ACC için bir imza translokasyonu) ve NOTCH1 mutasyonlarının tanımlanması, ACC hastalarında tedavinin optimize edilmesinde olası faktörlerdir (22,23). Polycomb grubu proteini EZH2'nin yüksek ekspresyonunun kötü sonuçla ilişkili olduğu bildirilmiştir (24).

Mukoepidermoid Karsinom

Mukoepidermoid karsinom (MEC), insidansı ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte dünya çapında en yaygın malign tükürük bezi tümörü olarak bildirilmektedir(15,25,26). Mukoza, ara ve epidermoid hücrelerle karakterize, bazen kolumnar, berrak hücreli ve onkositik özellikler gösteren glandüler epitelyal bir neoplazmdır. İlk kez 1924 yılında Masson ve Berger tarafından bahsedilmiş, daha sonra sırasıyla Stewart ve Foote ve Frazell MEC'i deşifre etmiş, ancak henüz bir malignite olarak tanımlamayarak mukoepidermoid tümör olarak adlandırmışlardır. MEC'de derecelendirme üç kategoriden oluşmaktadır: düşük, orta ve yüksek derece. Majör ve minör baş ve boyun tükürük bezleri dışında tümör lokalizasyonları bildirilmiştir (lakrimal ve seruminöz bezler) (27–29). MEC'de cinsiyet ayrımı yoktur ve tüm yaş grupları etkilenir. Nadir görülmesine rağmen, MEC çocuklarda en çok tanı konulan malign tükürük bezi tümörüdür (9). MEC, yüksek dereceli (HG) MEC haricinde, genel olarak bölgesel veya uzak yayılım için düşük bir eğilime sahiptir. Dediferansiyasyon veya HGT tanımlanmıştır ancak MEC'de son derece nadirdir (29). En çok tanımlanan CRTC1-3/MAML2 füzyon geninin yanı sıra, MEC'te başka genomik anormallikler de tanımlanmıştır. CRTC1-3/MAML2 translokasyonu olmayan MEC'de, çok sayıda kromozomal kopya sayısı aberasyonu gözlenmiştir (30). Yüksek dereceli transformasyon ile ilişkili TP53 mutasyonu gibi diğer genetik sapmalar tanımlanmıştır. EGFR ekspresyonu MEC'de sıklıkla görülür ve bu nedenle EGFR inhibisyonu için bir hedef olabilir (31).

Asinik Hücreli Karsinom

Asinik hücreli karsinom (AciCC) düşük dereceli bir malign tükürük bezi tümörü olarak kabul edilir ve parotis malign tükürük bezi tümörlerinin %15'i

AcicC iken malign tükürük bezi tümörlerinin %11'ini oluşturan ACC ve MEC'den daha az yaygındır (32,33). DSÖ AcicC'yi tükürük bezlerinin malign epitelyal neoplazmi olarak tanımlamaktadır. Tükürük duktal hücreleri de bu neoplazmin bir bileşenidir. Nasse, 1892 yılında AcicC'yi "mavi nokta tümörü" olarak rapor eden ilk kişidir ve Buxton daha sonra malign özelliklerini tanımlamıştır. Foote ve Frazell morfolojisini daha ayrıntılı olarak tanımladıktan sonra Abrahams daha geniş bir popülasyonu incelemiş ve tanımı geliştirmiştir. Ancak daha sonra asinik hücreli tümör terimi karsinom ile değiştirilmiştir (34). AcicC için önerilen bir derecelendirme şeması yoktur ve zaman zaman HGT bildirilmektedir (35,36). AcicC'nin tercih edilen lokalizasyonu parotis bezidir. AcicC minör tükürük bezlerinde ortaya çıkarsa, damakta da görülmesine rağmen çoğunlukla bukkal mukoza ve üst dudakta bulunur (37). Baş ve boyun bölgesi dışındaki nadir lokalizasyonlar meme, lakrimal bez ve pankreasır. Sonucunda, AcicC asiner hücreli karsinom olarak adlandırılır (38). Hafif bir kadın baskınlığı vardır ve tüm yaş grupları etkilenir; dördüncü ve beşinci on yılda en yüksek insidansa ulaşır ve tanı konulduğunda medyan yaş yaklaşık 50-52'dir (33,39-41). AcicC, MEC'den sonra en çok tanı konulan ikinci pediatrik malign tükürük bezi tümörüdür (9). Konvansiyonel AcicC'de PNI veya başka bir olumsuz özellik görülme sıklığı düşüktür ve lenf nodu metastazının yanı sıra DM nadiren teşhis edilir. Ancak HGT-AcicC, bölgesel ve uzak yayılım için yüksek bir eğilime ve kötü uzun vadeli sağkalıma yol açan nispeten yüksek bir nüks oranına sahiptir (42,43). Özellikle AcicC ile ilişkili bilinen bir risk faktörü yoktur (33). Bugüne kadar, AcicC genetik değişiklikler hakkında en az bilgiye sahip olunan malign tükürük bezi tümörüdür. Yakın zamanda tanımlanan nükleer NR4A3 için pozitif immünohistokimyasal boyama, histomorfolojik özelliklere dayanarak tanı konulamaması durumunda AcicC için tanı koydurucudur (44,45). Memeli rapamisin hedefi (mTOR) yolağının aşırı aktivasyonunu destekleyen bazı kanıtlar vardır ve bu da mTOR yolağı inhibitörleri ile denemelere yol açabilir (46).

2.3. Klinik

Tükürük bezi tümörlerinin klinik prezentasyonu spesifik tümör bölgesine ve komşu organların tutulum derecesine bağlıdır. Büyük bir tükürük bezi tümörü olan hastalar tipik olarak parotis, submandibular veya sublingual bezde ağrısız bir kitle veya şişlik ile başvurur. Fasiyal sinir tutulumunu gösteren belirti veya semptomlarla (fasiyal sinir felci gibi) birlikte parotis kitlesinin varlığı genellikle iyi huylu bir tümörden ziyade kötü huylu bir tümörün göstergesidir. Ağız boşluğunda ortaya çıkan minör tükürük bezi tümörleri ağrısız bir submukozal kitle veya damak, dudaklar veya bukkal mukozada sialometaplazi (tükürük bezlerinin skuamöz metaplazisi) veya skuamöz hücreli karsinom benzeri bir görünüme sahip mukozal ülserasyon ile ortaya çıkabilir. Daha ilerlemiş minör tükürük bezi tümörlerine bağlı semptomlar tümörün bulunduğu yerin bir fonksiyonudur ve burun boşluğunda veya maksiller sinüste mevcut olduğunda burun tıkanıklığı, tıkanıklık, görme değişiklikleri veya trismus içerebilir. Nazofarenksi tutan minör tükürük bezi tümörleri genellikle ileri bir aşamada bulunur; kafa tabanı invazyonu, intrakraniyal uzanım veya kraniyal sinirlerin tutulumu yaygındır (47).

Uzak metastazlar en sık akciğere lokalizedir, bunu kemik ve karaciğer takip eder. Adenoid kistik karsinom, tanı ve tedaviden 10 ila 20 yıl sonra ortaya çıkabilen yüksek uzak metastaz riski ile ilişkilidir (48).

2.4. Tanı Yöntemleri

Kapsamlı bir vaka öyküsü, teşhise yardımcı olabilir. Şişliğin ilk fark edilmesinden bu yana geçen süre, büyüme hızı, ağrı, baş ve boyun bölgesinde daha önce geçirilmiş ameliyat veya radyoterapi ve daha önce teşhis edilmiş cilt kanseri, üzerinde durulması gereken önemli özelliklerdir. Hastalar genellikle boyun, ağız veya yutakta ağrısız bir kitle ile başvurur. Bu vakalarda, iyi huylu bir lezyon veya malignite arasında ayırım yapmak zordur. Parotis (submandibular) lezyonu ile birlikte ağrı veya (marjinal dal) fasiyal sinir felci varsa, malignite olasılığı yüksektir. Az sayıda vakada tümör, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), FDG-PET taraması veya ultrasonda (US) tesadüfi bir subklinik bulgu olarak teşhis edilebilir.

Tam bir baş ve boyun muayenesi yapılmalı ve ilgili bölgenin palpasyonunun yanı sıra olası büyümüş lenf düğümlerini değerlendirmek için boynun titiz bir muayenesi yapılmalıdır.

Tükürük bezine metastatik deri kanseri olasılığı durumunda, hastalar daha ileri değerlendirme için dermatoloğa sevk edilmeli ve daha önce çıkarılmış deri lezyonlarının histopatolojisi gözden geçirilmelidir.

Daha ileri tanısal çalışmalar, mümkün olduğunda ultrason kılavuzluğunda ince iğne aspirasyonu (USgFNAC) ile yapılır. Ön koşul olarak, tükürük bezi lezyonlarında sitolojinin anlamlı bir şekilde değerlendirilmesi için bir merkezin uzman bir baş ve boyun patoloğuna ihtiyacı vardır, çünkü bu herkesin bildiği gibi zordur. Negatif bir sitoloji sonucu, sitoloji üzerine yapılan önceki araştırmalarda da doğrulandığı üzere, maligniteyi mutlaka dışlamaz (49,50).

Tükürük bezi sitolojisi ışığında, 2018 yılında 6 aşamalı Milan Tükürük Bezi Sitolojisi Raporlama Sistemi yaygın olarak benimsenmiştir. Bu sistem, tiroid kanserinde Bethesda sistemi gibi mevcut kademeli sistemlere benzer şekilde geliştirilmiştir. Tükürük bezi sitolojisinin geleneksel raporlamasıyla ilgili olarak katma değerini kanıtlamıştır.

Tablo 2. Tükürük Bezi Sitolojisinin Raporlanması için Milan Sistemi (49)

Teşhis kategorisi	Malignite riski	Yönetim
1. Teşhis dışı	%25 (%0-67)	Klinik/radyolojik korelasyon veya tekrar FNAC
2. Neoplastik olmayan	%10 (%0-20)	Klinik takip ve radyolojik korelasyon
3. Önemi belirlenemeyen atipi	%10-35	Tekrar FNAC veya ameliyat
4. Neoplazm		Ameliyat veya klinik takip
a. İyi huylu	%<5 (%0-13)	
b. Potansiyeli belirsiz tükürük bezi neoplazmı (SUMP)	%35 (%0-100)	
5. Malignite için şüpheli	%60 (%0-100)	Ameliyat
6. Kötü huylu	%90 (%57-100)	Ameliyat

Sitolojinin yorumlanması yetersiz olduğunda, kor iğne biyopsisi histolojik inceleme için yeterli doku sağlayabilir ve daha az tanısal olmayan sonuçlar ve daha yüksek duyarlılık ve özgüllük açısından İİAB'ye göre daha üstün tanısal performansına sahip olduğu bildirilmiştir (51). Lezyonun ultrason için erişilebilir olmaması durumunda, BT kılavuzluğunda prosedürler düşünülmelidir. Translokasyon analizi, histolojinin yanı sıra sitolojide de daha fazla ayırım yapılmasına yardımcı olabilir (22,23).

MR görüntüleme, parotis lezyonlarında invaziv büyüme, kötü tanımlanmış sınırlar, perinöral invazyon ve derin lob tutulumu gibi malign özellikleri ayırt etme yeteneği ile tanıya yardımcı olabilir. Parotis bezinin T2 ağırlıklı görüntülerinde düşük sinyal maligniteyi düşündürür (52). Görüntüleme kalitesi gelişmeye devam etmektedir ve difüzyon ağırlıklı MR görüntülemenin

(DW-MRI) katma deęeri kanıtlanmıřtır. Nispeten dūřuk görünür difüzyon katsayısı tükürük bezi tümörlerinde maligniteyi dūřndrr ve konvansiyonel MR görüntülemeye duyarlılık ve özgüllük katar (52–54).

Uzak hastalık taraması, ilk başvuruda boyunda klinik olarak yüksek tümör yükü olan ve uzak metastaz riskini artıran yüksek dereceli tümörlerde endikedir ve 18F-FDG PET-BT nerilir. Malign tükürük bezi tümörlerinde uzak hastalığın taranması için 18F-FDG PET-BT yararlı olabilir, ancak belirli tümörlerde standardize edilmiş tutulum değerleri (SUV) nispeten dūřktr ve tükürük bezi dokusunun fizyolojik tutulumu nedeniyle lezyonlar yetersiz görüntülenebilir (55,56). Ayrıca, 18F-FDG PET-BT benign veya malign tükürük bezi tümörlerini ayırt etmede iyi performans göstermemektedir. Sonuç olarak, 18F-FDG PET-BT evreleme ve yeniden evreleme açısından konvansiyonel görüntülemeyi tamamlayıcı niteliktedir ancak primer bölgeye ilişkin tanıya katkıda bulunmaz. 68Gallium (68Ga) prostat spesifik membran antijeni (PSMA) PET-BT'nin kullanımına ilişkin son literatür raporları ACC ve daha az ölçüde tükürük kanalı karsinomu için tekrarlayan ve metastatik ortamda özellikle yararlı olabilir (57). Tümörde yeterli PSMA ligand ekspresyonu olması durumunda PSMA radyonüklid tedavisi için hedefler gösterebilir.

2.5. Evreleme

Majör tükürük bezi malign tümörlerinin evrelendirilmesi için AJCC tarafından önerilen evrelendirme sistemi kabul edilmiştir. TNM evreleme sisteminin 2017 yılında güncellenmiş versiyonu kullanılmaktadır. Minör tükürük bezi malign tümörleri için geliştirilmiş bir evreleme sistemi yoktur ve genellikle orijin bölge kanserleri için kullanılan evreleme sistemi kullanılmaktadır (6).

Tablo 3: T (Tümör boyu) sınıflaması (6)

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 4: N (Bölgesel Lenf Nodu) sınıflaması (6)

Patolojik N (pN) kriterleri	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez.
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.
Klinik N (cN) kriterleri	
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

Tablo 5: M (Metastaz) sınıflaması (6)

M kategorisi	M kriterleri
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 6: Evreler (6)

T	N	M	Evre
Tis	N0	M0	Evre 0
T1	N0	M0	Evre 1
T2	N0	M0	Evre 2
T3	N0	M0	Evre 3
T0, T1, T2, T3	N1	M0	Evre 3
T4a	N0, N1	M0	Evre 4A
T0, T1, T2, T3, T4a	N2	M0	Evre 4A
Herhangi bir T	N3	M0	Evre 4B
T4b	Herhangi bir N	M0	Evre 4B
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	Evre 4C

2.5. Tedavi

Malign tükürük bezi tümörleri mümkün olduğunda cerrahi olarak tedavi edilir. Parotis bezi malign tükürük bezi tümörlerinde klinik veya peroperatif tutulum olmadığında ve tümör makroskopik olarak çıkarılabildiğinde fasiyal sinir korunmalıdır (58). Primer tümörün radikal rezeksiyonu için net oranın aksine, boynun tedavisi özellikle cN0 boyun durumunda tartışmalı bir konu olmuştur. Elektif boyun diseksiyonuna alternatif olarak gözlem veya profilaktik radyasyon önerilmiştir. Bildirilen (gizli) nodal hastalık insidansı, histolojiden bağımsız olarak en az %10'dur ve bunu kanıtlamak için büyük vaka çalışmaları ve çeşitli incelemeler yapılmıştır (59–61).

Yüksek dereceli ve ileri tümör evresinde elektif boyun diseksiyonu yapılması konusunda genel bir mutabakat vardır. Submandibular bez ve farinkste yerleşen tümörlerde gizli lenf nodu hastalığı insidansı göreceli olarak yüksek görünmektedir, bu nedenle bazıları bunu dikkate almayı savunmaktadır (62,63). Ağız boşluğu genellikle gizli servikal tutulum için düşük riskli bir bölge olarak kabul edilir, ancak MEC'de bukkal mukoza için bildirilen %38,9'luk bir insidans bununla çelişmektedir (64–66). Eşleştirilmiş çift analizi, cN0 parotis karsinomu hastalarında elektif boyun diseksiyonu ve gözlem sonrasında sağkalım faydası olduğunu göstermiştir. Bu nedenle en tartışmalı konu, erken evre ve düşük dereceli malign tükürük bezi tümörlerinde cN0 boynun tedavi stratejisi olmaya devam etmektedir. Malign tükürük bezi tümörlerinin ameliyat öncesi sitopatolojik değerlendirmesi zor ve nadiren sonuçsuz olduğundan ve selektif hastalarında elektif boyun diseksiyonu nispeten düşük morbidite taşıdığından, düşük bir eşikle elektif boyun diseksiyonu önermek için yeterli zemin görünmektedir. ACC gibi lenfojenik yayılma eğilimi düşük olan tümörlerde, komşu lenf nodlarına doğrudan infiltratif büyüme nedeniyle uygun bir sınır elde etmek için elektif boyun diseksiyonu kullanılmaktadır (66). Belirli yüksek dereceli vakalarda (örn. tükürük kanalı karsinomu) bölgesel metastaz insidansı önemli ölçüde daha yüksektir (>%50) ve modifiye radikal boyun diseksiyonu gibi daha kapsamlı bir boyun diseksiyonu gerektirir (67).

Geçmişte malign tükürük bezi tümörleri radyorezistan olarak kabul edilse de, adjuvan radyoterapi (RT) lokal kontrolü artırır ve perioperatif tümör yayılımı, ileri evre hastalık (örn. ekstrakapsüler yayılım, >N1), PNI, pozitif ve yakın cerrahi sınırlar ve yüksek dereceli tümörler durumunda endikedir (68). Yoğunluk ayarlı radyoterapi veya tomoterapi yoluyla foton radyasyonu bu adjuvan ortamda standart tedavidir.

Genel olarak, tükürük bezi kanserleri rezeke edilemeyen hastalık durumunda birincil tedavi olarak radyoterapiye orta ila kötü yanıt verir, ancak birincil RT lokorejyonel kontrolü iyileştirir (69). Nötron ışını radyoterapisi, adjuvan ortamda konvansiyonel foton ışını ile karşılaştırılabilir sonuçlara ve kısa süreli sağkalım üzerinde olası üstün etkiye sahip bir alternatif olarak tanımlanmıştır. Ancak kolay ulaşılabilir değildir ve daha yüksek toksisite bildirilmiştir (70,71). Adjuvan veya primer tedavi olarak ve ağırlıklı olarak radyosensitizer olarak kullanılan sisplatin ile eşzamanlı kemoradyasyon kapsamlı bir şekilde çalışılmamıştır, ancak bazı küçük seri çalışmalar, olumsuz özelliklere sahip malign tükürük bezi tümörlerine sahip olan ve indüklenen toksisiteye dayanabilen çoğunlukla genç ve sağlıklı hastalarda sağkalım faydası olduğunu göstermektedir. Ancak kemoterapi eklenmesiyle hastalık kontrolünün arttığına dair kanıt düzeyi sınırlı kalmaktadır (72,73).

Genel olarak sisplatin, karboplatin ve paklitaksel ve metastatik ACC'de siklofosamid, doksorubisin ve paklitaksel gibi geleneksel kemoterapi rejimlerinin yanı sıra, malign tükürük bezi tümörlerinde sistemik tedavi için hedeflerin belirlenmesine yönelik kapsamlı araştırmalar devam etmektedir (74,75). Rekürren/metastatik ortamda konvansiyonel kemoterapi ile yanıt oranları nispeten düşüktür ve etkileri kısa sürelidir (74). Tükürük kanalı karsinomunda potansiyel tedavi için c- Kit, Ki- 67, insan epidermal büyüme reseptörü-2 (HER-2), epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve androjen reseptörü (AR) gibi çok sayıda belirteç tanımlanmıştır (75). Rekürren/metastatik tükürük kanalı karsinomunda androjen deprivasyon tedavisinin etkili olduğu kanıtlanmıştır ve bu ortamda birincil tedavi olarak kabul edilmektedir (76). Bu durum, Her-2 pozitif vakalarda trastuzumabın etkinliğini de açıklamaktadır (77). Androjen deprivasyon

tedavisinin ileri evre tükürük bezi karsinomunda adjuvan ortamda da etkili olduğu kanıtlanmıştır (78).

Malign tükürük bezi tümörlerinde hedefe yönelik tedavilere ilişkin son raporlar umut verici ön sonuçlar ortaya koymakta, ancak malign tükürük bezi tümörlerinin düşük insidansı nedeniyle daha fazla araştırmanın gerekli olduğunu da göstermektedir (79,80). Malign tükürük bezi tümörlerinin biyolojik profilinin çıkarılması, tedavi için umut verici hedeflerin belirlenmesi arayışında devam etmektedir .

2.6. Prognostik Faktörler

Tükürük bezi tümörlerinde 10 yıllık hastaliksız sağkalım oranının farklı çalışmalarda %48 ile %75 arasında değiştiği gösterilmiştir. Birçok çalışmada klinik ve histolojik değişkenlerin sağkalım oranlarını ve klinik prognozu etkilediği kanıtlanmıştır.

Primer tümörün çeşitli klinik özellikleri prognozu öngörmeye önemlidir. Tümör boyutu ve ekstraplandüler uzanımına göre, ileri T evresi tümörler yaygın metastaz ve düşük sağkalım oranları ile ilişkilidir. Tümörün yeri başka bir faktördür. Submandibular ve sublingual bezin malign tümörleri daha fazla metastaz yapma eğilimindedir ve parotis tümörlerinden daha kötü bir klinik sonuca sahiptir. Hastanın yaşı ve cinsiyeti prognozu etkiler. Hastaların klinik semptomları da prognozu etkilemektedir. Fasiyal sinir disfonksiyonu ve ağrı kötü prognoz ile ilişkilidir. Terhaard ve ark. fasiyal sinir paralizisi olan hastalarda bölgesel kontrolün 6,1 kat daha kötü olduğunu göstermiştir (81). Ayrıca birçok çalışma fasiyal sinir felcinin kötü sağkalımın yanı sıra lenf nodu metastazı riskini de artırdığını göstermiştir (82,83).

Birçok çalışma, tükürük bezi tümörlerinin histolojik tipinin iyi veya kötü klinik sonuçla ilişkili olduğunu göstermiştir. Örneğin, adenoid kistik karsinom, düşük dereceli mukoepidermoid karsinom, polimorf düşük dereceli adenokarsinom, bazal hücreli adenokarsinom gibi malign tümörler diğerlerine göre daha iyi lokorejyonel kontrol oranlarına sahiptir. Yüksek dereceli mukoepidermoid karsinom, farklılaşmamış karsinom, skuamöz hücreli karsinom, tiplendirilmemiş adenokarsinom, tükürük kanalı karsinomu gibi tümörler daha kötü prognoza ve daha yüksek lenf nodu metastaz oranlarına sahiptir. Birçok çalışma histolojik derecenin prognostik bir faktör olduğunu kesin olarak kanıtlamıştır. Daha önce histolojik derecelendirme bölümünde bahsedilen tümörler arasında, daha yüksek dereceli olanlar daha kötü prognoza sahiptir. Bu anlamlı fark tedavide de önemlidir ve yüksek dereceli tükürük bezi malignitelerinde postoperatif radyoterapi tercih edilmektedir.

Tek bir histolojik tümör tipi düşünüldüğünde, bazı tümörlerin histolojik

alt tipleri de prognoz açısından farklılıklar göstermektedir. Özellikle mukoepidermoid karsinom ve tiplendirilmemiş adenokarsinomun histolojik alt tipleri farklı davranışlar gösterebilmektedir. Guzzo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı yüksek dereceli mukoepidermoid karsinomlu hastalarda %22, düşük dereceli mukoepidermoid karsinomlu hastalarda ise %97 olarak bulunmuştur (84). Lokal doku invazyonu, tümörün histolojik tipinden bağımsız olarak kötü prognozun bir göstergesidir. Birçok çalışma perinöral invazyonun agresif tümör ilerlemesinin bir göstergesi olabileceğini göstermiştir. Terhaard ve arkadaşları perinöral invazyonun uzak metastaz riskinde bağımsız bir faktör olduğunu bulmuştur. Benzer şekilde, Hocwald ve ark. perinöral invazyonun hastalıksız sağkalım için bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğunu bulmuştur (60). Lokal kemik invazyonu da kısa sağkalım ve lokal nüks ile ilişkilidir. Pozitif cerrahi sınır varlığının da kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (81). Therkildsen ve arkadaşları bunun kötü lokorejyonel kontrol ve kısa sağkalım oranlarında bağımsız bir değişken olduğunu göstermiştir (85).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Dizaynı ve Hasta Seçimi

Bu çalışmaya, Bursa Uludağ Üniversitesi hastanesine 2010 Ocak ila 2022 Ağustos tarihlerinde başvurmuş malign tükürük bezi tümörü tanısı olan 51 hasta dahil edilmiştir.

Çalışma, Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 10.11.2022 tarihli ve 2011-KAEK-26/636 karar nolu etik kurul onayı sonrası çalışma başlatıldı. Hastaların bilgilerine, hasta dosyalarından, otomasyon sisteminden ve patoloji arşivinden ulaşıldı.

Araştırmamız retrospektif kohort çalışmasıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık durumu, patolojik alt tipleri, tanı tarihleri, nüks tarihleri, operasyon tarihleri, aldıkları tedaviler, son kontrol tarihleri ve/veya ölüm tarihleri belirlendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 18 yaş ve üzeri hastalar
2. Malign tükürük bezi tümörü olan hastalar
3. Merkezimizde takipli hastalar
- 4.Dosyaları eksiksiz olan hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. Benign tükürük bezi tümörü olan hastalar
2. Dosyaları eksik olan hastalar
3. Başka merkezde takip edilen hastalar
4. 18 yaş altı olan hastalar

3.2. İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmanın örnek büyüklüğünü hesaplamada, her değişken için Power (Testin Gücü) en az %80 ve Tip-1 hata %5 alınarak belirlenmiştir. Çalışmadaki sürekli ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığına Shapiro-Wilk ($n < 50$) ve Skewness-Kurtosis testleri ile bakılmış ve ölçümler normal dağıldığından dolayı Parametrik testler uygulanmıştır. Çalışmadaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama (mean), standart sapma (SD), minimum, maksimum, sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Bazı kategorik değişkenlerin, Sağkalıma (Survival) etkisini incelemek üzere Kaplan-Meier Survival Analizi ve Log-rank testi kullanılmıştır. Sürekli ölçümler arası ilişkiyi belirlemede Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemede ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmış ve analizler için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.26) istatistik paket programı kullanılmıştır.

4.BULGULAR

4.1.Epidemiyolojik Veriler

Çalışmamıza yirmi dokuzu (%56,9) erkek yirmi ikisi (%43,1) kadın olmak üzere elli bir hasta dahil edildi. Hastaların % 66,7'si altmış beş yaş altındayken, % 33,3'ü altmış beş yaş ve üzerindedir. Elli bir hastanın kırk üçü (%84,3) tanı anında opere olmuştur. Tanı anında hastaların %9,6'sının (5 hasta) uzak metastatik tutulumu mevcuttu. Hastalarımızın %88,2'si (45 hasta) parotis malign neoplazmi, %5,9'u (3 hasta) submandibuler bez malign neoplazmi, %5,9'u (3 hasta) minör tükütük bezi malign neoplazmi tanısı almışken, %2'si (1 hasta) sublingual bez malign neoplazmi tanısı almıştı

Çalışmamızdaki hastalarda en sık görülen patolojik alt tip %31,4 ile (16 hasta) adenoid kistik karsinomdu. En sık saptanan ikinci alt tip ise %25,5 ile (13 hasta) duktus karsinomdu. Pleomorfik adenoma ex karsinom ve mukoepidermoid karsinom daha nadir olarak görüldü.

Tablo 7'de hastaların klinik ve patolojik özelliklerine ilişkin bulgular verilmiştir.

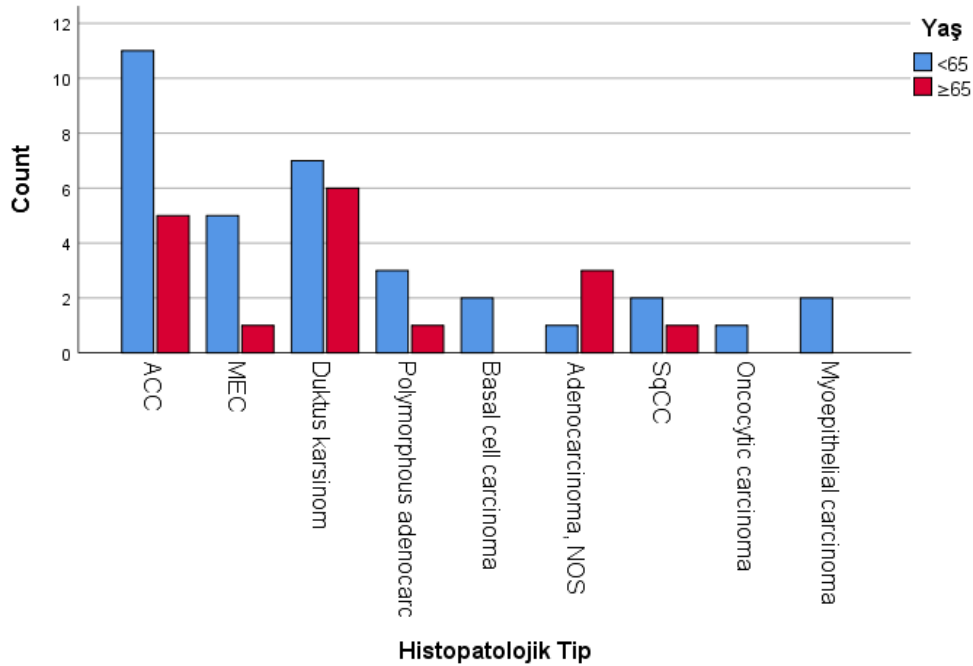
Tablo 7: Klinik ve patolojik özellikler -1

		N	%
Yaş	<65	34	66,7%
	≥65	17	33,3%
Cinsiyet	Erkek	29	56,9%
	Kadın	22	43,1%
Tanı	Biyopsi	8	15,7%
	Operasyon	43	84,3%
Tanı anı	Distant Metastaz yok	46	90,2%
	Distant Metastaz	5	9,8%
Primer Lokasyon	Parotis	45	88,2%
	Submandibular	3	5,9%
	Sublingual	1	2,0%
	Minör Tükrük Bezleri	2	3,9%
Operasyon	Yok	2	3,9%
	Var	49	96,1%
Histopatolojik Tip	Adenoid Kistik Karsinom	16	31,4%
	Mukoepidermoid Karsinom	6	11,8%
	Duktus Karsinomu	13	25,5%
	Pleomorfik Adenome Ex Karsinom	4	7,8%
	Bazal Hücreli Karsinom	2	3,9%
	Adenokarsinom, NOS	4	7,8%
	Skuamöz Hücreli Karsinom	3	5,9%
	Onkositik Karsinom	1	2,0%
	Miyoeptilyal Karsinom	2	3,9%
Evre	1	9	17,6%
	2	9	17,6%
	3	10	19,6%
	4	23	45,1%

Altmış beş yaş ve üzeri hasta grubunda çalışmamızda en sık saptanan patolojik alt tip duktus karsinomu hastaların yüzde %35,2'sinde (6 hasta) gözlenmiştir. İkinci olarak adenoid kistik karsinom %29,4 (5 hasta) hastada saptandı. Altmış beş yaş altındaki hastalarda ise adenoid kistik karsinom %32,3 (11 hasta) en çok saptanan patolojik alt tipti. **Tablo 8**'de histopatolojik tip yaş ilişkisi verilmiştir.

Tablo 8: Histopatolojik tip yaş ilişkisi

Histopatolojik Tip	Yaş				p.
	<65		≥65		
	N	%	N	%	
Adenoid Kistik Karsinom	11	68,8%	5	31,3%	,485
Mukoepidermoid Karsinom	5	83,3%	1	16,7%	
Duktus karsinom	7	53,8%	6	46,2%	
Pleomorfik Adenome Ex Karsinom	3	75,0%	1	25,0%	
Bazal Hücreli Karsinom	2	100,0%	0	0,0%	
Adenokarsinom, NOS	1	25,0%	3	75,0%	
Skuamöz Hücreli Karsinom	2	66,7%	1	33,3%	
Onkositik Karsinom	1	100,0%	0	0,0%	
Miyoeptilyal Karsinom	2	100,0%	0	0,0%	



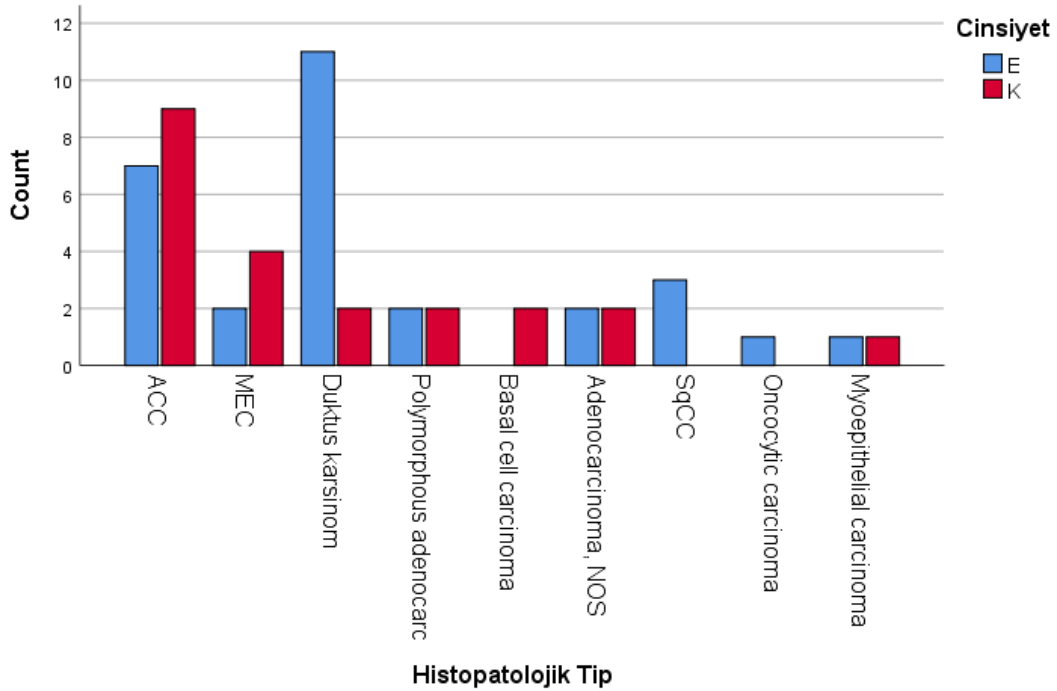
Şekil 2: Histopatolojik alt tip yaş ilişkisi

Çalışmamızda erkek hasta grubuna duktus karsinomu %37,9(11 hasta) en sık saptanan patolojiydi. Adenoid kistik karsinom ise %24,1 (7 hasta) ile en sık saptanan ikinci patoloji olarak gözlemlendi. Çalışmamızda kadın hasta grubunda adenoid kistik karsinom %40,9 (9 hasta) ile en sık saptanan patolojiydi. **Tablo 9**'da histopatolojik tip cinsiyet ilişkisi verilmiştir.

Tablo 9 : Histopatolojik tip cinsiyet ilişkisi

Histopatolojik Tip	Cinsiyet				*p.
	E		K		
	N	%	N	%	
Adenoid Kistik Karsinom	7	43,8%	9	56,3%	,133
Mukoepidermoid Karsinom	2	33,3%	4	66,7%	
Duktus karsinomu	11	84,6%	2	15,4%	
Pleomorfik Adenome Ex Karsinom	2	50,0%	2	50,0%	
Bazal Hücreli Karsinom	0	0,0%	2	100,0%	
Adenokarsinom, NOS	2	50,0%	2	50,0%	
Skuamöz Hücreli Karsinom	3	100,0%	0	0,0%	
Onkositik Karsinom	1	100,0%	0	0,0%	
Miyoeptilyal Karsinom	1	50,0%	1	50,0%	

*Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri



Şekil 3: Histopatolojik alt tip cinsiyet ilişkisi

Elli bir hastanın kırk üçü (%84,3) tanısını opere olarak almıştır. Sekiz hasta (%15,7) ise tanısını biyopsi sonucu almıştır. Tanı anı metastatik olmayan kırk altı hastanın on beşi (%32,6) adjuvan kemoterapi almıştır. Tanı anı metastatik olmayan kırk altı hastanın yirmi sekizi adjuvan radyoterapi (%60,9) tedavisini almıştır. Tanı anı metastatik olan hasta sayısı beştir (%9,9) .

Tablo 10'da hastaların klinik ve patolojik özelliklerine ilişkin bulgular verilmiştir.

Tablo 10: Klinik ve patolojik özellikler -2

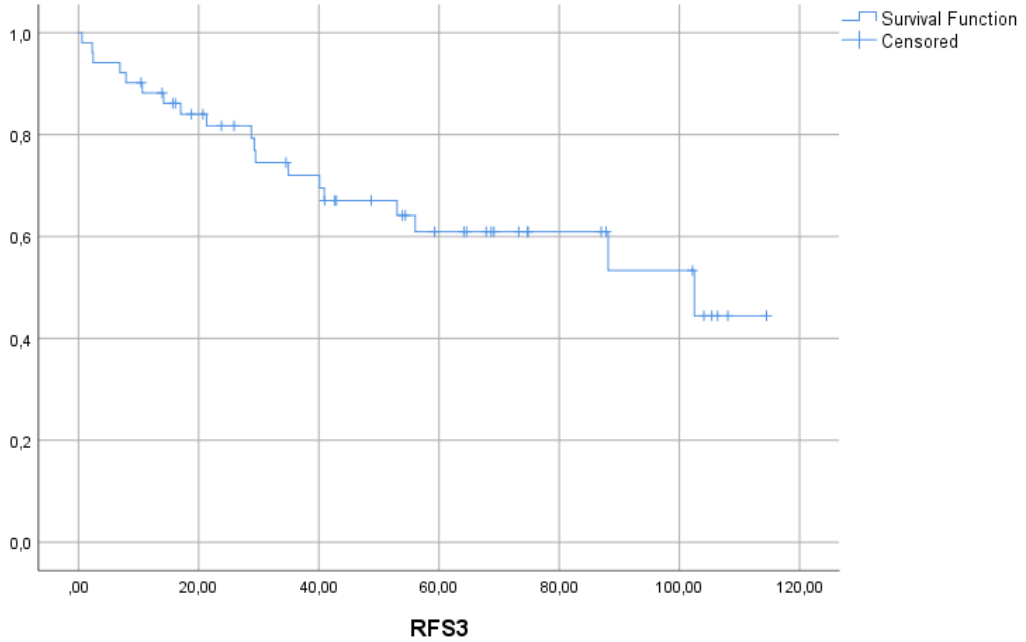
		N	%
Operasyon durumu	Var	49	3,9
	Yok	2	96,1
Biyopsi Öyküsü	Var	8	15,7
	Yok	43	84,3
Nüks var/yok	Var	2	3,9
	Yok	49	96,1
Hasta yaşam durumu	Ex	19	37,3
	Yaşiyor	32	62,7
Tanıda uzak metastaz durumu	Var	5	9,9
	Yok	46	90,1
Adjuvan Kt Öyküsü	Var	15	32,6
	Yok	31	67,4
Adjuvan Rt Öyküsü	Var	28	60,9
	Yok	18	39,1

4.2.Sağkalım Verileri

Çalışmamızdaki hastaların genel sağkalımı süresi (GSS) $78,63 \pm 6,4$, (66,02-91,24 %95 HR) ay, hastaliksız sağkalım süresi (HSS) ise $76,77,0 \pm 6,67$ (63,70- 89,84 %95 HR) ay olarak saptandı. Bir yıllık hastaliksız sağkalım %88,2 \pm 0,5, iki yıllık hastaliksız sağkalım %81,7 \pm 0,6 beş yıllık hastaliksız sağkalım ise %63,2 \pm 0,8'idi. **Tablo 11**'de genel ve hastaliksız sağkalım süreleri verilmiştir.

Tablo 11: Genel ve hastaliksız sağkalım süreleri

Genel sağkalım süresi	78,63 \pm 6,43 ay (66,02 – 91,24)
Hastaliksız sağkalım süresi	76,77 \pm 6,67 ay (63,70 – 89,84)
1 yıllık hastaliksız sağkalım	%88,2 \pm 0,5
2 yıllık hastaliksız sağkalım	%81,7 \pm 0,6
5 yıllık hastaliksız sağkalım	%63,2 \pm 0,8



Şekil 4: Hastaliksız sağkalım grafiği

Çalışmamızda tanıya göre mortalite sayı ve oranları **Tablo 12**'de verilmiştir Buna göre; biyopsi ile tanı alan 8 hastadan 4 hasta ex olurken, 4 hasta yaşayan hasta olmuştur. Yine; opere olarak tanı alan 43 hastadan 15 hasta ex olurken, 28 hasta ise yaşayan hasta olmuştur. Genel sağkalıma bakıldığında ise; 51 hastadan 19'unun (%37,3) ex olduğu gözlenmiştir.

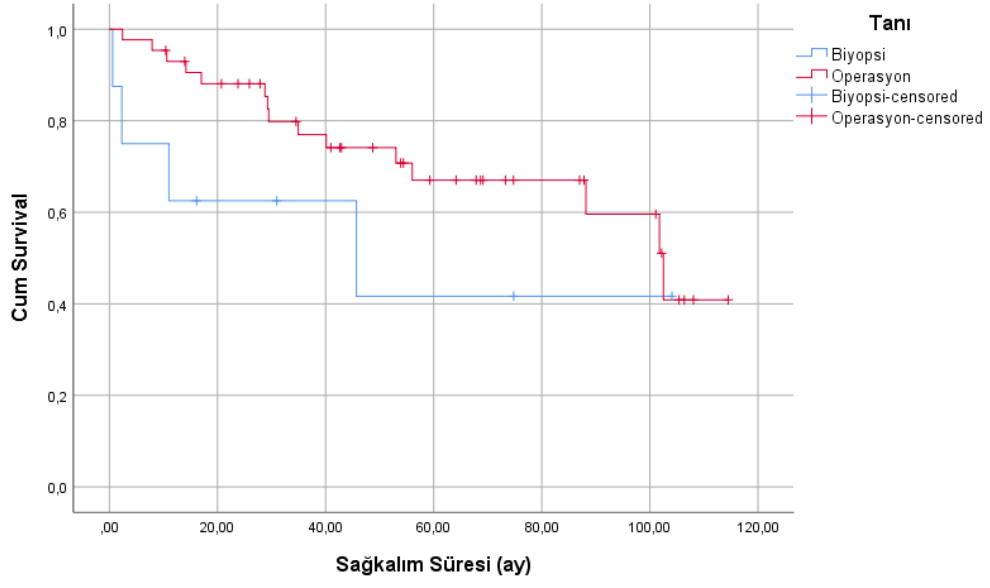
Tablo 12: Tanıya Göre Mortalite Sıklığı

Tanı	Total N	n (%)	Censored	
			n	%
Biyopsi	8	4 (%50)	4	50,0
Operasyon	43	15 (%34,9)	28	65,1
Genel Sağkalım	51	19 (%37,3)	32	62,7

Çalışmamızda sağkalım analizi sonuçları kapsamında; tanıya göre, ortalama yaşam süreleri tahmin değerleri **Tablo 13**'de verilmiştir (Survival analizi ve Log-rank testi). Burada görüldüğü gibi; tanı gruplarının, sağkalım süresi üzerinde istatistik olarak anlamlı bir etkisi gözlenememiştir ($p>0,05$). Buna göre; opere olarak tanı alan hastaların ortalama sağkalım süresi 82 ay ile biyopsi ile tanı alan hastalardan (54 ay) daha yüksektir. Ancak bu fark anlamlı kabul edilmemiştir. Genel sağkalıma bakıldığında ise ortalama sağkalım süresi 78,6 ay olduğu görülmüştür.

Tablo 13: Tanıya Göre Sağkalım (Survival) Süreleri

Tanı	Mean				Log Rank (Mantel-Cox) *p.
	Ort. Sağkalım Tahmini (ay)	Std. Hata	95% Güven Aralığı		
			Alt	Üst	
Biyopsi	54,621	16,940	21,418	87,823	,212
Operasyon	82,148	6,622	69,169	95,126	
Genel Sağkalım	78,630	6,434	66,019	91,241	



Şekil 5: Tanıya Göre Survival fonksiyonu grafiği

Çalışmamızda yaşa göre mortalite sayıları **Tablo 14**'de verilmiştir. Buna göre; “<65 yaş grubunda”, 34 hastadan 9 hasta ex olurken, 25 hasta ise yaşayan hasta olmuştur. Yine; “≥65 yaş grubuna”, 17 hastadan 10 hasta ex olurken, 7 hasta ise yaşayan hasta olmuştur. Genel mortaliteye bakıldığında ise; 51 hastadan 19'unun (%37,3) ex olduğu gözlenmiştir.

Tablo 14: Yaşa Göre Mortalite Sıklığı

Yaş	Total N	n	Censored	
			n	%
Yaş <65	34	9	25	73,5%
Yaş ≥65	17	10	7	41,2%
Genel Sağlıkım	51	19	32	62,7%

Çalışmamızda sağkalım analizi sonuçları kapsamında; yaşa göre, ortalama yaşam süreleri tahmin değerleri **Tablo 15**'de verilmiştir (Survival analizi ve Log-rank testi). Burada görüldüğü gibi; yaş gruplarının sağkalım süresi üzerinde istatistik olarak anlamlı bir etkisi gözlenmiştir (p=0,001). Buna göre; <65 yaş olan hastaların ortalama sağkalım süresi 93 ay ile ≥65 yaş olan hastalardan (37 ay) daha yüksektir. Bu fark anlamlı kabul edilmiştir. Genel Sağkalıma bakıldığında ise ortalama sağkalım süresi 78,6 ay olduğu görülmüştür.

Tablo 15: Yaşa Göre Sağkalım (Survival) Süreleri

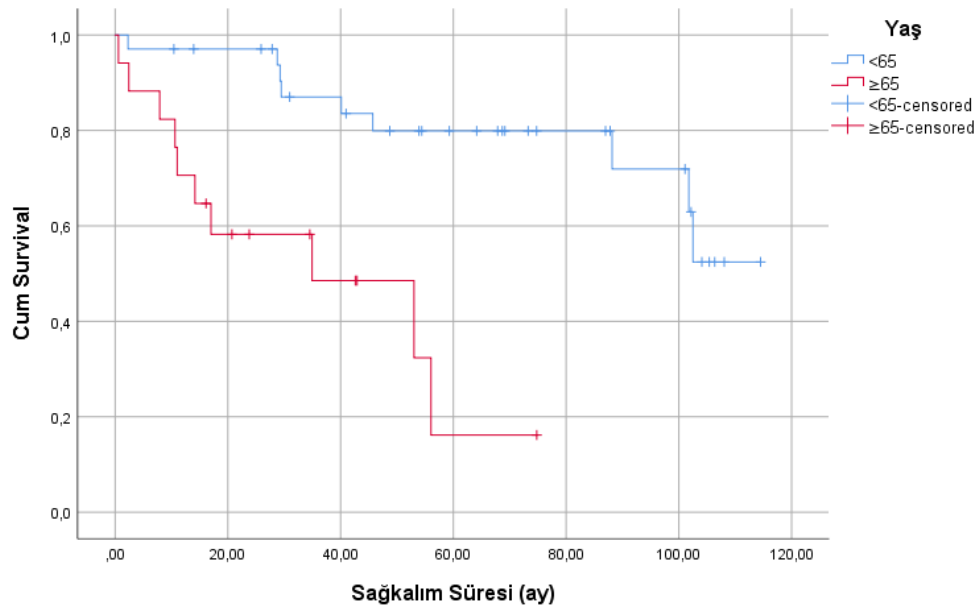
Yaş	Mean				Log Rank (Mantel-Cox) *p.
	Ort. Sağkalım Tahmini (ay)	Std. Hata	95% Güven Aralığı		
			Alt	Üst	
Yaş <65	93,038	6,264	80,760	105,316	,001
Yaş ≥65	36,981	6,824	23,607	50,356	
Genel Sağkalım	78,630	6,434	66,019	91,241	

Altmış beş yaş altındaki hastaların bir yıllık genel sağkalımı %97,1±0,29, iki yıllık genel sağkalımı %93,7±0,43, beş yıllık genel sağkalımı %79,9±0,74 olarak saptandı. altmış beş yaş ve üzeri hastaların ise bir yıllık genel sağkalımı %70,6±1,11, iki yıllık genel sağkalımı %48,5±1,34, beş yıllık sağkalımı %16,2±1,39 idi. **Tablo 16**' da genel sağkalım yaş ilişkisi verilmiştir.

Tablo 16: Genel Sağkalım (OS) süresi Yaş ilişkisi

<65 YAŞ HASTALAR	
1 Yıllık Sağkalım	%97,1±,029
2 Yıllık Sağkalım	%93,7±,043
5 Yıllık Sağkalım	%79,9±,074

≥65 YAŞ HASTALAR	
1 Yıllık Sağkalım	%70,6±,111
2 Yıllık Sağkalım	%48,5±,134
5 Yıllık Sağkalım	%16,2±,139



Şekil 6: Yaşa Göre Survival fonksiyonu grafiği

Çalışmamızda cinsiyete göre mortalite sayıları **Tablo 17**'de verilmiştir. Buna göre; erkek grubunda, 29 hastadan 11 hasta ex olurken, 18 hasta ise yaşayan hasta olmuştur. Yine; kadın grubunda, 22 hastadan 8 hasta ex olurken, 14 hasta yaşayan hasta olmuştur. Genel mortaliteye bakıldığında ise; 51 hastadan 19'unun (%37,3) ex olduğu gözlenmiştir.

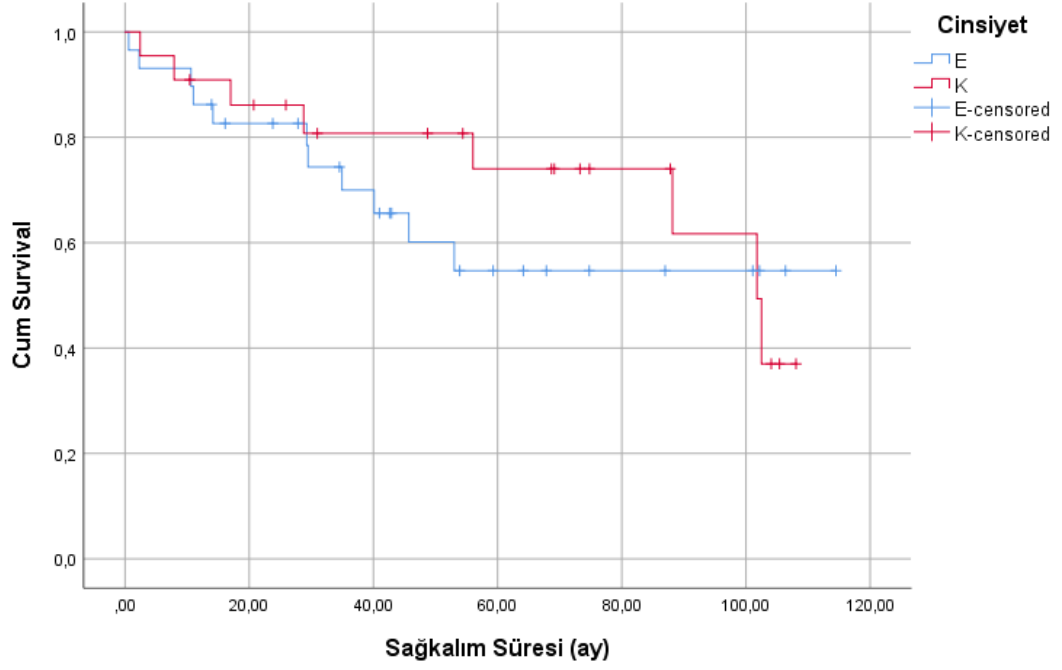
Tablo 17: Cinsiyete Göre Mortalite Sıklığı

Cinsiyet	Total N	n (%)	Censored	
			n	%
Erkek	29	11	18	62,1%
Kadın	22	8	14	63,6%
Genel Sağlıkım	51	19	32	62,7%

Çalışmamızda sağkalım analizi sonuçları kapsamında; cinsiyete göre, ortalama yaşam süreleri tahmin değerleri **Tablo 18**'de verilmiştir (Survival analizi ve Log-rank testi). Burada görüldüğü gibi; cinsiyet gruplarının, sağkalım süresi üzerinde istatistik olarak anlamlı bir etkisi gözlenememiştir ($p>0,05$). Buna göre; kadın hastaların ortalama sağkalım süresi (83 ay ile) erkek hastalardan (75 ay) daha yüksektir. Ancak bu fark anlamlı kabul edilmemiştir. Genel sağkalıma bakıldığında ise ortalama sağkalım süresi 78,6 ay olduğu görülmüştür.

Tablo 18: Cinsiyete Göre Sağkalım (Survival) Süreleri

Cinsiyet	Mean				Log Rank (Mantel-Cox) *p.
	Ort. Sağkalım Tahmini (ay)	Std. Hata	95% Güven Aralığı		
			Alt	Üst	
Erkek	75,061	9,103	57,219	92,902	,554
Kadın	82,669	8,205	66,587	98,750	
Genel Sağlıkım	78,630	6,434	66,019	91,241	

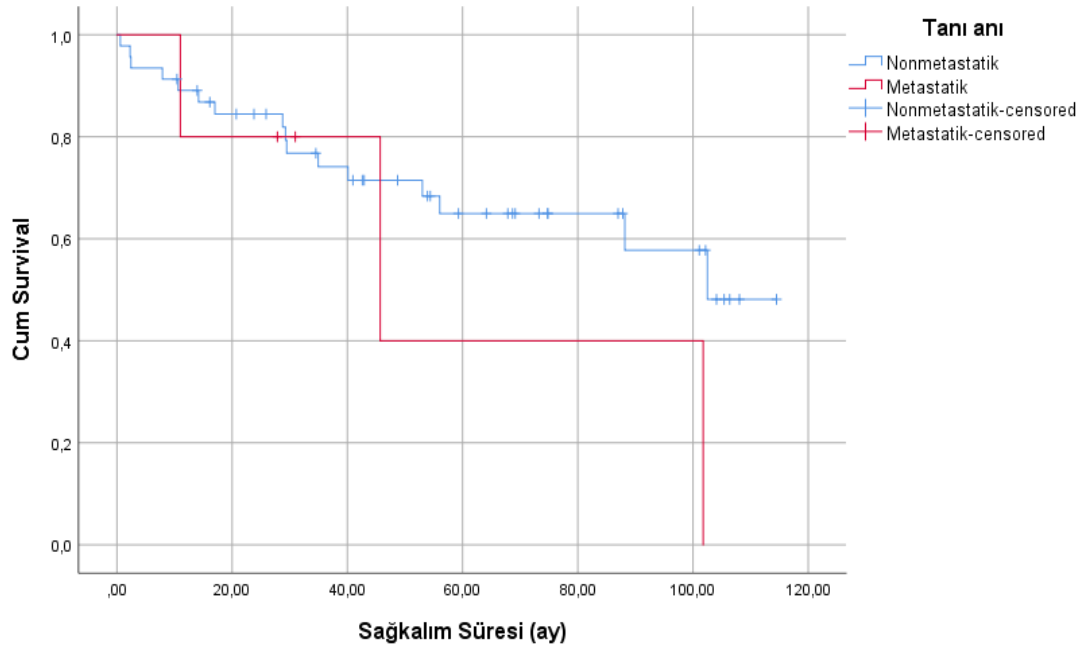


Şekil 7: Cinsiyete Göre Survival fonksiyonu grafiği

Çalışmamızda sağkalım analizi sonuçları kapsamında; tanı anına göre, ortalama yaşam süreleri tahmin değerleri **Tablo 19**'da verilmiştir (Survival analizi ve Log-rank testi). Burada görüldüğü gibi; tanı anı gruplarının, sağkalım süresi üzerinde istatistik olarak anlamlı bir etkisi gözlenememiştir ($p>0,05$). Buna göre; uzak metastazı olmayan hastaların ortalama sağkalım süresi 80 ay ile uzak metastazı olan hastalardan (61 ay) daha yüksektir. Ancak bu fark anlamlı kabul edilmemiştir. Genel sağkalıma bakıldığında ise ortalama sağkalım süresi 78,6 ay olduğu görülmüştür.

Tablo 19: Tanı Anına Göre Sağkalım (Survival) Süreleri

Tanı Anı	Mean				Log Rank (Mantel-Cox) *p.
	Ort. Sağkalım Tahmini (ay)	Std. Hata	95% Güven Aralığı		
			Alt	Üst	
Nonmetastatik	80,349	6,795	67,031	93,668	,242
Metastatik	61,188	23,794	14,551	107,825	
Genel Sağkalım	78,630	6,434	66,019	91,241	



Şekil 8: Tanı Anına Göre Survival fonksiyonu grafiği

Çalışmamızda adjuvan kemoterapiye göre mortalite sayıları **Tablo 20**'de verilmiştir Buna göre; adjuvan kemoterapi almayanlarda, 31 hastadan 12 hasta ex olurken, 19 hasta ise yaşayan hasta olmuştur. Yine; adjuvan kemoterapi alanlarda, 15 hastadan 4 hasta ex olurken, 11 hasta ise yaşayan hasta olmuştur. Genel mortaliteye bakıldığında ise; 51 hastadan 19'unun (%37,3) ex olduğu gözlenmiştir.

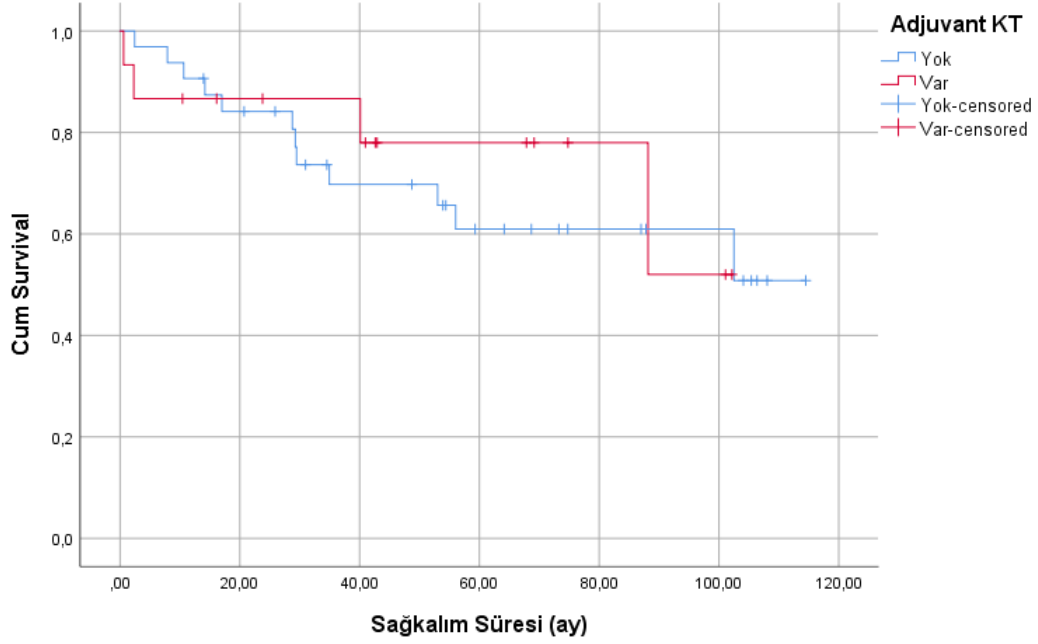
Tablo 20: Adjuvan Kemoterapiye Göre Mortalite Sıklığı

Adjuvan Kemoterapi	Total N	n (%)	Censored	
			n	%
Yok	31	12	19	61,2%
Var	15	4	11	73,3%
Genel Sağlıkım	46	16	30	65,2%

Çalışmamızda sağkalım analizi sonuçları kapsamında; adjuvan kemoterapi göre, ortalama yaşam süreleri tahmin değerleri **Tablo 21**'de verilmiştir (Survival analizi ve Log-rank testi). Burada görüldüğü gibi; adjuvan kemoterapinin, sağkalım süresi üzerinde istatistik olarak anlamlı bir etkisi gözlenememiştir ($p>0,05$). Buna göre; adjuvan kemoterapi alan ve almayan hastaların ortalama sağkalım süresi aynı (79 ay) bulunmuştur. Genel sağkalıma bakıldığında ise ortalama sağkalım süresi 78,6 ay olduğu görülmüştür.

Tablo 21: Adjuvan Kemoterapiye Göre Sağkalım (Survival) Süreleri

Adjuvan KT	Mean				Log Rank (Mantel-Cox) *p.
	Ort. Sağkalım Tahmini (ay)	Std. Hata	95% Güven Aralığı		
			Alt	Üst	
Yok	79,475	8,066	63,665	95,284	,741
Var	79,724	9,692	60,728	98,720	
Genel Sağlıkım	80,800	6,724	67,621	93,979	



Şekil 9: Adjuvan Kemoterapiye Göre Survival fonksiyonu grafiği

Çalışmamızda adjuvan radyoterapiye göre mortalite sayıları **Tablo 22**'de verilmiştir Buna göre; adjuvan radyoterapi almayanlarda, 18 hastadan 4 hasta ex olurken, 14 hasta ise yaşayan hasta olmuştur. Yine; adjuvan radyoterapi alanlarda, 28 hastadan 12 hasta ex olurken, 16 hasta ise yaşayan hasta olmuştur. Genel mortaliteye bakıldığında ise; 51 hastadan 19'unun (%37,3) ex olduğu gözlenmiştir.

Tablo 22: Adjuvan Radyoterapiye Göre Mortalite Sıklığı

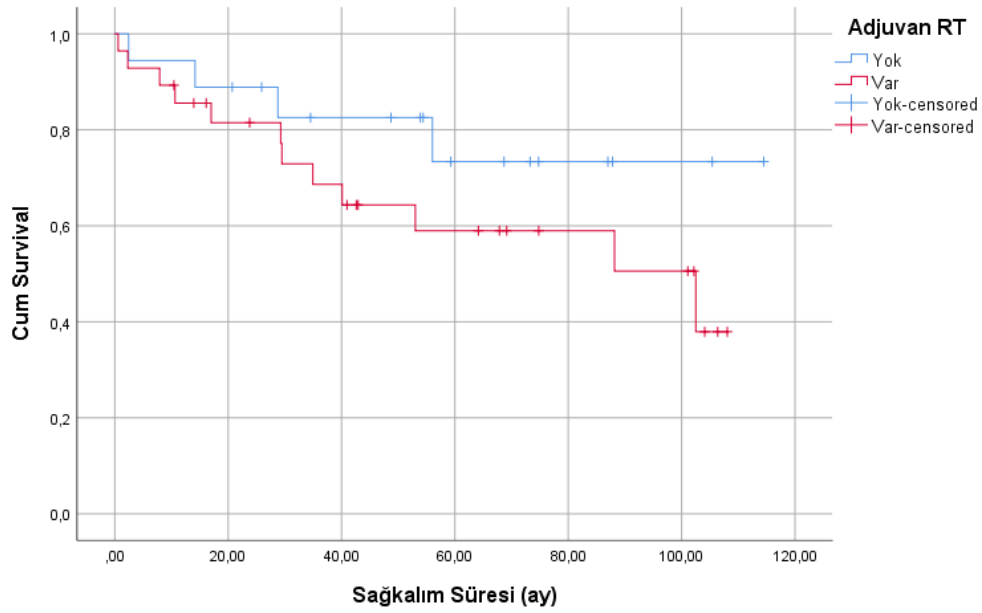
Adjuvan Radyoterapi	Total N	n (%)	Censored	
			n	%
Yok	18	4	14	77,8%
Var	28	12	16	57,1%
Genel Sağkalım	46	16	30	65,2%

Çalışmamızda sağkalım analizi sonuçları kapsamında; adjuvan radyoterapiye göre, ortalama yaşam süreleri tahmin değerleri **Tablo 23**'de verilmiştir (Survival analizi ve Log-rank testi). Burada görüldüğü gibi; adjuvan radyoterapinin, sağkalım süresi üzerinde istatistik olarak anlamlı bir etkisi

gözlenememiştir ($p>0,05$). Buna göre; adjuvan radyoterapi almayan hastaların ortalama sağkalım süresi 91 ay ile adjuvan radyoterapi alan hastalardan (71 ay) daha yüksektir. Ancak bu fark anlamlı kabul edilmemiştir. Genel sağkalıma bakıldığında ise ortalama sağkalım süresi 78,6 ay olduğu görülmüştür.

Tablo 23: Adjuvan Radyoterapiye Göre Sağkalım (Survival) Süreleri

Adjuvan Radyoterapi	Mean				Log Rank (Mantel-Cox) *p.
	Ort. Sağkalım Tahmini (ay)	Std. Hata	95% Güven Aralığı		
			Alt	Üst	
Yok	91,894	9,889	72,511	111,278	,208
Var	71,408	8,313	55,114	87,702	
Genel Sağkalım	80,349	6,795	67,031	93,668	

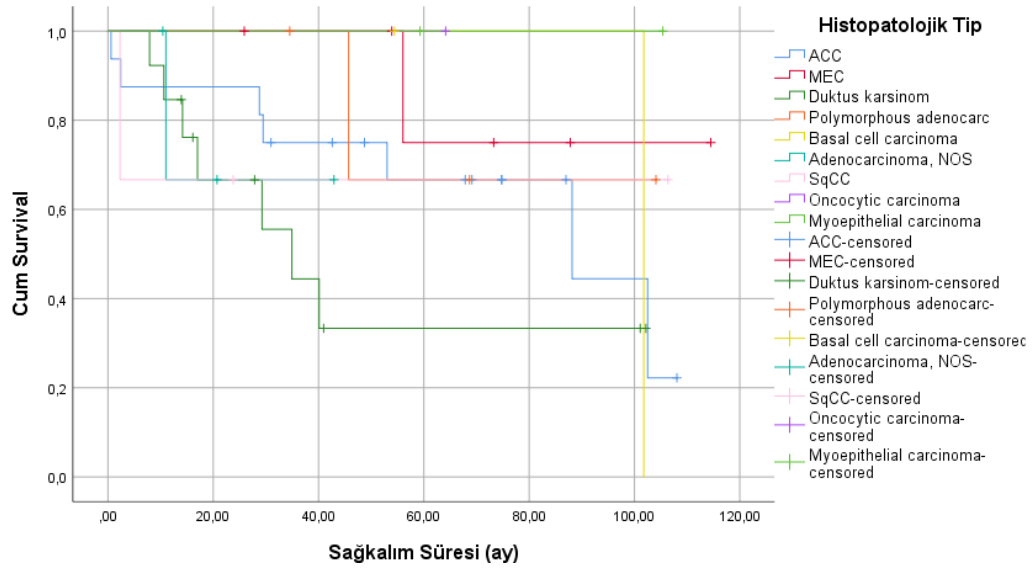


Şekil 10: Adjuvan Radyoterapiye Göre Survival fonksiyonu grafiği

Çalışmamızda sağkalım analizi sonuçları kapsamında; histopatolojik tipe göre, Log-rank testi sonucu **Tablo 24**'de verilmiştir. histopatolojik tipe göre, iki alt grupta sıfır adet gözlenen mortalite olduğundan dolayı, tabloda sadece Log-rank analizi sonucu hesaplanmıştır. Buna göre histopatolojik tipin sağkalım süresi üzerinde istatistik olarak anlamlı bir etkisi gözlenememiştir ($p>0,05$).

Tablo 24: Histopatolojik Tipe Göre Mortalite Sıklığı

Histopatolojik Tip	Total N	n (%)	Censored	
			n	%
ACC	16	7	9	56,3%
MEC	6	1	5	83,3%
Duktus karsinom	13	7	6	46,2%
Polymorphous adenocarcinoma	4	1	3	75,0%
Basal cell carcinoma	2	1	1	50,0%
Adenocarcinoma, NOS	4	1	3	75,0%
SCC	3	1	2	66,7%
Oncocytic carcinoma	1	0	1	100,0%
Myoepithelial carcinoma	2	0	2	100,0%
Genel Sağkalım	51	19	32	62,7%



Şekil 11: Histopatolojik Tipe Göre Survival fonksiyonu grafiği

Çalışmamızda evreye göre mortalite sayıları **Tablo 25**'de verilmiştir. Buna göre; evre-1 grubunda, 9 hastadan 1 hasta ex olurken, 8 hasta ise yaşayan hasta olmuştur. Yine; evre-2 grubunda, 9 hastadan 2 hasta ex olurken, 7 hasta ise yaşayan hasta olmuştur. evre-3 grubunda, 10 hastadan 5 hasta ex olurken, 5 hasta ise yaşayan hasta olmuştur. Evre-4 grubunda, 23 hastadan 11 hasta ex olurken, 12 hasta ise yaşayan hasta olmuştur.

Tablo 25: Evreye Göre Mortalite Sıklığı

Evre	Total N	n (%)	Censored	
			n	%
Evre-1	9	1	8	88,9%
Evre-2	9	2	7	77,8%
Evre-3	10	5	5	50,0%
Evre-4	23	11	12	52,2%
Genel Sağkalım	51	19	32	62,7%

Çalışmamızda sağkalım analizi sonuçları kapsamında; evreye göre, ortalama yaşam süreleri tahmin değerleri **Tablo 26**'da verilmiştir (Survival analizi ve Log-rank testi). Burada görüldüğü gibi; evrenin, sağkalım süresi üzerinde istatistik olarak anlamlı bir etkisi gözlenmiştir ($p=0,037$). Buna göre; en yüksek ortalama sağkalım süresi 106 ay ile evre-1'de gözlenmiştir. Evre arttıkça sağkalım süresi düşmektedir. Genel sağkalıma bakıldığında ise ortalama sağkalım süresi 78,6 ay olduğu görülmüştür.

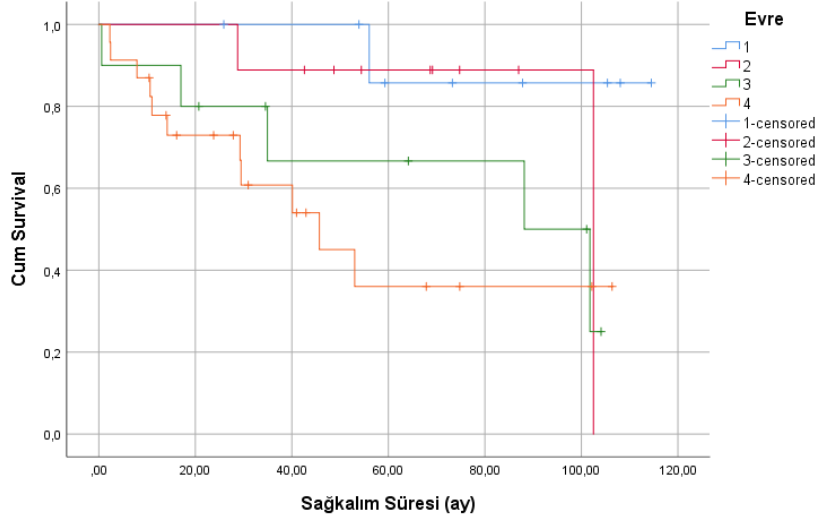
Tablo 26: Evreye Göre Sağkalım (Survival) Süreleri

Evre	Mean				Log Rank (Mantel-Cox) *p.
	Ort. Sağkalım Tahmini (ay)	Std. Hata	95% Güven Aralığı		
			Alt	Üst	
Evre-1	106,147	7,733	90,990	121,304	,037
Evre-2	94,308	10,923	72,899	115,717	
Evre-3	72,572	12,999	47,094	98,050	
Evre-4	55,714	9,980	36,153	75,274	
Genel Sağkalım	78,630	6,434	66,019	91,241	

Tanı anında evre 1 olan hastaların ortalama genel sağkalımı 106,14±7,73 ay, evre 2 olan hastaların 94,30±10,92 ay, evre 3 olan hastaların 72,57±12,99 ay, evre 4 olan hastaların 55,71±9,9 ay olarak saptanmıştır. Evre 1 olan hastaların bir yıllık sağkalımı %100, iki yıllık sağkalımları %100, beş yıllık sağkalımları %85,7±13,2'dir. Evre 2 olan hastaların bir yıllık sağkalımı %100, iki yıllık sağkalımları %88,9±10,5, beş yıllık sağkalımları %88,9±10,5'tir. Evre 3 olan hastaların bir yıllık sağkalımı %80,0±12, iki yıllık sağkalımları %66,7±16,1, beş yıllık sağkalımları %50,0±18,8'dir. Evre 4 olan hastaların bir yıllık sağkalımı %77,8±8,9, iki yıllık sağkalımları %66,9±10,5, beş yıllık sağkalımları %36,0±13,0'dır. **Tablo 27**'de genel sağkalım evre ilişkisi verilmiştir.

Tablo 27: Genel Sağkalım (OS) süresi Evre ilişkisi

EVRE 1 HASTALAR	
1 Yıllık Sağkalım	%100
2 Yıllık Sağkalım	%100
5 Yıllık Sağkalım	%85,7±13,2
EVRE 2 HASTALAR	
1 Yıllık Sağkalım	%100
2 Yıllık Sağkalım	%88,9±10,5
5 Yıllık Sağkalım	%88,9±10,5
EVRE 3 HASTALAR	
1 Yıllık Sağkalım	%80,0±12,6
2 Yıllık Sağkalım	%66,7±16,1
5 Yıllık Sağkalım	%50,0±18,8
EVRE 4 HASTALAR	
1 Yıllık Sağkalım	%77,8±8,8
2 Yıllık Sağkalım	%66,9±10,5
5 Yıllık Sağkalım	%36,0±13,0



Şekil 12: Evreye Göre Survival fonksiyonu grafiği

Çalışmamızda genel mortalite sayıları **Tablo 28**'de verilmiştir. Genel mortaliteye bakıldığında; 51 hastadan 19'unun (%37,3) ex olduğu ve 32 hasta(62,7) ise yaşayan hasta olduğu görülmüştür.

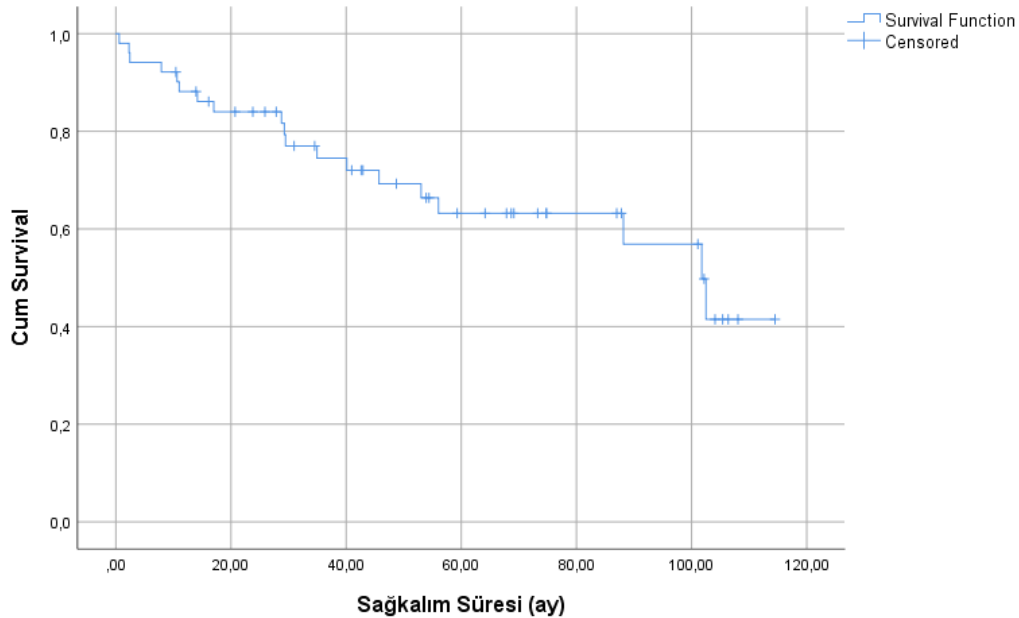
Tablo 28: Genel Mortalite Sıklığı

	Total N	n (%)	Censored	
			n	%
Genel Sağkalım	51	19	32	62,7%

Çalışmamızda genel sağkalım analizi sonuçları kapsamında; genel ortalama yaşam süreleri tahmin değerleri **Tablo 29**'da verilmiştir (Survival analizi). Buna göre; genel sağkalıma bakıldığında ortalama sağkalım süresi 78,6 ay olduğu görülmüştür.

Tablo 29: Genel Sağkalım (Survival) Süreleri

	Mean			
	Ort. Sağkalım Tahmini (ay)	Std. Hata	95% Güven Aralığı	
			Alt	Üst
Genel Sağkalım	78,630	6,434	66,019	91,241



Şekil 13: Genel Survival fonksiyonu grafiği

5.TARTIŞMA

Malign tükürük bezi tümörlerinin çoğunda, tümör tipine göre değişkenlikler görülebilse de erkek cinsiyet yüksek oranda görülmektedir. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda yer alan hastaların da çoğunluğu (%56,9'u) erkekti (86).

Literatürdeki çalışmalarda hastaların büyük kısmının altmış beş yaşın altında olduğu görülmektedir. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların %66,7'si altmış beş yaş altındaydı (87).

Tükürük bezi tümörlerinde tanı anında ince iğne aspirasyon biyopsisi ve cerrahi sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda ince iğne aspirasyon biyopsisi sonrası tümör ekimi ve tanıdaki zorluklar nedeniyle cerrahi operasyon ön plana çıkmıştır. Çalışmamızda da elli bir hastanın kırk üçü (%84,3) tanı anında opere olmuştu (86).

Tükürük bezi tümörlerinin yaklaşık %80'i parotis bezinden kaynaklanmaktadır. Sıklık sırasıyla ikinci olarak submandibular bezde, sonrasında ise sublingual bez ve minör tükürük bezlerinde tümörler saptanmaktadır. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastalarımızın %88,2'si (45 hasta) parotis malign neoplazmı, %5,9'u (3 hasta) submandibuler bez malign neoplazmı, %2'si (1 hasta) minör tükütük bezi malign neoplazmı tanısı almışken, %3,9'u (2 hasta) submental bez malign neoplazmı tanısı almıştı (1).

Malign tükürük bezi tümörlerinin en sık görülen türleri, tüm malign tükürük bezi tümörlerinin yaklaşık yarısını oluşturan mukoepidermoid karsinom ve adenoid kistik karsinomdur. Daha sonra skuamöz hücreli karsinom saptanırken primer küçük hücreli karsinom ve duktal karsinom nadir görülen malign tükürük bezi tümörleridir. Çalışmamızdaki hastalarda en sık görülen patolojik alt tip %31,4 ile (16 hasta) adenoid kistik karsinomdu. En sık saptanan ikinci alt tip ise %25,5 ile (13 hasta) duktus karsinomdu (2).

Malign tükürük bezi tümörleri çoğunlukla dördüncü ve beşinci dekatta tanı almaktadır. Yapılan çalışmalarda her yaş grubunda mukoepidermoid karsinom en sık rastlanan alt tip iken ileri yaşta adenoid kistik karsinom daha sık saptanmaktadır. Çalışmamızda ise altmış beş yaş ve üzeri hasta grubunda çalışmamızda en sık saptanan patolojik alt tip olan duktus karsinom hastaların %35'inde (6 hasta) saptandı. İkinci olarak adenoid kistik karsinom ve adenokarsinom saptandı. Altmış beş altındaki hastalarda ise adenoid kistik karsinom %32,3 (11 hasta) ile en sık saptanan patolojik alt tipti. İkinci olarak hastaların %20,5'inde (7 hasta) duktus karsinomu saptandı (88).

Yapılan çalışmalarda tanı anında metastaz tükürük bezi tümörlerinin alt tiplerine göre değişkenlik göstermekle birlikte %12-35 arasında değişmektedir. Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde tanı anında hastaların %37,2'sinin (19 hasta) metastatik hastalığı mevcuttu. Metastazi olan hastaların beş tanesinde (%9,8) distant metastaz mevcuttu (89).

Yapılan çalışmalarda cinsiyet ve patolojik alt tip açısından çelişkili çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda da erkek hastalarda en sık saptanan patolojik alt tip duktus karsinomu iken kadın hastalarda adenoid kistik karsinom en sık görülen patolojik alt tipti. Kadınlarda ikinci sıklıkla mukoepidermoid karsinom, erkeklerde ise adenoid kistik karsinom saptandı (90,91).

Bir ve beş yıllık hastalısız sağkalım oranları literatürde farklılık göstermektedir. Çalışmamızdaki hastaların genel sağkalımı $78,63 \pm 6,43$ (66,02-91,24 %95 HR) ay ve hastalısız sağkalımı (HSS) $76,77 \pm 6,67$ (63,70-89,84 %95 HR) aydı. Bir yıllık hastalısız sağkalım $88,2 \pm 0,5$, iki yıllık hastalısız sağkalım $81,7 \pm 0,6$ ve beş yıllık hastalısız sağkalım $63,2 \pm 0,8$ idi. Sağkalım verilerimiz genel olarak literatürle uyumluydu (92).

Yaş, malign tükürük bezi tümörlerinde prognozu etkileyen faktörlerden biridir. Birçok çalışmada ileri yaşın sağkalım üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak, 65 yaş altı hastaların genel sağkalımı $93,00 \pm 13,12$ ay iken, 65 yaş ve üzeri hastaların genel sağkalımı $36,9 \pm 14,04$ ay olarak bulunmuştur. Tanı yaşı ile genel

sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0.001$). Bu bulgu kısmen genç hastalarda daha agresif ve dolayısıyla daha etkili tedavilere yönelme eğilimi ve yaşın genel olarak mortalite üzerindeki etkisiyle açıklanabilir. Buna ek olarak, yaşlı hastalar daha fazla komorbiditeye sahip olma eğilimindedir, bu da tedavi yanıtını sınırlandırır ve daha agresif tedavilere toleransı azaltır (93).

Çalışmaların çoğunda sağkalım erkek cinsiyette daha düşük bulunmuştur. Literatürde cinsiyetin sağkalımı etkilemediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bizim çalışmamızda erkek hastaların genel sağkalımı $75,00\pm 17,53$ ay iken kadın hastaların genel sağkalımı $82,66\pm 16,60$ ay olarak bulunmuştur. Literatürle uyumlu olarak erkek hastalarda sağkalım daha kısa iken, çalışmamızda cinsiyet ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (94).

Çalışmalar uzak metastazın sağkalımı etkileyen önemli bir faktör olduğunu göstermiştir. Tanı anında uzak metastazı olan hastalarda sağkalım istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların tanı anındaki uzak metastaz durumuna göre genel sağkalımları incelendiğinde, metastazı olan hastaların genel sağkalımı $61,18\pm 23,79$ ay iken, metastazı olmayan hastaların genel sağkalımı $80,349\pm 6,795$ ay olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, tanı anında uzak metastazı olan ve olmayan hastalar arasında genel sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (73,89).

Malign tükürük bezi tümörlerinde kemoterapinin sağkalım üzerine olumsuz etkisini gösteren birçok çalışma vardır. Adjuvan tedavide kullanılan kemoterapinin hem sağkalımı artırmadığı hem de yan etkiler nedeniyle sağkalımı azaltabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda kemoterapi alan hastaların genel sağkalımı $79,72\pm 9,69$ ay iken kemoterapi almayan hastaların genel sağkalımı $79,47\pm 8,06$ ay olarak bulunmuştur. Kemoterapi öyküsü ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (95).

Farklı çalışmalarda adjuvan radyoterapinin lokal kontrol sağlamada ve

nüksü azaltmada etkili olduğu ancak sağkalımı artırmadığı veya seçili gruplarda sağkalıma minimal etkisi olduğu vurgulanmıştır. Çalışmamızda radyoterapi alan hastaların genel sağkalımı $71,40 \pm 8,31$ ay iken, radyoterapi almayan hastaların genel sağkalımı $91,89 \pm 9,88$ ay olarak bulunmuştur. Radyoterapi öyküsü ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$) (96,97).

Patolojik alt tip sağkalımı etkileyen bir diğer parametredir. Çalışmalarında mukoepidermoid karsinomlu hastalar en kötü sağkalıma sahipken, adenoid kistik karsinomlu hastalar daha iyi bir sağkalım göstermiştir. Bizim çalışmamızda adenoid kistik karsinomlu hastaların genel sağkalımı $74,63 \pm 10,00$ ay, mukoepidermoid karsinomlu hastaların genel sağkalımı $99,88 \pm 12,65$ ay, duktus karsinomlu hastaların genel sağkalımı $49,87 \pm 11,98$ ay olarak bulundu. Patolojik alt tip ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$) (98).

Literatürdeki çalışmaların çoğu evre ile sağkalım arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Tümör evresi arttıkça sağkalım azalmaktadır. Çalışmamızda tanı anında evre 1 olan hastalarda ortalama genel sağkalım $106,14 \pm 7,73$ ay, evre 2 olan hastalarda $94,308 \pm 10,92$ ay, evre 3 olan hastalarda $72,57 \pm 12,99$ ay ve evre 4 olan hastalarda $55,71 \pm 9,98$ ay idi. Tanı anındaki evre ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p = 0,037$) (99,100).

6.KAYNAKLAR

1. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: A site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer*. 2005;114(5):806–16.
2. Boukheris H, Curtis RE, Land CE, Dores GM. Incidence of carcinoma of the major salivary glands according to the WHO classification, 1992 to 2006: A population-based study in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(11):2899–906.
3. Ettl T, Schwarz-Furlan S, Gosau M, Reichert TE. Salivary gland carcinomas. *Oral Maxillofac Surg*. 2012;16(3):267–83.
4. Thomson DJ, Slevin NJ, Mendenhall WM. Indications for Salivary Gland Radiotherapy. *Adv Otorhinolaryngol*. 2016;78:141–7.
5. Kochhar A, Larian B, Azizzadeh B. Facial Nerve and Parotid Gland Anatomy. *Otolaryngol Clin North Am* . 2016;49(2):273–84.
6. Lydiatt WM, Patel SG, O’Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, vd. Head and neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):122–37.
7. Lydiatt DD, Bucher GS. The historical evolution of the understanding of the submandibular and sublingual salivary glands. *Clin Anat*. 2012;25(1):2–11.
8. Holmberg K V., Hoffman MP. Anatomy, biogenesis and regeneration of salivary glands. *Monogr Oral Sci*. 2014;24:1–13.
9. Radomski S, Dermody S, Harley EH. Clinical characteristics and outcomes of major salivary gland malignancies in children. *Laryngoscope*. 2018;128(5):1126–32.
10. Yoshida EJ, García J, Eisele DW, et al. Salivary gland malignancies in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(2):174–8.
11. Valstar MH, Schaapveld M, van den Broek EC, et al. Risk of breast cancer in women after a salivary gland carcinoma or pleomorphic adenoma in the Netherlands. *Cancer Med*. 2021;10(1):424–34.
12. Modan B, Chetrit A, Alfandary E, et al. Increased risk of salivary gland tumors after low-dose irradiation. *Laryngoscope*. 1998;108(7):1095–7.
13. Seethala RR, Stenman G. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors

- of the Salivary Gland. *Head Neck Pathol.* 2017;11(1):55–67.
14. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck - An update. *Oral Oncol.* 2015;51(7):652–61.
 15. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Triantafyllou A, et al. Salivary mucoepidermoid carcinoma revisited. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2015;272(4):799–819.
 16. Qannam A, Bello IO. Comparison of histological grading methods in mucoepidermoid carcinoma of minor salivary glands. *Indian J Pathol Microbiol.* 2016;59(4):457–62.
 17. Lin Y, Wang Y, Zhang H, et al. Sublingual Gland Tumors Worldwide: A Descriptive Retrospective Study of 839 Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020;78(9):1546–56.
 18. Husain Q, Kanumuri V V., Svider PF, et al. Sinonasal adenoid cystic carcinoma: Systematic review of survival and treatment strategies. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States).* 2013;148(1):29–39.
 19. Kapatia G, Rajasekaran S, Rohilla M, et al. Fine-needle aspiration cytology of extra-salivary adenoid cystic carcinoma. *Cytopathology.* 2020;31(3):215–22.
 20. Seethala RR, Hunt JL, Baloch ZW, LiVolsi VA, Leon Barnes E. Adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation: A report of 11 cases and a review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(11):1683–94.
 21. Costa AF, Altemani A, Vékony H, et al. Genetic profile of adenoid cystic carcinomas (ACC) with high-grade transformation versus solid type. *Cell Oncol.* 2011;34(4):369–79.
 22. Skálová A, Stenman G, Simpson RHW, et al. The role of molecular testing in the differential diagnosis of salivary gland carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(2):e11–27.
 23. Ho AS, Kannan K, Roy DM, et al. The mutational landscape of adenoid cystic carcinoma. *Nat Genet.* 2013;45(7):791–8.
 24. Vékony H, Raaphorst FM, Otte AP, et al. High expression of Polycomb group protein EZH2 predicts poor survival in salivary gland adenoid cystic carcinoma. *J Clin Pathol.* 2008;61(6):744–9.
 25. Luna MA. Salivary mucoepidermoid carcinoma: Revisited. *Adv Anat Pathol.* 2006;13(6):293–307.
 26. McHugh CH, Roberts DB, El-Naggar AK, et al. Prognostic factors in mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. *Cancer.* 2012;118(16):3928–36.
 27. Gervasio KA, Zhang P, Penne RB, et al. Mucoepidermoid Carcinoma of the Lacrimal Sac: Clinical-Pathologic Analysis, Including Molecular Genetics. *Ocul Oncol Pathol.* 2020;6(2):138–44.

28. Bared A, Dave SP, Garcia M, Angeli SI. Mucoepidermoid carcinoma of the external auditory canal (EAC). *Acta Otolaryngol.* 2007;127(3):280–4.
29. Nagao T. “Dedifferentiation” and High-Grade Transformation in Salivary Gland Carcinomas. *Head Neck Pathol.* 2013;7(SUPPL 1):37–47.
30. Matse JH, Veerman ECI, Bolscher JGM, et al. High number of chromosomal copy number aberrations inversely relates to t(11;19)(q21;p13) translocation status in mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. *Oncotarget.* 2017;8(41):69456–64.
31. Di Villeneuve L, Souza IL, Tolentino FDS, Ferrarotto R, Schvartsman G. Salivary Gland Carcinoma: Novel Targets to Overcome Treatment Resistance in Advanced Disease. *Front Oncol.* 2020;10(October):1–12.
32. Vander Poorten V, Triantafyllou A, Thompson LDR, et al. Salivary acinic cell carcinoma: reappraisal and update. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2016;273(11):3511–31.
33. Kirschnick LB, Silveira FM, Schuch LF, et al. Clinicopathological analysis of oral and maxillofacial acinic cell carcinoma: A systematic review. *J Oral Pathol Med.* 2021;50(8):741–9.
34. Goode RK, Auclair PL, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: Clinical and histopathologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. *Cancer.* 1998;82(7):1217–24.
35. Bury D, Dafalla M, Ahmed S, Hellquist H. High grade transformation of salivary gland acinic cell carcinoma with emphasis on histological diagnosis and clinical implications. *Pathol Res Pract.* 2016;212(11):1059–63.
36. Yue LE, Samankan S, Liu X, et al. Ten patients with high-grade transformation of acinic cell carcinomas: Expression profiling of β -catenin and cyclin D1 is useful. *Pathol Res Pract.* 2020;216(2):152767.
37. Omlie JE, Koutlas IG. Acinic cell carcinoma of minor salivary glands: A clinicopathologic study of 21 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(9):2053–7.
38. Ripamonti CB, Colombo M, Mondini P, et al. First description of an acinic cell carcinoma of the breast in a BRCA1 mutation carrier: A case report. *BMC Cancer.* 2013;13.
39. Gomez DR, Katabi N, Zhung J, et al. Clinical and pathologic prognostic features in acinic cell carcinoma of the parotid gland. *Cancer.* 2009;115(10):2128–37.
40. Neskey DM, Klein JD, Hicks S, et al. Prognostic factors associated with decreased survival in patients with acinic cell carcinoma. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2013;139(11):1195–202.
41. Hoffman HT, Karnell LH, Robinson RA, Pinkston JA, Menck HR.

- National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck: Acinic cell carcinoma. *Head Neck*. 1999;21(4):297–309.
42. Skálová A, Sima R, Vanecek T, et al. Acinic cell carcinoma with high-grade transformation: A report of 9 cases with immunohistochemical study and analysis of TP53 and HER-2/neu genes. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(8):1137–45.
 43. Patel NR, Sanghvi S, Khan MN, et al. Demographic trends and disease-specific survival in salivary acinic cell carcinoma: An analysis of 1129 cases. *Laryngoscope*. 2014;124(1):172–8.
 44. Toper MH, Sarioglu S. Molecular Pathology of Salivary Gland Neoplasms: Diagnostic, Prognostic, and Predictive Perspective. *Adv Anat Pathol*. 2021;28(2):81–93.
 45. Haller F, Skálová A, Ihrler S, et al. Nuclear NR4A3 Immunostaining Is a Specific and Sensitive Novel Marker for Acinic Cell Carcinoma of the Salivary Glands. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(9):1264–72.
 46. Yin LX, Ha PK. Genetic alterations in salivary gland cancers. *Cancer*. 2016;122(12):1822–31.
 47. Schramm VL, Imola MJ. Management of nasopharyngeal salivary gland malignancy. *Laryngoscope*. 2001;111(9):1533–44.
 48. Licitra L, Grandi C, Prott FJ, et al. Major and minor salivary glands tumours. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;45(2):215–25.
 49. Kaushik R, Bhatia K, Sarin H, Gautam D, Sarin D. Incorporation of the Milan system in reporting salivary gland fine needle aspiration cytology—An insight into its value addition to the conventional system. *Diagn Cytopathol*. 2020;48(1):17–29.
 50. Amita K, Rakshitha HB, Singh A, Vijay Shankar S. Evaluation of accuracy of milan system for reporting salivary gland cytology: Review of morphology and diagnostic challenges in each category. *J Cytol*. 2020;37(1):18–25.
 51. Cho J, Kim J, Lee JS, et al. Comparison of core needle biopsy and fine-needle aspiration in diagnosis of malignant salivary gland neoplasm: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2020;42(10):3041–50.
 52. Christe A, Waldherr C, Hallett R, Zbaeren P, Thoeny H. MR imaging of parotid tumors: Typical lesion characteristics in MR imaging improve discrimination between benign and malignant disease. *Am J Neuroradiol*. 2011;32(7):1202–7.
 53. Nada A, Hady D, Youssef A, Mahmoud E, Assad RE. Accuracy of combined quantitative diffusion-weighted MRI and routine contrast-enhanced MRI in discrimination of benign and malignant salivary gland tumors. *Neuroradiol J*. 2020;33(3):216–23.

54. Milad P, Elbegiermy M, Shokry T, et al. The added value of pretreatment DW MRI in characterization of salivary glands pathologies. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg* . 2017;38(1):13–20.
55. Jeong HS, Man KC, Son YI, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in management of high-grade salivary gland malignancies. *J Nucl Med*. 2007;48(8):1237–44.
56. Kim MJ, Kim JS, Roh JL, et al. Utility of 18F-FDG PET/CT for detecting neck metastasis in patients with salivary gland carcinomas: Preoperative planning for necessity and extent of neck dissection. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(3):899–905.
57. Bertagna F, Nicolai P, Maroldi R, et al. Diagnostic role of 18F-FDG-PET or PET/CT in salivary gland tumors: A systematic review. *Rev Española Med Nucl e Imagen Mol* . 2015;34(5):295–302.
58. Leverstein H, Van Der Wal JE, Tiwari RM, et al. Malignant epithelial parotid gland tumours: Analysis and results in 65 previously untreated patients. *Br J Surg*. 1998;85(9):1267–72.
59. Stenner M, Molls C, Luers JC, et al. Occurrence of lymph node metastasis in early-stage parotid gland cancer. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2012;269(2):643–8.
60. Korkmaz H, Yoo GH, Du W, et al. Predictors of nodal metastasis in salivary gland cancer. *J Surg Oncol*. 2002;80(4):186–9.
61. Lloyd S, Yu JB, Ross DA, Wilson LD, Decker RH. A Prognostic Index for Predicting Lymph Node Metastasis in Minor Salivary Gland Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(1):169–75.
62. Westergaard-Nielsen M, Rosenberg T, Gerke O, et al. Elective neck dissection in patients with salivary gland carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2020;49(7):606–16.
63. Liu S, Ow A, Ruan M, et al. Prognostic factors in primary salivary gland mucoepidermoid carcinoma: An analysis of 376 cases in an Eastern Chinese population. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014;43(6):667–73.
64. Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, et al. The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. *Cancer*. 1992;69(3):615–9.
65. Terhaard CHJ, Lubsen H, Rasch CRN, et al. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(1):103–11.
66. Green B, Rahimi S, Brennan PA. Current management of the neck in salivary gland carcinomas. *J Oral Pathol Med*. 2017;46(3):161–6.
67. Beck AJCC, Lohuis PJFM, Al-Mamgani A, Smit LA, Klop WMC. Salivary duct carcinoma: evaluation of treatment and outcome in a tertiary referral institute. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* . 2018;275(7):1885–92.

68. Terhaard CHJ. Postoperative and Primary Radiotherapy for Salivary Gland Carcinomas: Indications, Techniques, and Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(2 SUPPL.):52–5.
69. Orlandi E, Iacovelli NA, Bonora M, Cavallo A, Fossati P. Salivary Gland. Photon beam and particle radiotherapy: Present and future. *Oral Oncol*. 2016;60:146–56.
70. Timoshchuk MA, Dekker P, Hippe DS, et al. The efficacy of neutron radiation therapy in treating salivary gland malignancies. *Oral Oncol*. 2019;88(November 2018):51–7.
71. Huber PE, Debus J, Latz D, et al. Radiotherapy for advanced adenoid cystic carcinoma: Neutrons, photons or mixed beam? *Radiother Oncol*. 2001;59(2):161–7.
72. Cerda T, Sun XS, Vignot S, et al. A rationale for chemoradiation (vs radiotherapy) in salivary gland cancers? On behalf of the REFCOR (French rare head and neck cancer network). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;91(2):142–58.
73. Ha H, Keam B, Ock CY, Heo DS. Efficacy of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin for adenoid cystic carcinoma, and their relationship with the pre-chemotherapy tumor growth rate. *Chinese Clin Oncol*. 2020;9(2):15.
74. Dodd RL, Slevin NJ. Salivary gland adenoid cystic carcinoma: A review of chemotherapy and molecular therapies. *Oral Oncol*. 2006;42(8):759–69.
75. Stenman G, Persson F, Andersson MK. Diagnostic and therapeutic implications of new molecular biomarkers in salivary gland cancers. *Oral Oncol*. 2014;50(8):683–90.
76. Uijen MJM, Lassche G, van Engen-van Grunsven ACH, et al. Systemic therapy in the management of recurrent or metastatic salivary duct carcinoma: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2020;89(June):102069.
77. Takahashi H, Tada Y, Saotome T, et al. Phase II trial of trastuzumab and docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive salivary duct carcinoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(2):125–34.
78. van Boxtel W, Locati LD, van Engen-van Grunsven ACH, et al. Adjuvant androgen deprivation therapy for poor-risk, androgen receptor-positive salivary duct carcinoma. *Eur J Cancer*. 2019;110:62–70.
79. Kurzrock R, Bowles DW, Kang H, et al. Targeted therapy for advanced salivary gland carcinoma based on molecular profiling: results from MyPathway, a phase IIa multiple basket study. *Ann Oncol*. 2020;31(3):412–21.
80. Locati LD, Perrone F, Cortelazzi B, et al. A phase II study of sorafenib in

recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: Translational analyses and clinical impact. *Eur J Cancer*. 2016;69:158–65.

81. Terhaard CHJ, Lubsen H, Van Der Tweel I, 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*. 2004;26(8):681–93.
82. Hocwald E, Korkmaz H, Yoo GH, et al. Prognostic factors in major salivary gland cancer. *Laryngoscope*. 2001;111(8):1434–9.
83. Bhattacharyya N, Fried MP. Nodal Metastasis in Major Salivary Gland Cancer. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2002;128(8):904.
84. Guzzo M, Andreola S, Sirizzotti G, Cantu G. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands: Clinicopathologic review of 108 patients treated at the National Cancer Institute of Milan. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(7):688–95.
85. Therkildsen MH, Christensen M, Andersen LJ, Schiødt T, Hansen HS. Salivary gland carcinomas: Prognostic factors. *Acta Oncol (Madr)*. 1998;37(7–8):701–13.
86. Omitola OG, Soyele OO, Butali A, et al. Descriptive epidemiology of salivary gland neoplasms in Nigeria: An AOPRC multicenter tertiary hospital study. *Oral Dis*. 2019;25(1):142–9.
87. Tian Z, Li L, Wang L, Hu Y, Li J. Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. *Int J Oral Maxillofac Surg* . 2010;39(3):235–42.
88. Araya J, Martinez R, Niklander S, Marshall M, Esguep A. Incidence and prevalence of salivary gland tumours in Valparaiso, Chile. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20(5):e532–9.
89. Mimica X, McGill M, Hay A, et al. Distant metastasis of salivary gland cancer: Incidence, management, and outcomes. *Cancer*. 2020;126(10):2153–62.
90. Cheung MC, Franzmann E, Sola JE, Pincus DJ, Koniaris LG. A comprehensive analysis of parotid and salivary gland cancer: Worse outcomes for male gender. *J Surg Res* . 2011;171(1):151–8.
91. Etit D, Ekinci N, Tan A, Altinel D, Dag F. An analysis of salivary gland neoplasms: A 12-year, single-institution experience in Turkey. *Ear, Nose Throat J*. 2012;91(3):125–9.
92. Soffer JM, Nassif SJ, Von Plato M, Chisholm J, O’Leary MA. Survival and prognostic factors of salivary gland malignant mixed tumor-not otherwise specified: A population-based analysis. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg* . 2021;42(6):103135.
93. Ata-Ali J, Zurriaga O, Alberich C. Incidence and survival rates for

malignant salivary gland tumors. *J Oral Sci.* 2016;58(1):67–73.

94. Mimica X, McGill M, Hay A, et al. Sex disparities in salivary malignancies: Does female sex impact oncological outcome? *Oral Oncol.* 2019;94:86–92.
95. Aro K, Ho AS, Luu M, et al. Survival Impact of Adjuvant Therapy in Salivary Gland Cancers following Resection and Neck Dissection. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States).* 2019;160(6):1048–57.
96. Bakst RL, Su W, Ozbek U, et al. Adjuvant radiation for salivary gland malignancies is associated with improved survival: A National Cancer Database analysis. *Adv Radiat Oncol.* 2017;2(2):159–66.
97. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Villaret DB. Radiotherapy alone or combined with surgery for salivary gland carcinoma. *Cancer.* 2005;103(12):2544–50.
98. Pinheiro J, Sá Fernandes M, Pereira AR, Lopes JM. Histological subtypes and clinical behavior evaluation of salivary gland tumors. *Acta Med Port.* 2018;31(11):641–7.
99. Baddour HM, Fedewa SA, Chen AY. Five- and 10-year cause-specific survival rates in carcinoma of the minor salivary gland. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2016;142(1):67–73.
100. Bhayani MK, Yener M, El-Naggar A, et al. Prognosis and risk factors for early-stage adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands. *Cancer.* 2012;118(11):2872–8.

7.TEŞEKKÜR

Tamamlamış olduğum tez çalışmamda emeği geçen başta tez danışmanım Prof. Dr. Erdem Çubukçu olmak üzere, asistanlık eğitimim sırasında emeği geçen tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca her zaman bana güvenen, hep yanımda olan sevgili anneme, babama ve Öztürk ailesine

Hayatıma girdiği andan beri yaşamıma kattığı güzellikler ile her daim yanımda olan yol arkadaşım Dr. Halide Öztürk Yanaşma'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Zeki Burak YANAŞMA

Bursa-2023

8.ÖZGEÇMİŞ

29 Haziran 1994 tarihinde Çorum ilinde doğdum. İlköğretimimi Çorum Albayrak İlköğretim Okulunda tamamladım. 2008-2011 yıllarında Çorum Fen Lisesinde okudum. 2012-2018 yılları arasında Hacettepe Üniversite Tıp Fakültesinde tıp eğitimimi tamamladım. Mezuniyet sonrası zorunlu hizmetimi Muradiye Devlet Hastanesinde 2 ay pratisyen hekim olarak yaptım. Uzmanlık eğitimime Mayıs 2019'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak başladım .

Dr.Zeki Burak YANAŞMA

Bursa Uludağ Üniversitesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Bursa -2023