

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TÜKÜRÜK BEZİ TÜMÖRLERİNİN
İMMÜNHİSTOKİMYASAL SINIFLANDIRMASI VE FARKLI
İMMÜNHİSTOKİMYASAL VE MOLEKÜLER FENOTİPE
SAHİP PATOLOJİSİ AYNI TÜMÖRLERDE PROGNOZUN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. MEHMET GÖCEK

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. UTKU AYDİL

ANKARA
MAYIS 2019

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TÜKÜRÜK BEZİ TÜMÖRLERİNİN
İMMÜNHİSTOKİMYASAL SINIFLANDIRMASI VE FARKLI
İMMÜNHİSTOKİMYASAL VE MOLEKÜLER FENOTİPE
SAHİP PATOLOJİSİ AYNI TÜMÖRLERDE PROGNOZUN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. MEHMET GÖCEK

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. UTKU AYDİL

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2018-
16 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
MAYIS 2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tükürük Bezlerinin Embriyolojisi.....	3
2.2 Tükürük Bezlerinin Anatomisi Ve Histolojisi.....	3
2.2.1 Parotis Bezi	3
2.2.2 Submandibuler Bez	4
2.2.3 Sublingual Bez	5
2.2.4 Minör Tükürük Bezleri	5
2.3 Tükürük Bezlerinin Fizyolojisi.....	5
2.4 Tükürük Bezi Tümörlerinin Epidemiyolojisi	7
2.5 Tükürük Bezi Tümörlerinin Etiyolojisi	8
2.6 Tükürük Bezi Tümörlerinin Sınıflandırılması	8
2.7 Tükürük Bezi Tümörlerinin Histolojik Derecelendirilmesi	10
2.8 Tükürük Bezi Tümörlerinin Evrenmesi	10
2.9 Malign Tükürük Bezi Tümörlerinde Prognostik Faktörler:.....	12
2.9.1 Klinik Faktörler	12
2.9.2 Histolojik Faktörler	13
2.9.3 Moleküler Belirteçler	15
2.10 Tükürük Bezi Tümörlerinde İmmunhistokimyasal Belirteçler.....	16
2.11 Çalışmamızda Kullandığımız İmmunhistokimyasal Belirteçler.....	18
2.11.1 Sitokeratinler	18
2.11.2 Ki-67	18
2.11.3 p53.....	18
2.11.4 HER2/neu (c-erbB-2).....	19
2.11.5 C-kit (CD117)	19

2.11.6 Vimentin.....	20
2.11.7 Androjen Reseptörü	20
2.11.8 Östrojen Reseptörü.....	21
2.12 Benign Tükürük Bezi Tümörleri	21
2.12.1 Pleomorfik Adenom.....	21
2.12.2 Warthin Tümörü.....	23
2.13 Malign Tükürük Bezi Tümörleri	24
2.13.1 Mukoepidermoid Karsinom	24
2.13.2 Adenoid Kistik Karsinom	27
2.13.3 Polimorfoz Adenokarsinom	29
2.13.4 Asinik Hücreli Karsinom	30
2.13.5 Karsinoma Ex Pleomorfik Adenom	32
2.13.6 Tükürük Bezi Duktus Karsinomu	33
2.13.7 Adenokarsinom NOS	34
3.GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1 Hastaların Seçimi Ve Yöntem	35
3.2 İmmünohistokimyasal Boyama	37
3.3 İstatiksel Analiz Yöntemleri	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA.....	59
6.ÖZET.....	81
7.SUMMARY	83
8.KAYNAKLAR.....	85
9.EKLER	97
9.1 Etik Kurul Onayı.....	97
10.ÖZGEÇMİŞ.....	99

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve bu tezi oluşturmamda büyük emekleri olan tez danışmanım Doç. Dr. Utku AYDİL'e teşekkürlerimi sunarım. Tezimin başta immünohistokimyasal çalışma aşamasında olmak üzere her kısmında yardımları olan, her konuda fikirlerinden yararlandığım Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. İpek Işık GÖNÜL'e ve Dr. Elif KOLAY'a teşekkür ederim. Tezimin istatistik analiz kısmında bana çok yardımcı olan Dr. Cengiz KARAÇİN'e teşekkür ederim.

Hem öğrencilik eğitimimde hem de uzmanlık eğitimimde emekleri olan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca beraber emek harcadığımız tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, kulak burun boğaz ve ameliyathane hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Son olarak, beni yetiştiren, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan ve her zaman yanımda olan anneme ve babama teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

Ig:	İmmünglobulin
İHK:	İmmünhistokimya
CK:	Sitokeratin
EMA:	Epitelyal membran antijeni
SMA:	Düz kas aktini
SMMHC:	Ağır zincirli düz kas miyozini
CEA:	Karsinoembriyonik antijen
MSA:	Kas spesifik aktin
GFAP:	Glial fibriler asidik protein
PAS:	Periyodik asit-Schiff
MEK:	Mukoepidermoid karsinom
AKK:	Adenoid kistik karsinom
SCC:	Skuamöz hücreli karsinom
PLA:	Polimorfoz adenokarsinom
AHK:	Asinik hücreli karsinom
KXPA:	Karsinoma ex pleomorfik adenom
NOS:	Not otherwise specified (Diğer gruplara dahil edilememiş)
AR:	Androjen reseptörü
ER:	Östrojen reseptörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: AKK, hemotoksilen eozin ile boyalı kesitler	46
Şekil 2: AKK, anti-CK14 antikoru ile boyalı kesitler	46
Şekil 3: AKK, anti Ki-67 antikoru ile boyalı kesitler (proliferasyon indeksi:%80)	47
Şekil 4: Sinonazal AKK, hemotoksilen eozin ile boyalı kesitler	47
Şekil 5: Sinonazal AKK, anti C-kit antikoru ile boyalı kesitler (%100, kuvvetli)	48
Şekil 6: KXPA hemotoksilen eozin ile boyalı kesitler.....	53
Şekil 7: KXPA, anti CK7 antikoru ile boyalı kesitler (%100 pozitif).....	54
Şekil 8: KXPA: anti androjen antikoru ile boyalı kesitler (%30 pozitif)	54
Şekil 9: KXPA: anti p53 antikoru ile boyalı kesitler.....	54
Şekil 10: Duktus karsinomu, hemotoksilen eozin ile boyalı kesitler	55
Şekil 11: Duktus karsinomu, antiHER2/neu antikoru ile boyalı kesitler (3+ %100)	56

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Tükürük bezi tümörlerinin sınıflandırılması (20)	9
Tablo 2: Tükürük bezi kanserlerinin histolojik derecelendirilmesi.....	10
Tablo 3: Tükürük bezi kanserlerinin evrelemesi	11
Tablo 4: Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri	44
Tablo 5: Tümörlerin yerleşim yeri bilgileri.....	44
Tablo 6: Adenoid kistik karsinomlu hastaların tanımlayıcı özellikleri	45
Tablo 7: Adenoid kistik karsinomda p53 ekspresyonun prognoz ile ilişkisi	49
Tablo 8: Adenoid kistik karsinomda C-kit ekspresyonunun prognoz ile ilişkisi ..	49
Tablo 9: Adenoid kistik karsinomda medyan Ki-67 proliferasyon yüzdesinin prognoz ile ilişkisi	49
Tablo 10: Mukoepidermoid karsinomlu hastaların tanımlayıcı özellikleri	50
Tablo 11: Mukoepidermoid karsinomda p53 ekspresyonun prognoz ile ilişkisi ..	51
Tablo 12: Mukoepidermoid karsinomda C-kit ekspresyonun prognoz ile ilişkisi	51
Tablo 13: Mukoepidermoid karsinomda medyan Ki-67 proliferasyon yüzdesinin prognoz ile ilişkisi	51
Tablo 14: Plemorfik adenomlu hastaların tanımlayıcı özellikleri	52
Tablo 15: Patolojilere göre CK5/6, CK7, CK14, C-kit' in pozitif ve negatif vaka sayıları ve Ki-67 proliferasyon yüzdesinin ortalamaları	58
Tablo 16: Patolojilere göre vimentin (Vim), p53, HER2, AR ve ER' nün pozitif ve negatif vaka sayıları.....	58

1. GİRİŞ

Tükürük bezi neoplazmları tüm baş boyun bölgesi neoplazmlarının yaklaşık %3-4'ünü oluşturur. Neoplazmlar morfolojik olarak çeşitlilik göstermektedir. Farklı biyolojik davranışa sahip bu neoplazmlardaki histolojik benzerlikler tanısal güçlükler yaratmaktadır. Bu durum patologları, immünohistokimyasal (İHK) ve moleküler yeni tanısal yöntemler kullanmaya yöneltmektedir. İHK belirteçler hücre gruplarının görsel incelemesini kolaylaştıran maddelerdir ve tükürük bezi neoplazmlarının tanısını kolaylaştırmaktadır(1, 2).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 yılında yaptığı histolojik sınıflandırmaya göre 36 adet epitelyal tükürük bezi neoplazmı tanımlanmıştır. Bu neoplazm tipleri farklı morfolojik ve histolojik özellikler göstermekle birlikte, benzer özellikler de taşımaktadır. Birçok tükürük bezi neoplazmı hematoksilen eozin ile hazırlanmış preparatlar ile tanı koyulabilmektedir, ancak İHK'nın kullanılması özellikle zor olgularda hücresel diferansiyasyonun belirlenmesi ve doğru sınıflandırmanın yapılabilmesi açısından faydalı olacaktır. İHK çalışma, nadir görülen neoplazmların tanısını koyma ve sık görülen neoplazmların farklı varyantlarının ayırıcı tanısını yapabilmek açısından yararlıdır(1).

İlk kez 2000 yılında Perou ve arkadaşları gen ekspresyon çalışmaları ışığında östrojen reseptörü (ER) varlığına göre meme kanserlerinin alt tiplerini tanımlamışlardır. Hala geçerliliğini koruyan bu sınıflamada günümüzde östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, HER2 ekspresyonu gibi İHK belirteçlerle meme kanserleri gruplandırılmaktadır. Meme kanserlerindeki bu yeni sınıflama hastaların tanı, prognoz tahmini ve tedavi yönetiminde yenilikler getirmiştir.(3) Bizim de

Çalışmamızdaki amaçlarımızdan biri farklı patolojideki tükürük bezi neoplazmlarındaki İHK ve moleküler fenotipe bakarak tümörler arasındaki farkları bu parametreler açısından ortaya koymaktı.

Tükürük bezi neoplazmlarında prognoz esas olarak klinik evre, lokalizasyon ve mikroskopik tip tarafından belirlenir. Mevcut durumda benign ve malign olarak iki ana başlıkta değerlendirilebilir olmalarına karşın, malign neoplazmların biyolojik davranışı değişkendir ve bu değişkenlik tümörün moleküler özelliklerine bağlı olarak değişebilir. Bu özelliklerin, İHK olarak belirlenebilir olması prognoz, klinik takip ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesin açısından fayda sağlayabilir. Çalışmamızdaki amaçlarımızdan biri de malign tükürük bezi neoplazmlarında İHK belirteçlerin prognoza etkisi olup olmadığını tespit etmektir.

Bu amaçlarla çalışmamızda farklı tükürük bezi neoplazmlarında, androjen reseptörü, C-kit (CD117), HER2 (C-erb-B2), östrojen reseptörü, sitokeratin 7, sitokeratin 5/6, sitokeratin 14, vimentin, p53 ve Ki67 belirteçlerine bakıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tükürük Bezlerinin Embriyolojisi

Majör tükürük bezleri embriyonik hayatın altıncı ile sekizinci haftaları arasında oral ektodermin kendisini çevreleyen mezenkime dış bir poş olarak büyümesi ile gelişmektedirler.

Minör tükürük bezleri ise oral ektoderm ve nazofarengeal endodermden köken alırlar ve basit tubuloasiner sistemler oluştururlar(4). Parotis bezi sadece memelilerde vardır. Primordial parotis 6.-8. haftalarda oluşur. Parotisten hemen sonra sublingual ve submandibuler bezler oluşmaktadır. Minör tükürük bezleri ise 10. haftada gelişir(5).

2.2 Tükürük Bezlerinin Anatomisi Ve Histolojisi

2.2.1 Parotis Bezi

Parotis bezi majör tükürük bezlerinin en büyüğüdür ve preauriküler bölgede cilt ve ciltaltı dokuların derininde yer almaktadır. Asiner hücreleri temel olarak seröz sekretuar tiptedir. Fasyal sinir, bezi supranöral ve infranöral komponentlere böler. Parotis kompartmanı ise bezi ve ilişkili damar sinir ve lenfatikleri içeren üçgen şeklindeki boşluktur. Parotis kompartmanı superiorda zigoma, posteriorda dış kulak yolu, inferiorda stiloid proses, stiloid kaslar ve internal karotid ve juguler damarlar tarafından sınırlanmıştır(6). Parotis bezi parotis fasyası adı da verilen fibröz bir kapsül ile sarılmıştır. Bu fasya derin boyun fasyası ile devamlılık göstermektedir. Parotis bezinin ana kanalı olan stensen kanalı oral

kavitede üst 2. molar dişin karşısına açılır(7). Stensen kanalı yaklaşık 7-8 cm uzunluğundadır. Süperfasyal lobdan (supranöral) kaynaklanır.

Temel olarak seröz bir bezdir, bir miktar müköz birim de içerir. Seröz asiniler, bazal membran ile çevrili armut şeklinde epitelyal hücre gruplarından meydana gelir. Epitelyal hücreler bazal nukleusa ve bazofilik (PAS-pozitif) zimojen granülleri ile dolu bir sitoplazmaya sahiptir. Zimojen granüller içinde amilaz (pityalin), lizozim ve laktoferrin gibi enzimleri de içermektedir(8).

Ekskresyonu myoepitelyal hücrelerin kasılması sağlar(9).

2.2.2 Submandibuler Bez

Submandibuler bezler her iki tarafta mandibula köşesinin posteriorunda submandibuler boşluk içerisinde yer alırlar. Bezin küçük bir kısmı posteriorunda yer alan milohiyoid kasın etrafında kıvrılarak kranyale doğru yönelir. Submandibuler bez kanalı (wharton kanalı) derin lobdan çıkar ve anterosuperiora doğru uzanır. Kanal ağız tabanında sublingual papilla adı verilen noktada sonlanır. Kanalin sublingual boşlukta anteriora ilerlediği sırada, lingual ve hipoglossal sinirler kanal ile yakın komşuluktadır(10). Submandibuler bez parankimi parotis bezine göre daha az yağlıdır(11).

Submandibuler bez mikst bir bezdir. Asinilerin çoğunluğu seröz, geri kalanları müközdür. Bezi çevreleyen fibröz bir kapsül vardır. Seröz hücreler oksifilik granüllü (PAS pozitif) hücreler içerirler. Müköz asiniler parlak ve boyasız görünen damlacıklar içerirler, bunlar mukus boyası ile boyanırlar. Mikst asinilerde, seröz hücreler müköz hücrelerin etrafında yarım ay şeklinde dizilmişlerdir. Buna “Gianuzzi yarımayı” denir. Hematoksilen-eozin boyasında

müköz hücreler soluk mavi renkte, seröz hücreler ise bunların dışında koyu pembe yarım ay şeklinde görülürler(12).

2.2.3 Sublingual Bez

Sublingual bezler milohiyoid kasların superiorunda mandibula iç yüzündeki sublingual fossalarda yer alır. Rivinus kanalları adı verilen yaklaşık 20 kanal sayesinde salgısı ağız tabanına drene olur. Lenfatik drenajı submental ve submandibuler lenf nodlarına olur(10).

Sublingual bezler mikst tiptedir. Müköz asiniler serözlere göre daha fazladır. Sekresyon yapan tubuller mikst yapıda ya da müköz yapıdadır(12).

2.2.4 Minör Tükürük Bezleri

Minör tükürük bezleri çok sayıdadır. Oral kavitenin (özellikle dudak, yumuşak damak ve sert damağın), paranazal sinüslerin, eksternal akustik kanalın ve burnun derin submukozal tabakalarında yerleşim göstermektedirler. Minör tükürük bezleri patolojik olarak büyümedikleri ya da histopatolojik yöntemlerle tümör içerdikleri gösterilmediği sürece görüntüleme yöntemleri ile tanımlanamazlar(11).

2.3 Tükürük Bezlerinin Fizyolojisi

Tükürük bezinin en önemli fonksiyonu tükürük üretimidir. Tükürüğün beş majör fonksiyonu vardır:

-Yemek bolusunun kayganlaştırılması ve bir biyofilm bariyeri ile oral kavite yüzeylerini yıkamak

-Tamponlama kapasitesi sağlamak

- Diş bütünlüğünü korumak
- Antibakteriyel fonksiyonlar yapmak
- Tat alma ve sindirimde rol oynamak

Tükürüğün tamponlama sistemi bikarbonat, fosfat, üre ve asidi nötralize eden amfoterik proteinleri içerir. Bu maddeler yenilen kimyasal maddeleri tamponlayarak ve oral kavite pH'sını 6-7 arasında tutarak etki gösterirler. Diş bütünlüğü devamlı demineralizasyon ve remineralizasyon ile korunur. Tükürük tarafından sağlanan antimikrobiyal aktivite immünolojik komponentlerin kompleks bir etkileşimidir. Bunlar arasında IgA, IgG, IgM ve proteinler, müsinler, peptidler ve enzimler gibi nonimmunolojik komponentler mevcuttur(13).

Parotis bezi saf seröz salgı yapar. Submandibuler bez seröz ağırlıklı olmak üzere mikst, sublingual bez ise müköz ağırlıklı olmak üzere mikst salgı yapar. Günlük toplam tükürük üretimi 1000-1500 ml civarındadır. Üretimin yaklaşık %70' ini submandibuler bezler sağlar. Dehidratasyon, mental stres, beta blokörler, artmış sıcaklık, radyoterapi uygulaması, sjögren sendromu, kronik enfeksiyonlar, demir eksikliği gibi faktörler tükürük akımını azaltan faktörlerden bazılarıdır. Akut stomatit, sigara, limon gibi bazı yiyecekler ise tükürük akım hızını artıran faktörlerden bazılarıdır(13).

Tükürük sekresyonu birbiri ile ilişkili iki süreçten oluşur: Primer sekresyon ve duktal sekresyon. Primer sekresyon asiner hücreler tarafından oluşturulur, buradaki tükürüğün osmolaritesi ve elektrolit içeriği plazmaya benzerdir. Sekresyon distalde tübül içerisinde hareket ettikçe, primer sekresyon üzerinde modifikasyonlar yapılır ve daha hipotonik bir sıvı üretilir(13).

Tükürük salgısı otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilir ve refleksler ile düzenlenir. Gustatuar-salivary refleks ve masticatory-salivary refleks mevcut reflekslerdir ve çiğneme ve tat ile uyarılırlar. Afferent uyarılar başta bu iki refleks ile (trigeminal, glossofaringeal ve vagal sinirler aracılığı ile) beyindeki duyuşal çekirdeklere iletilir(14). Uygun stimulus algılandığında, afferent lifler sinyali beyin sapındaki süperior ve inferior salivatör nükleuslara taşır ve nükleuslardan refleks dönerek VII. ve IX. kranyal sinirler ile taşınır. Bu parasempatik stimulus end organları uyararak tükürük oluşumunu arttırır.

Parotis bezi parasempatik sinir sistemi liflerini 9. kranyal sinirden alır. Lifler lesser petrozal sinir içerisinde taşınır, otik gangliyonda sinaps yapar ve beze aurikotemporal sinir aracılığıyla giderler. Submandibuler ve sublingual bezin parasempatik sinir sistemi lifleri ise 7. kranyal sinirin korda timpani dalı ile yolculuk ederler. Bu sinir bezlerin hemen yanındaki submandibuler gangliyonda sinaps yapmadan hemen önce lingual sinire katılır. Sempatik sinir lifleri superior servikal gangliyondan çıkar ve bezin arteriyel damarları ile yolculuk ederler(6).

2.4 Tükürük Bezi Tümörlerinin Epidemiyolojisi

Tükürük bezi tümörleri tüm baş boyun bölgesi tümörlerinin yaklaşık %3-4'ünü oluşturur. Tümörlerin yaklaşık %70'i parotis bezi kaynaklıdır. Parotis kaynaklı tümörlerin %80'i benigndir. Minör tükürük bezlerinden kaynaklı tümörlerin ise çoğu maligndir.(15) Batı toplumunda tüm tükürük bezi tümörlerinin yıllık insidansı %2.5-3'tür. Tüm tükürük bezi neoplazmlarının yaklaşık %70 civarı benigndir(16).

2.5 Tükürük Bezi Tümörlerinin Etiyolojisi

Tükürük bezi tümörlerinin nedenleri büyük ölçüde bilinmemektedir. Beslenmenin kanser gelişimini önleyebileceği düşünülmektedir. Meyve sebze tüketimini artırmak, C vitamini alımını artırmanın ve yüksek kolestrollü beslenmekten kaçınmanın kanser gelişimini önleyebileceği düşünülmektedir(17). Radyasyon malign tükürük bezi tümörlerinin sebeplerinden biri olabilir. Japonya’da atom bombası sonrası sağ kalanlarda, baş boyun bölgesine radyasyon alan kişilerde tükürük bezi malignitelerinde artış izlenmiştir(18). İngiltere ve Galler’de tekrarlayan iyonize radyasyon (X-ray) maruziyetinin 70 yaş altı popülasyonda insidansı artırdığı bildirilmiştir(19). Radyasyon ile ilişkili en sık benign ve malign tümörler pleomorfik adenom ve mukoepidermoid kanserlerdir.

Warthin tümörü dışında tütün kullanımının tükürük bezi neoplazmları insidansında artışa yol açtığı gösterilememiştir(20). Alkol kullanımının da tükürük bezi neoplazmları ile herhangi bir ilişkisi gösterilememiştir(21).

Ebstein Barr virüs gibi virüslerin indifferansiye karsinom dışında, patogeneizde rol oynadıkları gösterilememiştir(22).

2.6 Tükürük Bezi Tümörlerinin Sınıflandırılması

Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) 2017 yılında yapmış olduğu sınıflama şu şekildedir(23) (Tablo 1) :

Tablo 1: Tükürük bezi tümörlerinin sınıflandırılması (20)

Malign tümörler:	
Asinik Hücreli Karsinom	Adenokarsinom, (Başka türde sınıflandırılmamış)
Sekretuar Karsinom	Tükürük Kanalı Karsinomu
Mukoepidermoid Karsinom	Miyoeptelyal Karsinom
Adenoid Kistik Karsinom	Karsinom Ex Pleomorfik Adenom
Polimorfoz Adenokarsinom	Karsinosarkom
Şeffaf Hücreli Karsinom	Az Diferansiye Karsinom
Bazal Hücreli Adenokarsinom	Lenfoepitelyal Karsinom
Sebaseöz Adenokarsinom	Skvamöz Hücreli Karsinom
İntraduktal Karsinom	Onkositik Karsinom
Kistadenokarsinom	Epitelyal-Miyoeptelyal Karsinom

Borderline Tümörler:
Sialoblastom

Benign Tümörler:	
Pleomorfik Adenom	Miyoeptelyoma
Bazal Hücreli Adenom	Whartin Tümörü
Onkositom	Lenfadenom
Kistadenom	Sialoadenoma Papilliferum
Duktal Papillom	Sebaseöz Adenom
Kanaliküler Adenom ve Diğer Duktal Adenomlar	

Diğer Epitelyal Lezyonlar:	
Sklerozan Polikistik Adenozis	Nodüler Onkositik Hiperplazi
Intercalated Duktal Hiperplazi	Lenfoepitelyal Lezyonlar

Yumuşak Doku Lezyonları:
Hemanjiom
Lipom/Sialolipom
Nodüler Fasiitis

Hematolenfoid Tümörler:
Ekstra Nodal Marjinal Zon Lenfoma (MALT)

2.7 Tükürük Bezi Tümörlerinin Histolojik Derecelendirilmesi

Tükürük bezi kanserlerinin histolojik derecelendirmesi tablo 2’de gösterilmiştir(24). Bu derecelendirme hastaların prognozunda ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önemli faktör oynamaktadır.

Tablo 2: Tükürük bezi kanserlerinin histolojik derecelendirilmesi

Yüksek Derece
Yüksek Grade Mukoepidermoid Karsinom
Tükürük Bezi Duktus Karsinomu
Adenoid Kistik Karsinom
Karsinoma Ex Pleomorfik Adenom
Skumöz Hücreli Karsinom
Az Diferansiye Karsinom
Düşük Derece
Düşük Grade Mukoepidermoid Karsinom
Asinik Hücreli Karsinom
Polimorfoz Adenokarsinom
Epitelyal-Miyoepitelyal Karsinom

2.8 Tükürük Bezi Tümörlerinin Evrenlenmesi

Majör tükürük bezleri kanserlerinin evrenlenmesi American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union for International Cancer Control (UICC) tarafından 2017 yılında yeniden düzenlenmiştir. Evrelemede klasik olarak primer tümörün özellikleri, lenf nodu durumu ve metastaz durumu göz önüne alınmıştır. Patolojik ve klinik olmak üzere iki farklı evreleme yapılmıştır. Tablo 3’de patolojik evreleme gösterilmektedir(25). Minör tükürük bezleri tümörleri ise köken aldıkları anatomik bölgeye göre skuamöz hücreli karsinom evrelemesine göre evrenlenmektedir.

Tablo 3: Tükürük bezi kanserlerinin evrelemesi

Primer tümör(T)	
TX	Primer tümör değerlendirilememiştir.
T0	Primer tümöre ait bulgu yoktur
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümörün en büyük çapı 2 cm'den küçük ve ekstraparankimal yayılım yok*
T2	Tümörün en büyük çapı 2 cm'den büyük, 4 cm'den küçük ve ekstraparankimal yayılım yok*
T3	Tümörün en büyük çapı 4 cm'den büyük ve/veya ekstraparenkimal yayılım var*
T4	Kısmen ileri veya çok ileri tümör
T4a	Kısmen ileri tümör (Tümör cildi, mandibulayı, dış kulak yolunu ve/veya fasyal siniri invaze etmiştir.)
T4b	Çok ileri tümör (Tümör kafa tabanını ve/veya pterigoid plateleri ve/veya karotid arteri invaze etmiştir.)

* NOT: Ekstraparankimal yayılım klinik ve ya makroskopik olarak yumuşak dokuların invazyonudur. Mikroskopik invazyon tek başına yeterli değildir.

Patolojik N (pN) (Rejyonel Lenf Nodları)	
NX	Lenf nodu metastazı değerlendirilememiştir
N0	Lenf nodu metastazı yoktur
N1	Tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz ve bu lenf nodunun en büyük çapı 3cm'den küçük ve ektranodal yayılım yok
N2a	İpsilateral tek bir lenf nodunda tutulum var, bu lenf nodu 3 cm'den daha küçük ve ektranodal yayılım var ya da ipsilateral tek bir lenf nodunda tutulum var, bu lenf nodu 3 cm'den büyük 6 cm' den küçük ve ektranodal yayılım yok
N2b	İpsilateral multiple lenf nodlarında tutulum var, bu lenf nodları 6 cm'den küçük ve ektranodal yayılım yok
N2c	Bilateral ya da kontralateral lenf nodu ve ya lenf nodlarında tutulum var, bu lenf nodu 6 cm'den küçük ve ektranodal yayılım yok
N3a	Tek bir lenf nodunda tutulum var, bu lenf nodu 6 cm'den büyük ve ektranodal yayılım yok
N3b	Tek bir ipsilateral lenf nodunda tutulum var, bu lenf nodu 3 cm'den büyük ve ektranodal tutulum var; ya da ipsilateral, kontralateral ya da bilateral multiple lenf nodlarında tutulum var, bu lenf nodlarının herhangi birinde ektranodal yayılım var; ya da kontralateral tek bir lenf nodunda tutulum var, ve ektranodal yayılım var.

Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak Metastaz Yok
M1	Uzak Metastaz Var

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

2.9 Malign Tükürük Bezi Tümörlerinde Prognostik Faktörler:

Tükürük bezi tümörlerinde 10 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı değişik çalışmada %47'den %74'e değişen oranlarda saptanmıştır. Birçok çalışmada klinik, histolojik ve moleküler değişkenlerin sağ kalım oranlarını ve klinik gidişatı etkilediği kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmalar genel olarak az hasta sayısına sahip ve retrospektif çalışmalar olmasına rağmen mevcut verilerden bazı ortak sonuçlar çıkarılabilir(15).

2.9.1 Klinik Faktörler

Primer tümörün çeşitli klinik özellikleri hastalığın gidişatını öngörmekte önem arz etmektedir. Tümör boyutu ve ekstrasplanduler yayılımına göre ileri T

evresinde olan tümörlerde, yaygın metastaz ve düşük sağ kalım oranları izlenmektedir. Tümörün yeri bir diğer faktördür. Submandibuler ve sublingual bezin malign tümörleri parotise göre daha çok metastaz yapma ve klinik olarak daha kötü gitme eğilimindedir(15).

Hastanın yaşı ve cinsiyeti prognozu etkilemektedir. Terhaard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkek hastalarda uzak metastaz %17 daha fazla izlenmiştir(26). Hocwald ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 50 yaşından yaşlı hastaların klinik olarak daha agresif ilerleyen tümöre sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada erkek hastaların ilk tanıda daha ileri T evresine sahip oldukları gösterilmiştir(27).

Hastaların klinik semptomları da prognozu etkilemektedir. Fasyal sinir disfonksiyonu ve ağrı kötü prognozla ilişkilidir. Terhaard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fasyal sinir paralizili hastalarda rejyonel kontrolün rölatif olarak 6.1 kat daha kötü olduğu gösterilmiştir(26). Ek olarak birçok çalışmada fasyal sinir paralizisinin kötü sağkalıma ek olarak lenf nodu metastaz riskini de artırdığı gösterilmiştir(28, 29). Ağrının da birçok çalışmada kötü klinik gidişle ilişkili olduğu gösterilmiştir(30).

2.9.2 Histolojik Faktörler

Tükürük bezi tümörlerinin histolojik tipinin iyi ya da kötü klinik gidişle ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Örneğin adenoid kistik karsinom, düşük grade mukoepidermoid karsinom, polimorfoz düşük grade adenokarsinom, bazal hücreli adenokarsinom gibi malign tümörlerde diğerlerine göre daha iyi lokorejyonel kontrol oranları vardır. Yüksek grade mukoepidermoid karsinom,

undiferansiye karsinom, skuamöz hücreli kanser, tiplendirilememiş adenokarsinom, tükürük duktus karsinomu gibi tümörlerde ise daha kötü prognoz ve daha yüksek lenf nodu metastaz oranları izlenmektedir. Birçok çalışmada histolojik derecenin prognostik faktör olduğu kesin olarak kanıtlanmıştır. Daha önce histolojik derecelendirme başlıklı bölümde belirtilen tümörlerden yüksek dereceli (grade) olanlar daha kötü prognoza sahiptir. Bu belirgin fark tedavide de önem arz etmekte ve yüksek dereceli tükürük bezi malignitelerinde postoperatif radyoterapi tercih edilmektedir(15).

Tek bir histolojik tipte tümör değerlendirildiğinde, bazı tümörlerin histolojik olarak subtipleri de prognoz açısından farklılıklar göstermektedir. Özellikle mukoepidermoid karsinom ve tiplendirilememiş adenokarsinomun histolojik subtipleri farklı davranışlar gösterebilmektedir. Guzzo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek grade mukoepidermoid karsinomlu hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranları %22 iken düşük grade mukoepidermoid karsinomlu hastalarda bu oran %97 olarak saptanmıştır(31).

Lokal doku invazyonu tümörün histolojik tipine bakılmaksızın kötü prognoz göstergesidir. Özellikle perinöral invazyonun tümörün agresif ilerleyeceğinin bir göstergesi olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Terhaard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada perinöral invazyonun uzak metastaz riskini göstermede bağımsız bir faktör olduğu saptanmıştır(rölatif risk 2.2) (26). Benzer şekilde Hocwald ve arkadaşları yaptıkları çalışmada perinöral invazyonun, hastalıksız sağ kalım için bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğunu saptamışlardır(27). Lokal kemik invazyonu da kısa sağ kalım ve lokal rekürrens ile ilişkilidir(32).

Pozitif cerrahi sınır varlığının da kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Therkildsen ve arkadaşları bunun kötü lokorejyonel kontrol ve kısa sağ kalım oranlarında bağımsız bir değişken olduğunu göstermişlerdir(33).

2.9.3 Moleküler Belirteçler

Tükürük bezi tümörlerinde, son yıllarda tümör tiplerine özgü moleküler belirteçler ortaya çıkmıştır. Özellikle adeoid kistik karsinom, mukoepidermoid karsinom ve meme analogu sekretuar karsinomda birçok translokasyon ve spesifik gen dizileri saptanmıştır. Bazı proliferasyon belirteçlerinin prognoz tahmininde kullanılabileceği saptanmıştır. Akım sitometrisi kullanılan bazı çalışmalarda proliferatif aktivite ile sağ kalım arasında ilişki bulunmuştur(34). Hücre nükleer antijeni ve Ki-67 yaygın kullanılan proliferasyon belirteçlerindendir. Bunların yüksek ekspresyonu, özellikle mukoepidermoid karsinom ve adenoid kistik karsinomda yüksek tümör derecesi ve kısa yaşam süreleri ile koreledir(35, 36). Çalışmalarda yüksek Ki-67 düşük p-27 (hücre siklusunu yavaşlatan bir siklin bağımlı kinaz inhibitörü) ekspresyonu gösteren tümörlerin daha kötü prognoza sahip olduğu saptanmıştır(37, 38).

t(11,19), mukoepidermoid karsinomlarda görülen spesifik bir translokasyondur. Bu translokasyon MECT1 ve MAML1 genlerini bir araya getirir ve tümörlerin %70'inden fazlasında mevcuttur(39). Bazı eski çalışmalarda bu translokasyona sahip tümörlerin daha iyi prognaza sahip olduğu gösterilmiştir. Fakat klinik pratik uygulamalarda rutin kullanıma girememiştir. Son çalışmalar bu translokasyonun prognostik bir öneminin olmadığını ve klinik evre dışında bilgi verip vermediğinin belirsiz olduğunu ortaya koymuştur(15).

Potansiyel bir prognostik belirteç olarak düşünölen bir diğör belirteç ErbB ailesinden HER2/neu'dur. HER2/neu özellikle tükörük duktus karsinomunda eksprese edilir ve aşırı ekspresyonu kötü prognoz ile koreledir(40, 41). Bu onkogen aynı zamanda , mukoepidermoid karsinomların yaklaşık üçte birinde eksprese edilir ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir(42, 43). Bu veriler hedefe yönelik kemoterapiyi gündeme getirmiştir. Özellikle duktus karsinomunda HER2/neu'yu hedefleyen kemoterapiler tartışılmaktadır.

2.10 Tükörük Bezi Tümörlerinde İmmunhistokimyasal Belirteçler

Dünya Sağlık Örgütü' nün 2017 yılında yapmış olduğu tükörük bezi tümörleri sınıflamasında 40 farklı tümörden bahsedilmiştir. Bu farklı morfolojideki tümörler benzer histolojik özellikler gösterebilmektedir. Tümörlerin çoğunda hemotoksilen eozin ile tanı konulabilmesine rağmen, İHK patologlar için zor vakalarda hücresel farklılaşmayı belirlemek ve doğru sınıflamalar yapabilmek için önemli bir yardımcı olabilir(1).

Tükörük bezleri asini ve duktuslardan oluşur. Asiniler seröz müköz ya da mikst tipte olabilir. Duktuslar interkalat, çizgili ya da boşaltım tipleri olmak üzere 3 tiptedir. Asiniler ve interkalat duktuslar miyoepitelyal hücrelerle çevrilidir. Çizgili duktuslar ve boşaltım duktusları bazal hücrelerle çevrilidir. Tükörük bezi tümörlerinin çoğu, asiner -duktal epitelyal hücrelerden (luminal hücreler) ve / veya miyoepitelyal-bazal hücrelerden (abluminal hücreler) kaynaklanır. Monofazik tümörler asiner/duktal hücrelerden ya da miyoepitelyal/bazal hücrelerden köken alırlar yani sadece bir hücresel bileşene sahiptirler. Miyoepitelyoma , asinik hücreli karsinom , ve tükörük duktus karsinomu bu

gruptadırlar. Bifazik tümörler ise hem asiner/duktal hem de miyoepitelyal/bazal hücre bileşenlerine sahiptirler. Pleomorfik adenom, epitelyal-miyoepitelyal karsinom ve adenoid kistik karsinom bu gruptadırlar. Lenfadenom, mukoepidermoid karsinom gibi bazı tümörler ise daha farklı hücrel farklılaşmaya sahiptirler. İHK, daha sıra dışı bu tümörlerin bazılarının veya farklı tümörlerin varyantlarının hücrel farklılaşmasını belirlemek için çok yardımcı olabilir. Tükürük duktus karsinomu ve meme analogu sekretuar karsinom gibi bazı tümörler, tanıyı kolaylaştıran daha spesifik immünohistolojik belirteçlere sahiptir(1).

Asiner/duktal epitelyal hücreler keratinler (CK7 ve CAM 5.2) ve epitelyal membran antijen (EMA) açısından pozitifler. Yüksek moleküler ağırlıklı keratinler (CK5/6 ve 34BE12) açısından fokal olarak pozitif ya da negatiftirler. p63, miyoid markerlar (SMMHC,SMA,calponin) ve CK20 açısından negatiftirler(1).

Miyoepitelyal hücreler genellikle p63, miyoid markerlar (SMMHC,SMA,calponin) , vimentin, S100, yüksek molekül ağırlıklı keratinler(CK5/6 ve 34BE12) açısından pozitifler. CK7 ve CAM 5.2 açısından zayıf pozitiflik gösterirler. Epitelyal membran antijen (EMA) açısından negatiftirler. Bazal hücreler p63 ve yüksek molekül ağırlıklı keratinler(CK5/6 ve 34BE12) açısından pozitifler. CK7, CAM 5.2, ve miyoid markerlar açısından zayıf pozitiflik ya da negatiflik gösterirler. CK20, vimentin, S100 ve EMA açısından negatiftirler(1).

2.11 Çalışmamızda Kullandığımız İmmunhistokimyasal Belirteçler

2.11.1 Sitokeratinler

Sitokeratinler(CK) hemen hemen tüm epitelyal dokularda bulunan hücre içi fibröz proteinlerdir. Molekül ağırlıklarına göre tanımlanmış en az 20 alt gruba sahiptirler. İnsanda 54 gen tarafından kodlanırlar ve tip1 (CK9-CK40) ve tip2 (CK1-8, CK71-CK86) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Sitokeratinlerin İHK' sal olarak tespiti, özellikle CK5,6,7,8,14,18,19,20'nin klinik tümör patolojisinde kullanılmaya başlanmasına neden olmuştur(44, 45).

2.11.2 Ki-67

Ki67, mitoz bölünmenin G1, S, G2 ve M fazlarında sentezlenir. Dinlenme fazı olan G0'da Ki-67 protein ekspresyonu olmaz. G1 ve S fazlarında düşük miktarlardayken, mitoz fazı sırasında maksimum değerine ulaşır ve mitozun son aşamalarında hızla azalır. Ki-67, tümörün mitotik aktivitesi hakkında fikir vermekte ve proliferasyon aktivitesini göstermek için kullanılmaktadır. İHK'sal yöntemle nükleer boyanma yüzdesi hesaplanarak belirlenmektedir(46, 47).

2.11.3 p53

p53 geni apoptoz düzenleyicisidir. Bu gende görülen mutasyonlar kanser gelişiminde oldukça önemlidir. p53 transkripsiyonun düzenlenmesinde rol alan deoksiribonükleik asit (DNA)'e bağlanan bir moleküldür. p53'ün iki önemli fonksiyonu vardır. Birincisi hücre siklusunun G1 fazında durdurulması, ikincisi DNA hasarı onarılamayacak düzeyde ise apoptozun başlatılmasıdır. Birçok tümörde p53 proteininin DNA'ya bağlanan kısmında değişiklikler yaratan

mutasyonlar bildirilmiştir. İmmunhistokimyasal olarak tespit edilen p53 mutanttır ve bu değişiklikler kontrol edilemeyen hücre büyümesiyle, proliferasyon ve maligniteye ilerlemeye yol açar(48).

2.11.4 HER2/neu (c-erbB-2)

HER2/neu protoonkogeni intrinsik protein kinaz aktivitesi olan transmembran reseptör glikoproteinidir. Tirozin kinaz reseptörünün ErB/Epidermal büyüme faktörü (EGFR) sınıf 1 ailesinin bir parçasıdır. Sinyal transdüksiyonunda görev alır. Genellikle heterodimer yapılar yapar. Amplifikasyonla ya da protein ekspresyonu ile bazı tümörlerde artmış HER2/neu ekspresyonu görülür. HER2/neu'nun overekspresyonu sonucunda; DNA sentezi artar, hücre büyümeye yönelir, tümörojenite artar. HER2/neu ekspresyonun niteliği membran proteini veya nükleik asit seviyelerine bakılarak belirlenir. Protein seviyeleri için en sık İHK'sal yöntem kullanılır. Reseptörün hücre membranı dışındaki kısmı reaksiyona girmektedir. İHK'sal teknikte reaksiyon seviyeleri değişiklik göstermektedir. Takip işlemleri ve tümör derecesi yanında kullanılan antikor da bu değişikliğe sebep olabilmektedir(49).

2.11.5 C-kit (CD117)

C-kit protoonkogeni (CD117) insanda 4q11 kromozom segmenti üzerinde bulunan, C-kit geni tarafından kodlanan, tip 3 transmembran reseptör tirozin kinazdır. C-kit'in normal büyüme ve / veya birkaç hücre tipinin farklılaşması açısından kritik rol oynadığı gösterilmiştir(50).

Sporadik C-kit mutasyonları apopitozun azalmasına neden olarak birçok tümörün gelişimine neden olmaktadır. En çok gastrointestinal stromal tümörlerde

tespit edilen bir tümör belirteci olmakla beraber tükürük bezi tümörlerinde de tespit edilmiştir.

2.11.6 Vimentin

57 kD ağırlığında başlangıçta fare fibroblast kültürlerinde izole edilmiş bir proteindir. Adını latince de esnek çubuklar dizisi anlamına gelen 'vimentum' dan almıştır. Proteinlerin ara filaman (intermediate filament) ailesinin bir üyesidir. Çoğu fetal hücrelerin erken gelişiminde mevcuttur. Ara filamanlar, ökaryotik hücrelerde mikrotübüller ve aktin mikrofilamanlarıyla beraber hücre iskeletini oluşturur. Çoğu ara filamanın yapısı kararlı olsa da vimentin değişken bir yapıya sahiptir. Vimentin hücre tipine spesifik değildir. Vimentin organellerin yerini sabitlemeye yarar, hücreye esneklik sağlar ve hücre içinde kolesterol taşınmasında rol oynar. Vimentin ve mikrotübüller arasında sıkı ilişkiler vardır. Ayrıca vimentin kontrol belirteci olarak kullanılmaktadır. Doku bütünlüğünü ve işlevselliğini gösterir. Daha çok mezenkimal tümörlerde bazende karsinomlarda pozitif boyanır(51).

2.11.7 Androjen Reseptörü

Androjen reseptör (AR) geni X kromozomunda lokalizedir ve ligand aktive transkripsiyon faktörlerinin steroid hormon reseptör ailesinin bir üyesidir. Testosteron veya dihidrotestosteronun direkt etkileri androjen reseptörüne bağlanmalarıyla ilişkilidir(52). Duktus karsinomu başta olmak üzere bazı tükürük bezi karsinomlarında androjen reseptör ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir(53).

2.11.8 Östrojen Reseptörü

Östrojen hormonu tipik steroid hormon yolağı ile işlev görmektedir. Hücre membranından serbest olarak difüzyona uğradıktan sonra nükleer monomerik östrojen reseptörü proteinine bağlanır. Östrodiolün reseptöre bağlanması reseptörde biçimsel değişiklik oluşturur ve reseptör dimerik hale dönüşür. Ligand/reseptör kompleksi daha sonra ilgili genin üzerindeki transkripsiyonu başlatan östrojen yanıt elemanlarına direk veya indirek olarak bağlanır ve transkripsiyon başlar. Östrojen reseptörü (ER) alfa ve beta olmak üzere iki tiptir(54).

2.12 Benign Tükürük Bezi Tümörleri

2.12.1 Pleomorfik Adenom

Pleomorfik adenom, benign mikst tümör olarak da bilinir ve tükürük bezlerinin en sık görülen neoplazmıdır. Pleomorfik terimi, tümör çeşitli oranlarda hem mezenkimal hem epitelyal komponente sahip olduğu için kullanılır. Geçmişte tartışmalar olsa da şu anki genel kanı, pleomorfik adenomların, epitelyal ve miyoepitelyal hücrelere farklılaşma potansiyeline sahip olan intercalated duktusun rezerv hücresinden kaynaklandığıdır(55).

Pleomorfik adenomlar tükürük bezi tümörlerinin %60'ını oluşturur. Bunların % 80'i parotiste, % 10'u submandibuler bezde, % 1'i sublingual bezde ve % 9'u da damak, yanak, dudak, tonsil, dil, burun ve diğer minör tükürük bezlerinde izlenir(9). Minör tükürük bezlerinin pleomorfik adenomu en sık damakta görülür. İkinci en sık üst dudakta izlenir.(55)

Klinik olarak pleomorfik adenomlar ağrısız, yavaş büyüyen kitle ile prezente olurlar. Multiple pleomorfik adenomlar literatürde bildirilmiş olmakla beraber oldukça nadir görülürler(56). Patolojik olarak pleomorfik adenomlar soliter, sert ve yuvarlak tümörlerdir. Renk olarak beyazımsı gri ile soluk sarı olarak göründükleri söylenebilir. Majör tükürük bezlerinin pleomorfik adenomu bir kapsüle sahipken minör tükürük bezlerinin pleomorfik adenomu genellikle kapsülsüzdür(57). Histolojik incelemede kordonlar, kanallar veya katı hücre tabakaları şeklini alabilen bir epitelyal komponente ve fibrokollojenöz, miksokondroid veya kondroid bir arka planda plazmasitoid veya iğsi hücreler gibi görünen bir mezenkimal komponente sahiptir(55). Sitogenetik çalışmalarda 8q21 ve 12q14-15 bölgelerinde yeniden düzenlenme, değişiklik veya heterozigotisitite kaybı olabileceği gösterilmiştir(58).

Pleomorfik adenom, çeşitli histolojik özellikler ile hem epitelyal hem de modifiye myoepitelyal farklılaşmayı gösteren benign bir epitelyal neoplazmdır. Tümör CK7, CK14, CEA, SMA, MSA, SMMHC, calponin, vimentin, Wilms tümör 1 ve GFAP (glial fibriler asidik protein) açısından pozitifdir(59-64).

Pleomorfik adenom geni 1 (PLAG1) pleomorfik adenomda tekrarlayan kromozom yeniden düzenlemeleri ile aktive olan ve PLAG1 proteini aşırı ekspresyonu ile sonuçlanan bir protoonkogendir. Çalışmalarda PLAG1 proteinin pleomorfik adenomda sensitif ve spesifik bir protein olduğu ve pleomorfik adenomun asinik hücreli karsinom, adenoid kistik karsinom, mukoepidermoid karsinom, epitelyal-miyoepitelyal karsinom gibi tümörlerden ayırt edilmesinde önemli olduğu sonucuna varılmıştır(65).

Histopatolojik çalışmalarda neredeyse tüm pleomorfik adenomların fokal olarak ince bir kapsüle sahip olduğu ve dörtte birinin psödopot uzantı ya da satellit nodüllere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu psödopot uzantıların nükslere neden olmaması için cerrahi olarak kapsülün dışında bir miktar normal tükürük bezi dokusunun da çıkarılması önerilmektedir(66).

Pleomorfik adenomun malign dönüşümü nadirdir. Daha çok uzun süredir devam eden tümörleri olan hastalarda görülür. Pleomorfik adenomda malign transformasyon riski tanının ilk 5 yılında % 1.5'tir, ancak 15 yıldan fazla takiplerde bu % 10'a çıkar(67).

2.12.2 Warthin Tümörü

Warthin tümörü benign tükürük bezi tümörleri içinde pleomorfik adenomdan sonra en sık görülen tümördür. Papiller kistadenoma lenfomatosum ve adenolenfoma olarak da bilinir. Bu tümör tüm parotis tümörlerinin yaklaşık % 10'unu oluşturur ve neredeyse yalnızca parotis bezinde bulunur. Warthin tümörü cinsiyet olarak erkeklerde, ırk olarak beyaz ırkta daha sık görülür. Bilateralite oranı yaklaşık %10'dur ve aynı anda görülebilir. Warthin tümörünün sigara ve tütün ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(20, 55).

Klinik olarak, warthin tümörlü hastalar genellikle parotis bezinin yüzeysel lobunda mandibula açısında asemptomatik, yavaş büyüyen bir kitle ile gelirler. Patolojik incelemelerde warthin tümörleri genellikle pürüzsüz veya loblu bir yüzeyle kapsüllenmiş oval kitlelerdir. Papiller kistler sıklıkla kesitlerde bulunur ve mukoid, kahverengi sıvı içerirler. Solid gri doku lenfoid dokunun beyaz nodüllerini içine alır. Mikroskopik olarak, kistik boşluklara ve lenfoid matrikse

projekte olan eozinofilik epitel - papilla kombinasyonu, belirgin ve patognomonik bir histolojik özelliktir. Apikal veya luminal yüksek kolumnar ve bazal küboidal hücrelerde küçük koyu çekirdekler ve bol miktarda granüler pembe sitoplazma bulunur (onkositler). Warthin tümörünün tedavisi fasyal sinir korunarak yapılan parotidektomidir. Yetersiz eksizyon ve warthin tümörlerinde %21 oranında görülen multisentrisite nükslerin sebebi olabilir. Cerrahide bu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır(55).

Sitokeratinler(CK) ve epitelyal membran antijeni (EMA) warthinde en sık kullanılan belirteçlerdir. Fakat warthinin malign transformasyonlarında genellikler ortaya çıkmazlar. Tüm warthin tümörlerinde hem kistlerin hem de papillaların yapısındaki epitelyal bazal hücrelerde CK5 ve CK6 pozitifdir(68).

2.13 Malign Tükürük Bezi Tümörleri

2.13.1 Mukoepidermoid Karsinom

Mukopeidermoid karsinom (MEK) tükürük bezi malign tümörleri içerisinde en sık görülendir. Tüm tükürük bezi malign tümörlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur. Vakaların çoğu majör tükürük bezlerinde görülmekle beraber, sert damak, bukkal mukoza, dudak ve retromolar trigon yerleşimli minör tükürük bezlerinden de kaynaklanabilir(69). MEK'ler kadınlarda daha sık görülür ve genellikle 45 yaş civarı ortaya çıkar. Aynı zamanda çocuklarda da en sık görülen tükürük bezi karsinomudur(70). Hastalar genellikle ağrısız, yavaş büyüyen kitle

ile gelirler. İntraoral tümörler klinik olarak mavi kırmızı yüzeyel nodül olarak görünerek mukosel veya vasküler lezyonu taklit edebilir(71).

Genellikle hem solid hem kistik komponent içerirler ve sıklıkla kistik komponentin içinde müsin bulunur. Histolojisi tabaka şeklinde veya kanal benzeri yapıların bulunduğu solid ve kistik elementlerin karışımı şeklinde izlenir. Müköz hücreler stoplazmalarında bol miktarda açık mavi renkte müsin içerir ve çekirdekleri periferik yerleşimlidir. Müsin genellikle belirgindir ancak şüpheli durumlarda PAS, Müsikarmin, Alcian Blue gibi boyalar kullanılarak gösterilebilir(55).

MEK’de gerçek keratinizasyon nadirdir, eğer görülürse adenoskuamöz karsinom düşünülmelidir. Hücre tiplerinin oranı tümörler arasında oldukça değişkendir. İntermediate hücreler genellikle dominanttır. Müköz hücreler genellikle kistik boşlukları oluştururlar. Sitolojik atipi azdan çoğa varyasyon gösterebilir(72, 73).

MEK müköz, epidermoid, intermediate, kolumnar, şeffaf ve onkositik hücrelerden oluşan malign epitelyal bir tümördür. CK5, CK6, CK7, CK8, CK14, CK18, CK19, EMA, CEA ve p63 açısından pozitifdir. CK20, SMA (düz kas aktini), MSA(kas spesifik aktin) ve S100 açısından negatifdir. Bununla beraber bazı tümörler S100, C-kit, GFAP ve vimentin açısından fokal ekspresyon gösterebilirler(74-77).

P63 mukoepidermoid karsinomu, asinik hücreli karsinomdan ayırmak için faydalıdır. Sams ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 31 asinik hücreli karsinomlu hasta ile 24 mukoepidermoid karsinomlu hastayı p63 ekspresyonu açısından karşılaştırmışlardır. Asinik hücreli karsinomlu hastaların tümünde p63 negatifken,

mukoepidermoid karsinomlu hastaların tümünde kuvvetli pozitif olarak tespit edilmiştir(74).

MEK’de tümör derecelendirmesi son derece önemlidir ve tümörün klinik davranışıyla doğrudan ilişkilidir. Düşük grade tümörler belirgin bir kistik komponente sahiptir ve iyi diferansiye müköz hücrelere sahiptir. Sitolojik atipi ve mitotik aktivite azdır. Yüksek grade tümörlerde skuamöz ve intermediate hücrelerin oluşturduğu solid alanlar daha çoktur. Bunlarda sitolojik atipi, mitotik aktivite, nekroz ve infiltratif büyüme çoktur. Derecelendirme sistemi son olarak Brandwein ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiştir. Burada tümörün kistik komponent yüzdesi, nükleer atipi, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, nöral invazyon, nekroz, mitotik aktivite, kemik inazyonu gibi histolojik kriterler puanlanarak tümör düşük, orta ya da yüksek grade olarak tanımlanır(73). Düşük grade MEK’de metastaz ve kansere bağlı ölüm oranları daha düşüktür. Orta grade MEK klinisyen için en zor olanıdır. Kullanılan derecelendirme sistemine ve patoloğa göre değişkenlik gösterebilir ve tümörün klinik davranışı konusunda öngörülerde yanılmalar olabilir. Bu tümörlerde tedavi seçiminde tümöre ve hastaya ait diğer değişkenler de değerlendirilmelidir.

Tümörün lokasyonu da prognozda önemlidir. Submandibuler bezin düşük grade MEK’i parotis ve minör tükürük bezlerine göre daha çok nüks eder ve daha sık metastaz yapar. Bu faktörler tedavi seçimlerinde dikkate alınmalıdır(73).

Tedavi temel olarak grade ve evreye göre yapılır. Küçük, düşük grade tümörler için parotidektomi şeklinde yapılacak komplet rezeksiyon yeterlidir. Eğer cerrahi sınırlar temizse genelde adjuvan radyoterapiye ihtiyaç duyulmaz. Yüksek grade karsinomlarda tedavi daha agresif yapılmalıdır. Parotis bezi

kaynaklı tümörlerde mümkünse fasyal sinir korunarak parotidektomi yapılmalıdır. Boyunda metastaz riski yüksek olduğundan N0 hastalarda elektif boyun diseksiyonu yapılmalıdır(31, 78). Çoğu vakada lokal kontrolü ve sağ kalımı artırmak için radyoterapi verilmelidir(79).

2.13.2 Adenoid Kistik Karsinom

Adenoid kistik karsinom (AKK) tüm tükürük bezi malignitelerinin yaklaşık %10' unu oluşturmaktadır. Uzun yıllar boyunca yavaş ilerleyen, lokal infiltratif büyüyen, nükslerle yavaş yavaş progresyon gösteren bir tümördür. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür ve insidansı 50 ile 60 yaşlar arasında pik yapar. Parotis bezinin en sık ikinci, minör tükürük bezleri ve submandibuler bezin en sık görülen tümörleridir(55).

AKK'ler solid, sınırları belirgin fakat kapsülsüz tümörlerdir. Mikroskopik olarak üç büyüme paterni tanımlanmıştır: solid, kribriform ve tubuler. Tubuler patern, pembe, hyalinize, hiposellüler stroma içinde küçük tubuller içerir. Solid paternde az sayıda bez benzeri yapılar ile birlikte sadece yuvarlak lobüler tümör hücreleri vardır. Kribriform patern ise en kolay tanınan tiptir, histolojik görünümü İsviçre peynirine benzer. Hücreler PAS (Periyodik asit-Schiff) ile mavi ya da pembe boyanan bez benzeri boşlukların etrafına yerleşmiştir. AKK'de hücreler koyu , hiperkromatik, yuvarlak-oval nükleusludur. Az miktarda stoplazma içerirler. Hücrelerin boyutları homojendir. Solid tip hariç az miktarda mitotik aktivite gösterirler. Solid tipte mitotik aktivite azdan çoğa varyasyon gösterebilir. Solid histolojik yapı uzak metastazlar ve uzun dönem sağ kalım göz önüne alındığında en kötü prognoza sahiptir.

AKK için histolojik grade prognozu göstermede literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Tümörün evresi daha fazla prognostik bilgi verir ve tedavi yönetiminde tercih edilmelidir. Ayrıca MEK’de olduğu gibi tümörün submandibuler yerleşimli olması diğer bezlere göre daha kötü prognoza sahip olacağını gösterir(80). Vakaların yaklaşık %75’inde perinöral invazyon izlenir. Perinöral invazyon özellikle büyük sinirleri içerdiğinde kötü prognozla ilişkilidir. Ayrıca perinöral invazyonun, tümörün tam olarak çıkarıldığı vakalarda görülen nükslerin sebebi olduğu düşünülmektedir.

AKK’ da en sık akciğer metastazı görülür. Bölgesel lenf nodu metastazı beklenmez. Akciğer metastazı yıllar boyunca sessiz kalabilir bu yüzden varlığı primer tümörün cerrahi tedavisine engel olmamalıdır. Kemik metastazı ise düşük sağ kalım ile ilişkilidir. Kemik metastazı varlığında 5 yıllık sağ kalım %30’dur(81).

Ayırıcı tanıda polimorfov düşük grade adenokarsinom, bazaloid SCC, pleomorfik adenom, yüksek grade nöroendokrin tümör gibi diğer tükürük bezi tümörleri düşünülmelidir. İHK’sal yöntemler bu tümörlerden ayırt etmede yardımcı olabilir(82, 83). AKK’li vakaların üçte ikisinde t(6,9) translokasyonu vardır. Bu translokasyon MYB ve NFIB genleri arasında meydana gelir(84).

Adenoid kistik karsinom modifiye miyoepitelyal ve duktal hücrelerden oluşan malign bifazik epitelyal bir tümördür. Uzun dönem prognozu kötü olan bir tümördür. Tümör kribriform, tübüler ve solid paternler içerebilir, sıklıkla mikst paterndedir. Hem duktal hem de miyoepitelyal/bazal hücre belirteçleri açısından pozitiflik gösterirler (CK7, CAM 5.2, calponin, SMA, SMMHC, p63, SOX10 ve S100)(85-88).

Adenoid kistik karsinomların çoğu C-kit ekspresyonunu güçlü ve yaygın bir şekilde gösterirler. Fakat çalışmalarda bu tümörlerde C-kit mutasyonu saptanmamıştır(89-95). C-kit ekspresyonu çoğunlukla kribriform ve tübüler formlarda iç duktal hücrelerde, solid paternde ise homojen olarak olur(94). Bu spesifik immünofenotip adenoid kistik karsinomun bazı taklitlerinden ayırt edilmesinde önemlidir. Bazal hücreli adenokarsinom, lenfoepitelyal karsinom, miyoepitelyal karsinom ve bazaloid skuamöz karsinom gibi tümörlerde C-kit ekspresyonu gösterebilirler(89, 91, 95). Pleomorfik adenom, mukoepidermoid karsinom, warthin tümörü, asinik hücreli karsinom, sebaseöz karsinom, bazal hücreli karsinom ve onkositom ise nadiren C-kit ekspresyonu gösterebilirler(89).

Yüksek grade transformasyon gösteren AKK'lerde, artmış Ki-67 ve p53 ekspresyonu saptanmıştır. Artmış Ki-67 ve p53 ekspresyonu bu tümörlerde kötü prognoz göstergesidir(96-101).

Komplet cerrahi eksizyon ve postoperatif radyoterapi tedavi için önerilmektedir. Küçük boyutta ve komplet eksizyon yapılmış bazı seçilmiş vakalarda radyoterapi uygulanmayabilir(102). Hızlı nötron tedavisinin, konvansiyonel foton ışınlamasından daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(103).

2.13.3 Polimorfoz Adenokarsinom

Polimorfoz adenokarsinomlar (PLA) neredeyse sadece minör tükürük bezlerinde ortaya çıkar ve birçok seride minör tükürük bezlerinin ikinci en sık görülen malign tümörüdür(69, 104). En sık görüldükleri yer, sert ve yumuşak damağın birleşim yeridir. Üst dudak, bukkal mukoza ve dilin posterior kısmı diğer

sık görüldüğü yerlerdir. PLA kadınlarda iki kat daha sık görülür ve 4. ile 6. dekatlar arasında yavaş büyüyen bir kitle olarak ortaya çıkar. Genellikle asemptomatiktir.

Makroskopik olarak 1-3 cm boyutlarında, kapsülsüz, soluk sarı veya ten rengindedir. Mikroskopik görüntüsü adından da anlaşılacağı gibi oldukça değişkendir. Gland benzeri yapılarda veya duktus benzeri oluşumlarda solid hücre grupları olarak görülebilirler. Gri renkte stromal hiyalinizasyon karakteristiktir. Tümör hücreleri eozinofilik stoplazmaya ve yuvarlak- oval şekilli, açık kromatinli oldukça düzenli çekirdeklere sahiptir. Mitotik aktivite düşüktür ve nekroz yoktur. Tümör infiltratif büyüme gösterir ve çoğu vakada perinöral invazyon mevcuttur(105). Ayırıcı tanıda pleomorfik adenom ve adenoid kistik karsinom yer alır. Pleomorfik adenomdan ayırımından GFAP önemlidir. Pleomorfik adenomlarda tama yakın pozitifken, PLA’larda tama yakın negatiftir(106).

PLA çok düşük dereceli bir malignitedir. Konservatif rezeksiyon tedavide tercih edilmelidir. Tümör %10-15 lokal olarak nüks eder. Lenf nodu metastazı %10’dan azdır, elektif boyun diseksiyonu önerilmez. Uzak metastaz çok nadirdir ve hastalar uzun süreli çok iyi bir prognoza sahiptir. Tümöre bağlı ölüm son derece nadirdir(105, 107, 108).

2.13.4 Asinik Hücreli Karsinom

Asinik hücreli karsinomda (AHK) tümör hücreleri adından da anlaşılacağı gibi normal tükürük bezi asiner hücrelerine diferansiyasyon gösterirler. Bununla beraber duktal diferansiyasyon da görülür. AHK tüm tükürük bezi malign tümörlerinin yaklaşık %10’unu oluşturur. %90’dan fazlası parotis bezinde

görülür. Çocuklar da dahil olmak üzere geniş bir yaş aralığında görülümekle beraber insidansı üçüncü dekatta pik yapar. Yavaş büyüyen bir tümördür. Ağrı ve nadiren de olsa fasyal paralizi görülebilir(55).

Makroskopik olarak genelde tek, sınırları belirgin, lastik kıvamında solid bir kitledir. Yaklaşık üçte biri kistik dejenerasyon gösterir. Mikroskopik olarak değişken görünüme sahiptirler ve dört farklı histolojik patern tanımlanmıştır : solid-lobuler, mikrokistik, papiller-kistik, foliküler. Tümör hücreleri çok iyi diferansiye olduklarından normal asiner hücrelerden ayrımı zordur. 2 karakteristik özelliği vardır. Birincisi, asinik hücre mavi stoplazmaya, seröz tip granüllere ve küçük, yuvarlak, merkezi yerleşimli bir nükleusa sahiptir. Bu hücreler güçlü bir şekilde PAS pozitif boyanırlar. İkinci önemli özellikleri, germinal merkezleri olan yoğun lenfoid infiltrasyona sahip olmalarıdır. Yüksek grade AHK yaklaşık %20 görülür. Klasik görünüme ek olarak undiferansiye karsinomu andıran, yüksek mitotik aktivite ve nekroz içeren büyük pleomorfik hücrelere sahiptir(109, 110).

AHK'nin ince iğne aspirasyon biyopsisi ile tanısı normal dokuya benzerliği nedeniyle zordur(111). Mavi stoplazlamalı, seröz granüllü, merkezi yerleşimli nükleusa sahip asinik tümör hücresinin tanınmasıyla tanı konulur. Normal duktal epitelyal hücrelerin ve yağ dokunun azaldığı, lenfositlerin arttığı görülmelidir.

Negatif cerrahi sınırlı rezeksiyon yapılsa bile tümörlerin üçte biri nüks eder. Klasik olarak düşük dereceli tümör olarak kabul edilse de yaklaşık %10-15 bölgesel lenf nodu metastazı veya akciğer ya da kemik metastazı yaparlar. AHK uzun yıllar takip gerektirir, nüksler yıllar sonra bile olabilir. Yaşam eğrileri 10 yıl sonra dahi düzleşmez. 5 yıllık yaşam şansı %80, 10 yıllık yaşam şansı %70'dir.

Yüksek mitotik aktivite ve nekroz özelliği olan yüksek derece AHK' da nüksler çok daha fazladır. Düşük derecelilerde %10'dan daha az nüks görülür(55).

2.13.5 Karsinoma Ex Pleomorfik Adenom

Karsinoma ex pleomorfik adenoma (KXPA), bir karsinomla beraber bulunan veya bir karsinomun içinde bulunan pleomorfik adenom olarak tanımlanabilir. Kritik nokta, bu terimin heterojen bir tümör grubunu kapsamasıdır, çünkü karsinom bileşeni çok düşük dereceden en yüksek dereceli tiplere kadar herhangi bir şekilde olabilir(112). En sık parotis bezinde görülür. Pleomorfik adenomların pik yaptığı dekatlardan bir fazla olan altıncı ve yedinci dekatlarda pik yapar. Hastalar genelde son birkaç ayda hızla büyüyen, uzun yıllardır bulunan kitleye sahiptirler.

Makroskopik olarak tümör 25 cm'ye kadar olabilse de genelde pleomorfik adenomlardan iki kat daha büyük boyutlarda izlenirler. Genellikle infiltratif sınırları olan kahverengi renkte tümörlerdir. Pleomorfik adenomu gösteren mavi-gri renkte nodüler bileşene sahip olabilirler(113). Mikroskopik olarak iki tümörün oranları da farklılık gösterebilir. Pleomorfik adenom klasik görünümünde izlenir. Malign kısmı ise en sık adenokarsinom NOS (diğer gruplara dahil edilememiş) , tükürük bezi duktus karsinomu, undiferansiye karsinom oluşturur(113). Bunların dışındaki malign formlar da izlenebilir. Prognoz ve tedavi karsinom tipine bağlıdır. Malign komponentin invazyon derecesi de prognozda önemlidir. Buna göre 3 gruba ayrılır. Noninvaziv tipte intakapsülerdir. Minimal invaziv tipte kapsülün dışına 1.5 mm' den az yayılmıştır. İnvaziv tipte kapsülün dışına 1.5 mm'den fazla yayılmıştır. Noninvaziv tümörler KXPA in-situ olarak isimlendirilebilir. Benzer şekilde minimal invaziv tümörlerin komplet rezeksiyon

sonrası nüks ihtimalleri veya metastaz yapma riskleri yoktur(114). İnvaziv tümörlerde ise özellikle yüksek dereceli malign komponent içerenlerde 5 yıllık yaşam şansı %26-65 , 20 yıllık yaşam şansı %0-38 ‘ dir(112, 113, 115). Geniş rezeksiyon ve lenf nodu diseksiyonu sonrası adjuvan radyoterapi bu tümörlerde tercih edilir.

2.13.6 Tükürük Bezi Duktus Karsinomu

Tükürük bezi duktus karsinomu, adenokarsinom grubundan ayrılarak yakın zamanda tanımlanmış bir tümördür. En agresif primer tükürük bezi tümörlerinden biridir ve memenin yüksek dereceli duktal karsinomuna benzer histolojik görünüme sahiptir(116). Tükürük bezi malign tümörlerinin %10’undan azını oluşturur ve erkeklerde 4 kat daha fazla görülür. İnsidansı 6. dekatta pik yapar ve hastalar genelde parotis lojunda hızla büyüyen kitle ile prezente olurlar. Vakaların %80 civarı parotiste izlenir. Makroskopik olarak sınırlı, solid ve beyaz renktedirler. Hemoraji, nekroz ve kistik alanlar görülebilir. Çevre doku infiltrasyonu sık görülür. Çoğu tümörde memedekine benzer şekilde kribriform paternle beraber, büyük ve belirgin bir karsinoma in situ komponenti de vardır(114). Genelde merkezi, komedo tipte bir nekroz içerirler. İnvaziv komponent, pembe ve büyük stoplazmalı, veziküler kromatin ve belirgin nükleolus içeren yuvarlak nükleuslu hücrelerden oluşur. Stromal desmoplasi ve yüksek mitotik aktivite ile beraber belirgin doku infiltrasyonu vardır. Vasküler ve perinöral invazyon sıklıdır(114, 117). İHK’sal olarak düşük ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler, androjen reseptörü, CEA pozitifdir. Daha az bir kısmı ERBB2 (HER2) için pozitifdir(118-120). Meme kanserinin aksine neredeyse tamamında östrojen ve progesteron reseptörleri negatifdir(118).

Tükürük bezi duktus karsinomu en agresif tükürük bezi tümörüdür. Hastaların %30-40'ında lokal rekürens, %50-75'inde uzak metastaz gelişir. Ve hastaların büyük kısmı 4 yıl içinde kaybedilir(40, 117). Geniş lokal eksizyon, boyun diseksiyonu ve adjuvan radyoterapi tedavide tercih edilir. İHK'sal olarak 3+ HER2 olan hastalarda veya in situ hibridizasyon ile HER2 ekspresyonu gösterilmiş hastalarda trastuzimab son yıllarda kullanılmaktadır. Klinik yanıtın iyi olduğu düşünölmekle beraber ileriye dönük veriler net değildir(121). Androjen reseptörlerini hedef alan palyatif tedaviler de zaman zaman kullanılmaktadır.

2.13.7 Adenokarsinom NOS

Adenokarsinom NOS duktal farklılaşma gösteren ancak diğer tükürük bezi tümörlerinin özelliklerini göstermediğı için o gruplara dahil edilememiş tümör grubudur. Dağılım majör ve minör tükürük bezlerinde eşittir(122, 123). Tümörün infiltrasyon derecesi ve agresyonu azdan çoğa heterojen dağılım gösterir. Buna göre tümörler histolojik olarak yüksek, orta ve düşük grade olarak sınıflandırılır ve bu tedavi yönetiminde önemlidir(123). Genel olarak adenokarsinom NOS diğer çoğu tükürük bezi karsinomundan daha kötü prognozludur. 10 yıllık sağkalım oranı %55'dir(122). 15 yıllık sağkalım oranları düşük, orta, yüksek dereceli tümörler için sırasıyla %28, %34, %41'dir(123).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hastaların Seçimi Ve Yöntem

Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından desteklenen 01/2018-16 kodlu araştırmamıza dahil edilen hastaların, patoloji preparatlarının yeniden değerlendirilmesi ve klinik takiplerinin değerlendirilmesi, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.02.2017 tarih ve 105 toplantı karar numaralı izni ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır.

Çalışmamız retrospektif kohort türündedir. Çalışmaya toplam 57 tükürük bezi neoplazmlı hasta dahil edilmiştir. Bunların 22'si adenoid kistik karsinom, 11'i mukoepidermoid karsinom, 9'u pleomorfik adenom, 4'ü karsinoma ex pleomorfik adenom, 3'ü polimorfoz adenokarsinom, 3'ü asinik hücreli karsinom, 3'ü duktus karsinomu, 1'i adenokarsinom NOS ve 1'i lenfoepitelyal karsinom patolojik tanıılı hastalardır. Hastalar Kasım 2008-Aralık 2017 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi KBB Anabilim Dalı'nda opere olmuş hastalardır. Çalışmamıza dahil edilen hastalar patoloji arşivinden patoloji preperatlarının ulaşılabilirliği ve adenoid kistik karsinom ve mukoepidermoid karsinomlu hastalar için operasyon sonrası klinik takip notlarına ulaşılabilirliği şartları ile seçilmiştir. Bu iki kanser türündeki hastalar yaşayan ve ex olan olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Lezyonlara ait klinik veriler (yaş, cinsiyet, lokalizasyon) ve patolojik veriler patoloji raporlarından ya da hastane kayıtlarından elde edildi. Adenoid kistik karsinom ve mukoepidermoid karsinom için hastane kayıtlarından

hastaların son klinik durumları ve sağ kalım durumları değerlendirildi. Tümörün İHK'sal fenotipinin hastaların prognozunda etkili olup olmadığı değerlendirildi. Prognoz kriteri olarak hastaların sağ kalım durumları değerlendirildi. Bu iki gruptaki hastalar yaşayan ve ex olan hastalar olmak üzere ikiye ayrıldı. Ex olan hastaların tamamının ex nedenleri mevcut kansere bağlı idi. Yaşayan gruptaki hastaların en az 5 en çok 10 yıllık takipleri mevcuttu. Ex olan grupta ise hastalar en erken 1. yılda en geç 7. yılda ex olmuşlardı. Pleomorfik adenom grubu hem benign tümörlerle malign tümörler arasındaki farkın görülmesi için hem de en sık görülen tükürük bezi tümörü olduğu için çalışmaya dahil edildi.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde kayıtlı, çalışmaya dahil edilen tükürük bezi tümörlü hastaların preparatlarının tümü tarandı ve H&E ve özel boyalı preparatların tamamı yeniden değerlendirildi. Her bir olgudan seçilen tümör alanlarından mikroarray blokları hazırlandı. Bu bloklardan immunhistokimyasal tiplendirme için 3-4 mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Kesitlerin tamamında otomatik immün boyama cihazında (Ventana) androjen reseptörü, C-kit (CD117), C-erb-B2 (HER2), östrojen reseptörü, sitokeratin 7, sitokeratin 5/6, sitokeratin 14, vimentin, p53 ve Ki-67 boyamaları yapıldı. Seçilen belirteçlere göre tanı aşamasında tümör grupları arası fark olup olmadığına bakıldı. Adenoid kistik karsinom ve mukoepidermoid karsinomlu hastalarda ayrıca hastaların prognozları değerlendirildi ve İHK'sal farklılıkların bunu etkileyip etkilemediğine bakıldı. Prognoz kriteri olarak hastaların sağ kalım durumlarına bakıldı.

3.2 İmmünohistokimyasal Boyama

Seçilen hastalara ait H&E ve özel boyalı preparatların tamamı yeniden değerlendirildi. Herbir olgudan seçilen tümör alanlarından mikroaary blokları hazırlandı. Bu bloklardan İHK'sal tiplere için 3-4 mikron kalınlığında kesitler hazırlanarak ve otomatik immün boyama cihazında (Ventana), androjen reseptörü, CD117, C-erb-B2, östrojen reseptörü, sitokeratin 7, sitokeratin 5/6, sitokeratin 14, vimentin, p53 ve Ki67 boyamaları yapıldı.

Uygulanan İHK'sal boyama yönteminin basamakları aşağıda sıralanmıştır:

- anti-Cytokeratin 5/6 (D5/16B4) Mouse Monoclonal Primary Antibody
 1. Pozitif şarjlı lamlara 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınmıştır.
 2. Lamalar Ventana Benchmark XT cihazına yerleştirilmiştir.
 3. Antijen retrieval için antikor, buffer (Ph: 8,0) içinde 60 dakika cihazda bekletilmiştir.
 4. Primer antikor inkübasyonu için antikor cihazda 37 derecede 16 dakika bekletilmiştir.
 5. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak için "Ultraview universal DAB detection kit" kullanılmıştır.
 6. Ventana marka hematoksilen II ile zıt boyama tamamlanmıştır. (4 dakika)
 7. Karşıt boyama sonrası 4 dakika boyunca mavileştirme (bluing) işlemi yapılmıştır.
 8. Lamalar entellan kullanılarak kapatılmıştır.
- anti-Cytokeratin 14 (SP53) Rabbit Monoclonal Primary Antibody
 1. Pozitif şarjlı lamlara 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınmıştır.

2. Lamlar Ventana Benchmark XT cihazına yerleştirilmiştir.
3. Antijen retrieval için antikor, buffer (Ph: 8,0) içinde 60 dakika cihazda bekletilmiştir.
4. Primer antikor inkübasyonu için antikor cihazda 37 derecede 32 dakika bekletilmiştir.
5. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak için “Ultraview universal DAB detection kit” kullanılmıştır.
6. Ventana marka hematoksilen II ile zıt boyama tamamlanmıştır. (8 dakika)
7. Karşıt boyama sonrası 4 dakika boyunca mavileştirme (bluing) işlemi yapılmıştır.
8. Lamlar entellan kullanılarak kapatılmıştır

- CONFIRM anti-Cytokeratin 7 (SP52) Rabbit Monoclonal Primary Antibody

1. Pozitif şarjlı lamlara 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınmıştır.
2. Lamlar Ventana Benchmark XT cihazına yerleştirilmiştir.
3. Antijen retrieval için antikor, buffer (Ph: 8,0) içinde 60 dakika cihazda bekletilmiştir.
4. Primer antikor inkübasyonu için antikor cihazda 37 derecede 16 dakika bekletilmiştir.
5. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak için “Ultraview universal DAB detection kit” kullanılmıştır.

6. Ventana marka hematoksilin II ile zıt boyama tamamlanmıştır. (4 dakika)
7. Karşıt boyama sonrası 4 dakika boyunca mavileştirme (bluing) işlemi yapılmıştır.
8. Lamlar entellan kullanılarak kapatılmıştır.

- anti-Androgen Receptor (SP107) Rabbit Monoclonal Primary Antibody

1. Pozitif şarjlı lamlara 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınmıştır.
2. Lamlar Ventana Benchmark XT cihazına yerleştirilmiştir.
3. Antijen retrieval için antikor, buffer (Ph: 8,0) içinde 60 dakika cihazda bekletilmiştir.
4. Primer antikor inkübasyonu için antikor cihazda 37 derecede 32 dakika bekletilmiştir.
5. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak için “Ultraview universal DAB detection kit” kullanılmıştır.
6. Ventana marka hematoksilin II ile zıt boyama tamamlanmıştır. (8 dakika)
7. Karşıt boyama sonrası 4 dakika boyunca mavileştirme (bluing) işlemi yapılmıştır.
8. Lamlar entellan kullanılarak kapatılmıştır

- CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody

1. Pozitif şarjlı lamlara 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınmıştır.

2. Lamlar Ventana Benchmark XT cihazına yerleştirilmiştir.
3. Antijen retrieval için antikor, buffer (Ph: 8,0) içinde 60 dakika cihazda bekletilmiştir.
4. Primer antikor inkübasyonu için antikor cihazda 37 derecede 16 dakika bekletilmiştir.
5. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak için “Ultraview universal DAB detection kit” kullanılmıştır.
6. Ventana marka hematoksilin II ile zıt boyama tamamlanmıştır. (4 dakika)
7. Karşıt boyama sonrası 4 dakika boyunca mavileştirme (bluing) işlemi yapılmıştır.
8. Lamlar entellan kullanılarak kapatılmıştır.

- PATHWAY anti-HER-2/neu (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody
 1. Pozitif şarjlı lamlara 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınmıştır.
 2. Lamlar Ventana Benchmark XT cihazına yerleştirilmiştir.
 3. Antijen retrieval için antikor, buffer (Ph: 8,0) içinde 60 dakika cihazda bekletilmiştir.
 4. Primer antikor inkübasyonu için antikor cihazda 37 derecede 16 dakika bekletilmiştir.
 5. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak için “Ultraview universal DAB detection kit” kullanılmıştır.
 6. Ventana marka hematoksilin II ile zıt boyama tamamlanmıştır. (4 dakika)

7. Karşıt boyama sonrası 4 dakika boyunca mavileştirme (bluing) işlemi yapılmıştır.
 8. Lamlar entellan kullanılarak kapatılmıştır.
- CONFIRM™ anti-Vimentin (V9) Primary Antibody
 1. Pozitif şarjlı lamlara 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınmıştır.
 2. Lamlar Ventana Benchmark XT cihazına yerleştirilmiştir.
 3. Antijen retrieval için antikor, buffer (Ph: 8,0) içinde 60 dakika cihazda bekletilmiştir.
 4. Primer antikor inkübasyonu için antikor cihazda 37 derecede 16 dakika bekletilmiştir.
 5. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak için “Ultraview universal DAB detection kit” kullanılmıştır.
 6. Ventana marka hematoksilin ile zıt boyama tamamlanmıştır. (4 dakika)
 7. Karşıt boyama sonrası 4 dakika boyunca mavileştirme (bluing) işlemi yapılmıştır.
 8. Lamlar entellan kullanılarak kapatılmıştır.
 - CONFIRM™ anti-Ki-67 (30-9) Rabbit Monoclonal Primary Antibody
 1. Pozitif şarjlı lamlara 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınmıştır.
 2. Lamlar Ventana Benchmark XT cihazına yerleştirilmiştir.
 3. Antijen retrieval için antikor, buffer (Ph: 8,0) içinde 60 dakika cihazda bekletilmiştir.

4. Primer antikor inkübasyonu için antikor cihazda 37 derecede 16 dakika bekletilmiştir.
5. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak için “Ultraview universal DAB detection kit” kullanılmıştır.
6. Ventana marka hematoksilin II ile zıt boyama tamamlanmıştır. (4 dakika)
7. Karşıt boyama sonrası 4 dakika boyunca mavileştirme (bluing) işlemi yapılmıştır.
8. Lamlar entellan kullanılarak kapatılmıştır.

- Anti-p53 (Bp53-11) Primary Antibody

1. Pozitif şarjlı lamlara 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınmıştır.
2. Lamlar Ventana Benchmark XT cihazına yerleştirilmiştir.
3. Antijen retrieval için antikor, buffer (Ph: 8,0) içinde 60 dakika cihazda bekletilmiştir.
4. Primer antikor inkübasyonu için antikor cihazda 16 dakika bekletilmiştir.
5. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak için “Ultraview universal DAB detection kit” kullanılmıştır.
6. Ventana marka hematoksilin ile zıt boyama tamamlanmıştır. (4 dakika)
7. Karşıt boyama sonrası 4 dakika boyunca mavileştirme (bluing) işlemi yapılmıştır.
8. Lamlar entellan kullanılarak kapatılmıştır.

- **PATHWAY® Anti-c-KIT (9.7) Primary Antibody**
 1. Pozitif şarjlı lamlara 4 mikrometre kalınlığında kesitler alınmıştır.
 2. Lamlar Ventana Benchmark XT cihazına yerleştirilmiştir.
 3. Antijen retrival için antikor, buffer (Ph: 8,0) içinde 60 dakika cihazda bekletilmiştir.
 4. Primer antikor inkübasyonu için antikor cihazda 42 derecede 32 dakika bekletilmiştir.
 5. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak için “Ultraview universal DAB detection kit” kullanılmıştır.
 6. Ventana marka hematoksilen ile zıt boyama tamamlanmıştır. (4 dakika)
 7. Karşıt boyama sonrası 4 dakika boyunca mavileştirme (bluing) işlemi yapılmıştır.
 8. Lamlar entellan kullanılarak kapatılmıştır.

3.3 İstatiksel Analiz Yöntemleri

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 20 (Statistics Programme for Social Scientists) (USA) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sürekli veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma, normal dağılıma uymayan sürekli veriler Ortanca ve min-maks ya da IQR olarak, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Bağımsız gruplar arasında normal dağılıma uymayan iki grup verilerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare veya Fisherin Exact testi kullanıldı. p değerinin 0,05’den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 11 mukoepidermoid karsinomlu (MEK) , 22 adenoid kistik karsinomlu (AKK) , 9 pleomorfik adenomlu, 3 polimorfoz adenokarsinomlu (PLA), 3 asinik hücreli karsinomlu (AHK), 3 duktus karsinomlu, 4 karsinoma ex pleomorfik adenomlu (KXPA), 1 adenokarsinom NOS' lu ve 1 lenfoepitelyal karsinomlu hasta yer almıştır. Tüm hastaların yaş ortalaması 49.7'dir.(min:16, max:81) Bütün hastaların cinsiyet dağılımı incelendiğinde; olguların 32 tanesini erkekler (%56.1), 25 tanesini kadınlar (43.9) oluşturmaktadır. 57 vakanın 26'sı parotis bezi, 26'sı minör tükürük bezi, 5'i ise submandibuler bez kaynaklıdır. Çalışmada yer alan vakalara ait bazı tanımlayıcı özellikler tablo 4 ve 5'te görülmektedir.

Tablo 4: Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri

	Toplam n=57	Yaş ort. (49.7)
Erkek	32(%56.1)	51.6
Kadın	25(%43.9)	47.2

Tablo 5: Tümörlerin yerleşim yeri bilgileri

	Parotis bezi	Minör tük. Bezi	Submandibuler bez
AKK(n=22)	2	16	4
MEK(n=11)	2	9	0
P.Adenom(n=9)	8	1	0
KXPA(n=4)	4	0	0
Duktus Kars.(n=3)	3	0	0
PLA(n=3)	2	0	1
AHK(n=3)	3	0	0
Adeno.NOS(n=1)	1	0	0
Lenf.Kars.(n=1)	1	0	0
Toplam (n=57)	26(%45.6)	26(%45.6)	5(%8.8)

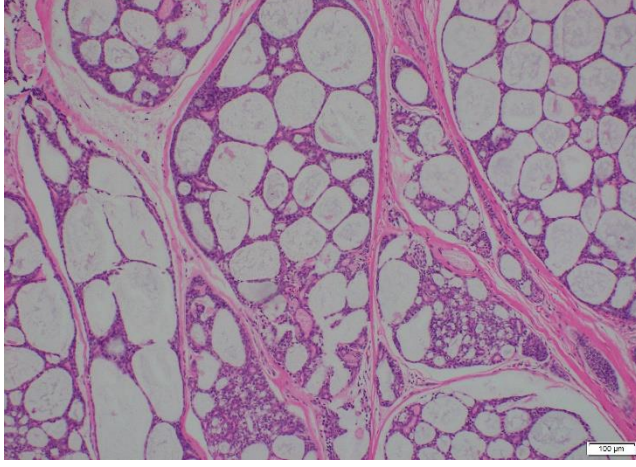
Adenoid kistik karsinomlu toplam hasta sayısı 22'dir. Hastaların yaş ortalaması 52.8'dir. (min: 23 max: 81) Vakaların 13'ü (%59) erkek, 9'u (%41) kadındır. Vakaların 16'sı (%72.8) minör tükürük bezi, 4'ü (%18.1) submandibuler bez, 2'si (%9.1) parotis bezi yerleşimlidir. Bu veriler tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Adenoid kistik karsinomlu hastaların tanımlayıcı özellikleri

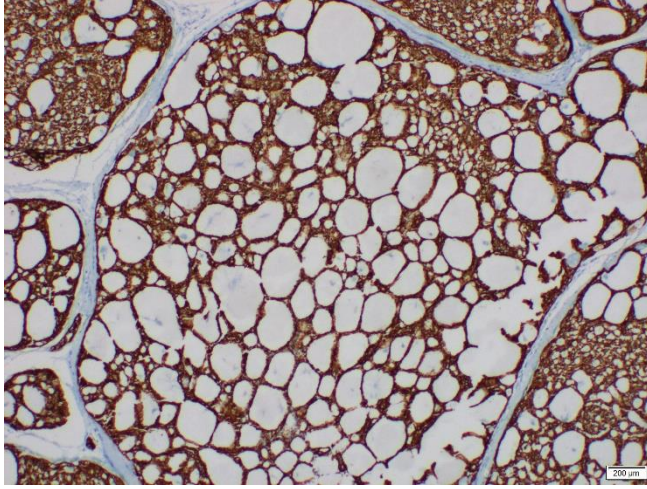
Toplam vaka sayısı	Erkek	Kadın	Minör t.bezi	Submandibuler	Parotis
22	13(%59)	9(%41)	16(%72.8)	4(%18.1)	2(%9.1)
Yaş ortalaması	Erkek yaş.ort.	Kadın yaş.ort.			
52.8	53.9	51.2			

AKK'li 22 vakanın 17'sinde (%77.2) CK5/6 pozitif, 5'inde (%22.8) negatif saptanmıştır. CK5/6 için pozitif saptanan vakaların 12'sinde luminal, 3'ünde diffüz, 2'sinde bazal boyanma izlenmiştir. CK7 ise 22 vakanın 21'inde (%95.4) pozitif, 1'inde (%4.6) negatif saptanmıştır. CK14 vakaların 18'inde (%81.8) pozitif, 4'ünde (%18.2) negatif bulunmuştur. C-kit 18 vakada (%81.8) pozitif, 4 vakada (%18.2) negatif bulunmuştur. Vakaların Ki-67 proliferasyon yüzdeleri ortalama %33.5 (min: %2 max:%90) saptanmıştır. Vimentin 21 hastada (%95.4) pozitif, 1 hastada (%4.6) negatif saptanmıştır. P53 6 hastada (%27.2) pozitif, 16 hastada (%72.8) negatif saptanmıştır. Androjen reseptörü 2 hastada (%9) pozitif, 20 hastada (%91) negatif bulunmuştur. Östrojen reseptörü ve HER2 ekspresyonu vakaların tümünde (%100) negatif saptanmıştır. Bu veriler tablo 15 ve tablo 16'da özetlenmiştir.

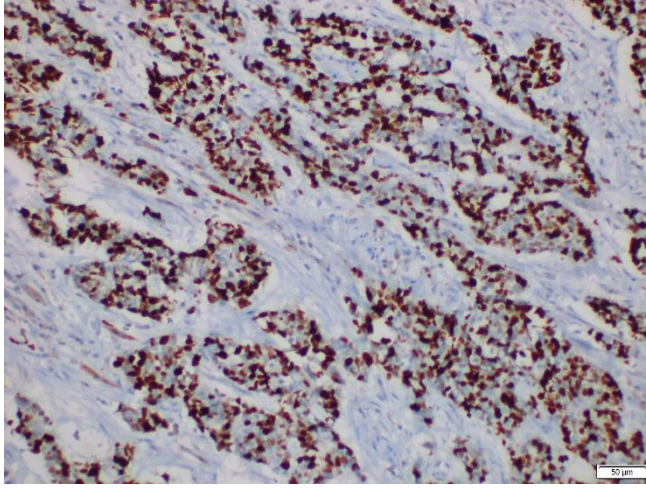
Şekil 1: AKK, hemotoksilen eozin ile boyalı kesitler



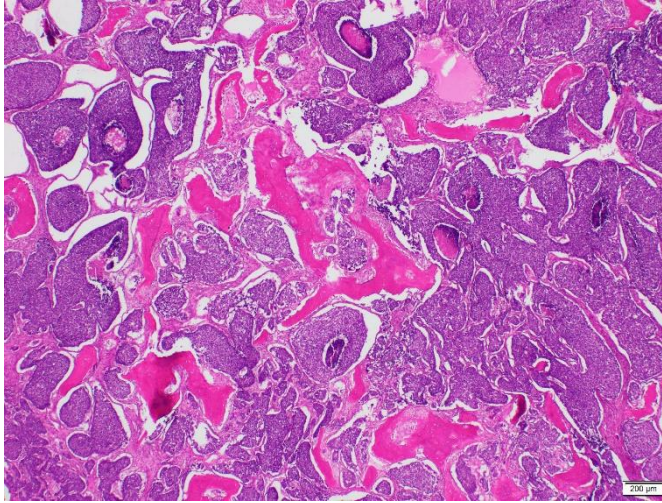
Şekil 2: AKK, anti-CK14 antikoruna ile boyalı kesitler



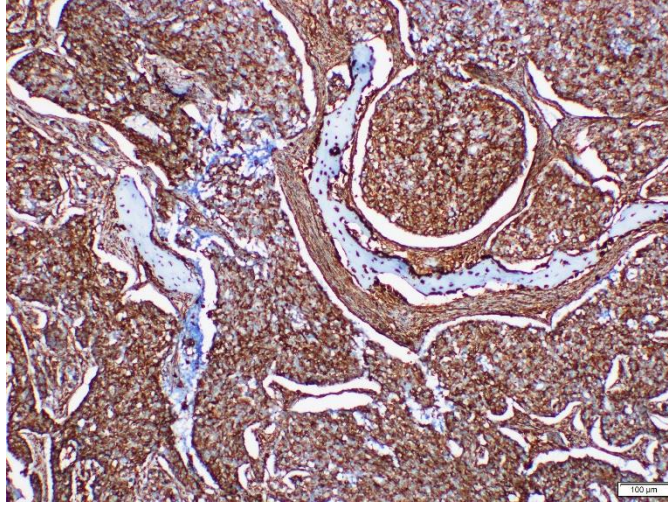
Şekil 3: AKK, anti Ki-67 antikoruna ile boyalı kesitler (proliferasyon indeksi:%80)



Şekil 4: Sinonazal AKK, hemotoksilen eozin ile boyalı kesitler



Şekil 5: Sinonazal AKK, anti C-kit antikoruna boyanmış kesitler (%100, kuvvetli)



Adeoid kistik karsinomlu 22 hasta prognoz durumlarına göre yaşayanlar (n=9) ve ex olanlar (n=13) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Yaşayan hastaların takip süreleri en az 5 yıl en çok 9 yıldır. Ex olan hastaların ex zamanları tanı tarihlerine göre en erken 1.yılda en geç 7.yılda olmuştur. Her 2 grup p53 ekspresyon farkı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. (p=0.603) (Tablo 7)

Tablo 7: Adenoid kistik karsinomda p53 ekspresyonun prognoz ile ilişkisi

	Yaşayanlar(n=9)	ex olanlar(n=13)
p53 pozitif(n=6)	1	5
p53 negatif(n=16)	8	8
		p=0.603

Her 2 grup C-kit ekspresyon farkı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. (p=0.115) (Tablo 8)

Tablo 8: Adenoid kistik karsinomda C-kit ekspresyonunun prognoz ile ilişkisi

	Yaşayanlar(n=9)	ex olanlar(n=13)
C-kit pozitif(n=18)	9	9
C-kit negatif(n=4)	0	4
		p=0.115

Her 2 grup medyan Ki-67 proliferasyon yüzdeleri açısından değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. (p=0.347) (Tablo 9)

Tablo 9: Adenoid kistik karsinomda medyan Ki-67 proliferasyon yüzdesinin prognoz ile ilişkisi

	Yaşayanlar(n=9)	Ex olanlar(n=13)
Ki-67 medyan(IQR)	20%(%10-37.5)	40%(%10-75)
		p=0.347

Mukoepidermoid karsinomlu hasta sayısı 11’dir. Hastaların yaş ortalaması 47.9’dur. (min: 16, max: 76) Hastaların 6’sı (%54.5) erkek, 5’i (%45.5) kadındır. Vakaların 9’u (%81.8) minör tükürük bezinde , 2’si (%18.2) parotis bezinde izlenmiştir. Vakaların 4’ü (%36.3) yüksek grade MEK, 7’si (%63.7) düşük grade MEK’ dur. Bu veriler tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10: Mukoepidermoid karsinomlu hastaların tanımlayıcı özellikleri

Toplam vaka sayısı	Erkek	Kadın	Düşük grade	Yüksek grade
11	6(54.5)	5(45.5)	7(63.7)	4(%36.3)
Yaş ortalaması	Erkek yaş.ort.	Kadın yaş.ort.		
47.9	54.1	44.4		

MEK’ lu 11 hastanın 9’unda (%81.8) CK5/6 pozitif, 2’sinde (%18.2) negatif saptanmıştır. CK7 vakaların tümünde (%100) pozitif saptanmıştır. CK14 8 vakada (%72.7) pozitif, 3 vakada (%27.3) negatif saptanmıştır. C-kit 2 vakada pozitif (%18.2), 9 vakada (%81.2) negatif saptanmıştır. Ki-67 proliferasyon yüzdesi ortalama %18.3’ tür. (min: %1, max:%70) Vimentin 5 vakada (%45.4) pozitif, 4 vakada (54.6) negatif saptanmıştır. P53 3 vakada (%27.2) pozitif, 8 vakada (72.8) negatif saptanmıştır. HER2 ekspresyonu, östrojen ve androjen reseptör ekspresyonu tüm vakalarda (%100) negatiftir. Bu veriler tablo 15 ve tablo 16’da özetlenmiştir.

Mukoepidermoid karsinomlu 11 hasta prognoz durumlarına göre yaşayanlar (n=8) ve ex olanlar (n=3) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Yaşayan hastaların takip süreleri en az 5 yıl en çok 10 yıldır. Ex olan hastaların ex zamanları tanı tarihlerine göre en erken 1.yılda en geç 5.yılda olmuştur. Her 2

grup p53 ekspresyon farkı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. (p=0.491) (Tablo 11)

Tablo 11: Mukoepidermoid karsinomda p53 ekspresyonun prognoz ile ilişkisi

	Yaşayanlar(n=8)	Ex olanlar(n=3)
p53 pozitif(n=3)	3	0
p53 negatif(n=8)	5	3
		p=0.491

Her 2 grup C-kit ekspresyon farkı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. (p=0.491) (Tablo 12)

Tablo 12: Mukoepidermoid karsinomda C-kit ekspresyonun prognoz ile ilişkisi

	Yaşayanlar(n=8)	Ex olanlar(n=3)
C-kit pozitif(n=2)	1	1
C-kit negatif(n=9)	7	2
		p=0.491

Her 2 grup medyan Ki-67 proliferasyon yüzdeleri açısından değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. (p=0.018) (Tablo 13)

Tablo 13: Mukoepidermoid karsinomda medyan Ki-67 proliferasyon yüzdesinin prognoz ile ilişkisi

	Yaşayanlar(n=8)	Ex olanlar(n=3)
Ki-67 medyan(IQR)	8%(%5-12.5)	40%(%30-55)
		p=0.018

Pleomorfik adenomlu hasta sayısı 9'dur. Hastaların yaş ortalaması 41.2'dir. (min: 24, max: 61) Hastaların 6'sı (%66.7) erkek, 3'ü (%33.3) kadındır. Vakaların 8'i (%88.9) parotis bezi, 1'i (%11.1) minör tükürük bezi yerleşimlidir.

3 hasta nüks edip yeniden opere edilen hastalardır Bazı veriler tablo 14’ de gösterilmiştir.

Tablo 14: Plemorfik adenomlu hastaların tanımlayıcı özellikleri

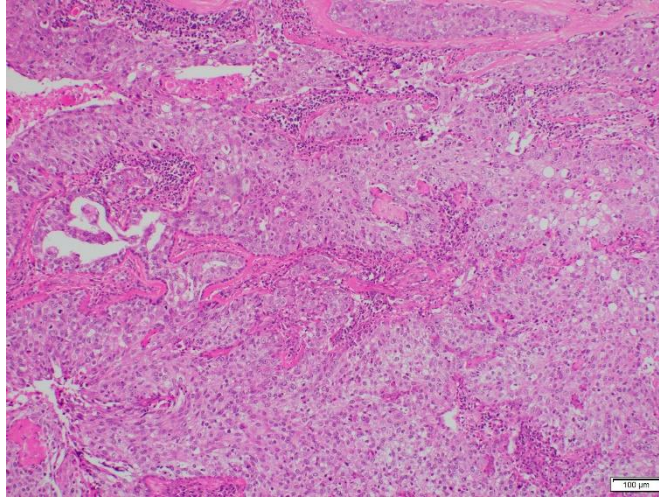
Toplam vaka sayısı	Erkek	Kadın	Primer	Nüks
9	6(66.7)	3(45.5)	6(66.7)	3(%33.3)
Yaş ortalaması	Erkek yaş.ort.	Kadın yaş.ort.		
41.2	41.6	40.3		

Pleomorfik adenom’ lu 9 hastanın 7’sinde (%77.8) CK5/6 pozitif, 2’sinde (%22.2) negatif saptanmıştır. CK7 vakaların tümünde (%100) pozitif saptanmıştır. CK14 6 vakada (%66.7) pozitif, 3 vakada (%33.3) negatif saptanmıştır. C-kit 2 vakada pozitif (%22.2), 7 vakada (%77.8) negatif saptanmıştır. Ki-67 proliferasyon yüzdesi ortalama %9.2’ dir. (min: %2, max:%40) Minör tükürük bezi kaynaklı tek nüks vakada Ki-67 %40 saptanmıştır. Bu vaka dışlandığında Ki-67 proliferasyon yüzdesi 5.3 saptanmaktadır. Vimentin 9 vakanın tamamında (%100) pozitif saptanmıştır. P53 2 vakada (%22.2) pozitif, 7 vakada (77.8) negatif saptanmıştır. Pozitif olan 2 vaka da nüks etmiş hastalardan oluşmaktadır. HER2 ekspresyonu 2 hastada (%22.2) pozitif, 7 hastada (%77.8) negatif bulunmuştur. Östrojen reseptörü 9 hastanın 1’inde (%11.1) pozitif, 8’inde (%88.9) negatif saptanmıştır. Androjen reseptör ekspresyonu 4 hastada (%44.4) pozitif, 5 hastada (%55.6) negatif saptanmıştır. Bu veriler tablo 15 ve tablo 16’da özetlenmiştir.

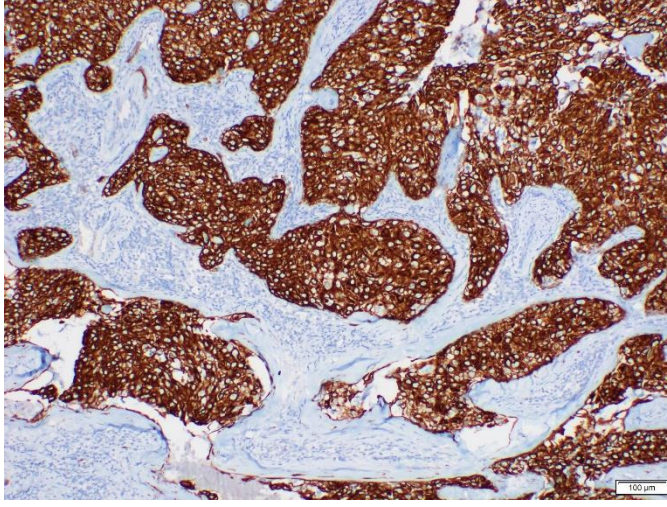
Karsinoma ex pleomorfik adenomlu hasta sayısı 4’dür. Hastaların yaş ortalaması 60.5’dir. (min: 42, max: 76) Hastaların 1’i (%25) erkek, 3’ü (%75) kadındır. Vakaların tümü parotis bezi yerleşimlidir.

CK5/6 ve CK7 4 hastanın tamamında (%100) pozitif saptanmıştır. CK14 1 hastada (%25) pozitif, 3 hastada (%75) negatif saptanmıştır. C-kit 1 hastada (%25) pozitif, 3 hastada (%75) negatif saptanmıştır. Ki-67 proliferasyon yüzdesi ortalama %40'dır. (min: %10, max:%85) Vimentin 3 hastada (%75) pozitif, 1 hastada (%25) negatif bulunmuştur. P53 1 hastada (%25) pozitif, 3 hastada (%75) negatif saptanmıştır. HER2 ekspresyonu vakaların 3'ünde (%75) pozitif, 1'inde (%25) negatif saptanmıştır. Pozitif olan vakaların tamamında HER2 3+ boyanma göstermiştir. Androjen reseptörü vakaların tamamında (%100) pozitif saptanmıştır. Östrojen reseptörü ise vakaların tamamında (%100) negatif bulunmuştur. Bu veriler tablo 15 ve tablo 16'da özetlenmiştir.

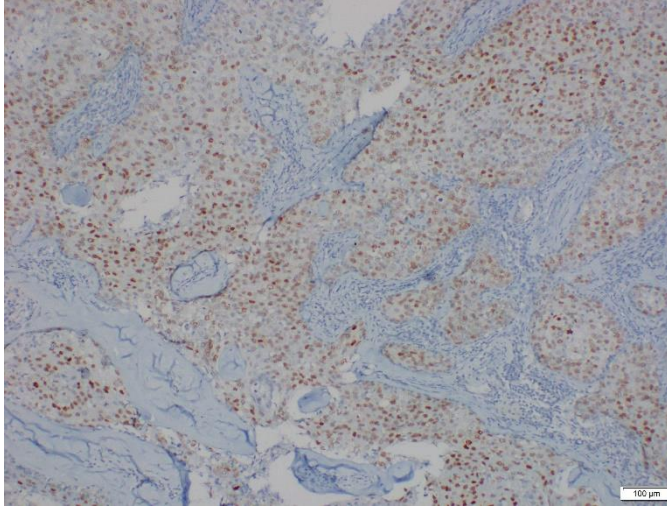
Şekil 6: KXPA hemotoksilen eozin ile boyalı kesitler



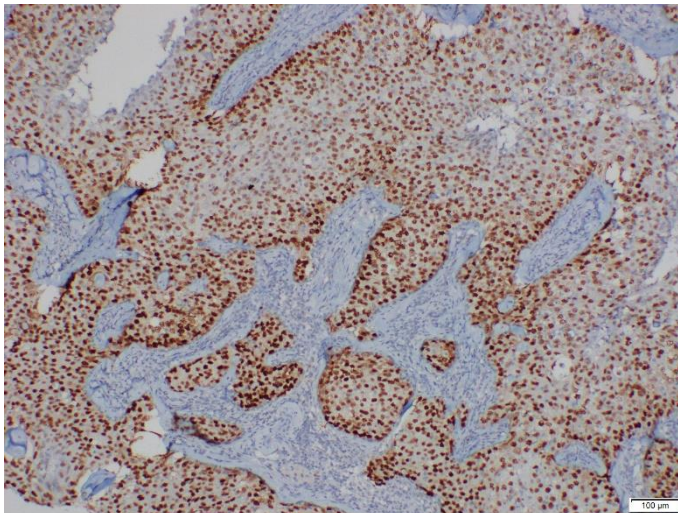
Şekil 7: KXPA, anti CK7 antikoru ile boyalı kesitler (%100 pozitif)



Şekil 8: KXPA: anti androjen antikoru ile boyalı kesitler (%30 pozitif)



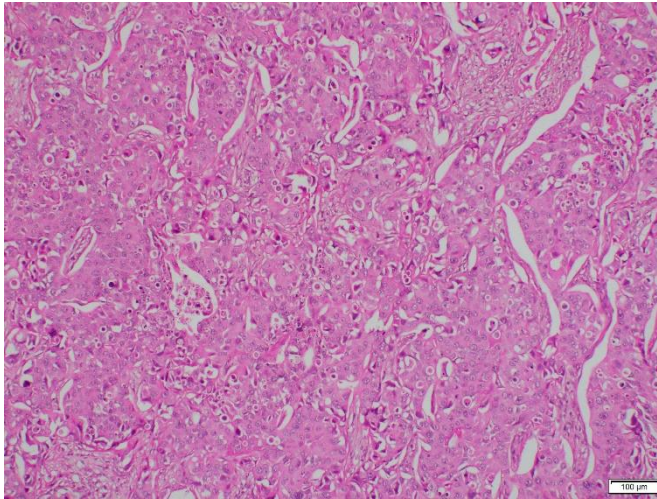
Şekil 9: KXPA: anti p53 antikoru ile boyalı kesitler



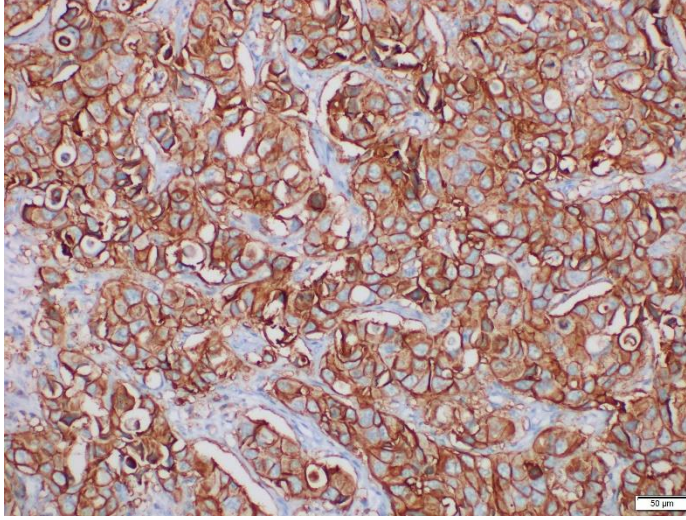
Duktus karsinomlu hasta sayısı 3'dür. Hastaların yaş ortalaması 57.6'dır. (min: 49, max: 63) Hastaların hepsi (%100) erkektir. Vakaların tümü parotis bezi yerleşimlidir.

CK5/6 ve CK14 vakaların tamamında (%100) negatiftir. CK7 vakaların tamamında (%100) pozitifdir. C-kit vakaların tamamında (%100) negatiftir. Ki-67 proliferasyon yüzdesi ortalama %58.3'tür. (min: %30, max:%95) Vimentin 3 hastanın 1'inde (%33.3) pozitif, 2' sinde (%66.7) negatiftir. P53 3 hastanın 1'inde (%33.3) pozitif, 2'sinde (%66.7) negatiftir. HER2 ekspresyonu 3 hastanın 1'inde (%33.3) pozitif, 2'sinde (%66.7) negatif saptanmıştır. Pozitif olan vakada 3+ boyanma izlenmiştir. Androjen reseptörü 3 hastanın tamamında (%100) pozitif bulunmuştur. Östrojen reseptörü 3 hastanın tamamında (%100) negatif bulunmuştur. Bu veriler tablo 15 ve tablo 16'da özetlenmiştir.

Şekil 10: Duktus karsinomu, hemotoksilen eozin ile boyalı kesitler



Şekil 11: Duktus karsinomu, antiHER2/neu antikoru ile boyalı kesitler (3+ %100)



Polimorfoz adenokarsinomlu hasta sayısı 3'dür. Hastaların yaş ortalaması 51'dir. (min: 45, max: 62) Hastaların 2'si erkek, 1'i kadındır. 2 vakaların parotis bezi, 1 vaka submandibuler bez yerleşimlidir.

PLA' lu 3 hastanın 1'inde (%33.3) CK5/6 pozitif, 2' sinde (%66.7) negatif saptanmıştır. CK7 hastaların tamamında (%100) pozitifdir. CK14, 2 hastada (%66.7) pozitif, 1 hastada (%33.3) negatif saptanmıştır. C-kit 1 hastada (%33.3) pozitif, 2 hastada (%66.7) negatif saptanmıştır. Ki-67 proliferasyon yüzdesi ortalama %26.6'dır. (min: %5, max:%70) Submandibuler bez yerleşimli tek vakada Ki-67 %70 saptanmıştır. Diğer vakalarda %5 dir. Vimentin 3 hastanın 2'sinde (%66.7) pozitif, 1'inde (%33.3) negatiftir. P53 3 hastanın 1'inde (%33.3) pozitif, 2'sinde (%66.7) negatiftir. HER2, androjen ve östrojen reseptör ekspresyonları vakaların tamamında (%100) negatif saptanmıştır. Bu veriler tablo 15 ve tablo 16' da özetlenmiştir.

Asinik hücreli karsinomlu hasta sayısı 3'dür. Hastaların yaş ortalaması 41'dir. (min: 18, max: 54) Hastaların 1'i erkek, 2'si kadındır. Vakaların tümü parotis bezi yerleşimlidir.

CK5/6 vakaların tamamında (%100) negatif iken, CK14 ve CK7 vakaların tamamında (%100) pozitifdir. C-kit hastaların tamamında (%100) negatif saptanmıştır. Ki-67 proliferasyon yüzdesi ortalama %5.6'dır. (min: %2, max:%10) Vimentin 3 hastanın 1'inde (%33.3) pozitif, 2'sinde (%66.7) negatifdir. P53 3 hastanın tamamında (%100) negatifdir. HER2, androjen ve östrojen reseptör ekspresyonları vakaların tamamında (%100) negatif saptanmıştır. Bu veriler tablo 15 ve tablo 16'da özetlenmiştir.

Adenokarsinom NOS'lu tek vaka kadın ve 40 yaşındadır. Yerleşim yeri parotistir. Tümör histolojik derecesi yüksek derecedir.

Hastada CK5/6 negatif, CK7 pozitif, CK14 pozitif, C-kit negatif saptanmıştır. Ki-67 proliferasyon yüzdesi %95'dir. Vimentin pozitif, p53 negatif bulunmuştur. HER2, androjen ve östrojen reseptör ekspresyonları negatif saptanmıştır. Bu veriler tablo 15 ve tablo 16'da özetlenmiştir.

Lenfoepitelyal karsinomlu tek vaka kadın ve 42 yaşındadır. Yerleşim yeri parotistir. Hastada CK5/6, CK7 ve CK14 pozitif saptanmıştır. C-kit negatifdir. P53 pozitif saptanmıştır. Ki-67 proliferasyon yüzdesi %20 bulunmuştur. Vimentin pozitifdir. HER2, androjen ve östrojen reseptör ekspresyonları negatif saptanmıştır. Bu veriler tablo 15 ve tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 15: Patolojilere göre CK5/6, CK7, CK14, C-kit' in pozitif ve negatif vaka sayıları ve Ki-67 proliferasyon yüzdesinin ortalamaları

	CK5/6 +	CK5/6 -	CK7 +	CK7 -	CK14 +	CK14 -	C-kit+	C-kit-	Ki-67 %
AKK(n=22)	17	5	21	1	18	4	18	4	%33.5
MEK(n=11)	9	2	11	0	8	3	2	9	%18.3
P.Adenom(n=9)	7	2	9	0	6	3	2	7	%9.2
KXPA(n=4)	4	0	4	0	1	3	1	3	40%
Duktus Kars.(n=3)	0	3	3	0	0	3	0	3	%58.3
PLA(n=3)	1	2	3	0	2	1	1	2	%26.6
AHK(n=3)	0	3	3	0	0	3	0	3	%5.6
Adeno.NOS(n=1)	0	1	1	0	1	0	0	1	95%
Lenf.Kars.(n=1)	1	0	1	0	1	0	0	1	20%
Toplam (n=57)	39	18	56	1	37	20	24	33	

Tablo 16: Patolojilere göre vimentin (Vim), p53, HER2, AR ve ER' nün pozitif ve negatif vaka sayıları

	Vim +	Vim -	p53 +	p53 -	HER2 +	HER2 -	AR +	AR -	ER +	ER -
AKK(n=22)	21	1	6	16	0	22	2	20	0	22
MEK(n=11)	5	6	3	8	0	11	0	11	0	11
P.Adenom(n=9)	9	0	2	7	2	7	4	5	1	8
KXPA(n=4)	3	1	1	3	3	1	4	0	0	4
Duktus Kars.(n=3)	1	2	1	2	1	2	3	0	0	3
PLA(n=3)	2	1	1	2	0	3	0	3	0	3
AHK(n=3)	1	2	0	3	0	3	0	3	0	3
Adeno.NOS(n=1)	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1
Lenf.Kars.(n=1)	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1
Toplam (n=57)	44	13	13	44	6	51	13	44	1	56

5. TARTIŞMA

Tükürük bezi tümörleri nispeten nadir görülen tümörlerdir ve tüm baş boyun bölgesi tümörlerinin yaklaşık %3-4'ünü oluşturur. Tümörler morfolojik olarak çok sayıda çeşitlilik göstermektedir. Farklı biyolojik davranışa sahip bu tümörlerdeki histolojik benzerlikler tanısallık güçlükler yaratmaktadır. Bu durum patoloğları, immünohistokimyasal ve moleküler yeni tanısallık yöntemler kullanmaya yöneltmektedir. İHK'sal belirteçler hücre gruplarının görselleştirilmesini kolaylaştıran maddelerdir ve tükürük bezi tümörlerinin sınıflandırılmasını kolaylaştırmaktadır(1, 2).

İlk kez 2000 yılında Perou ve arkadaşları gen ekspresyon çalışmaları ışığında östrojen reseptörü (ER) varlığına göre meme kanserlerinin alt tiplerini tanımlamışlardır. Hâlâ geçerliliğini koruyan bu sınıflamaya göre; ER pozitif tümörler; meme bezlerinin lümene bakan (luminal) hücrelerine benzer gen ekspresyonu, sitokeratin profili ve diğer luminal hücrelerle ilişkili belirleyicileri bulundurlar. Tersine ER negatif tümörlerin bir kısmı İHK'sal olarak HER2 pozitifler ya da tümör hücrelerinde HER2 gen amplifikasyonu gösterilebilir. Bu grup HER2 pozitif tümörler olarak bilinir. Luminal grup dışı tümörlerin HER2 negatif olanları ise meme bezlerinin normal bazal hücrelerine benzer gen ekspresyonu ve immün reaktivite gösterirler. Bunlarda genellikle ER ve PR de negatif olduğundan bu grup bazal-benzeri (basallike) ya da triple (üçlü) negatif tümör grubu olarak adlandırılır. Yapılan çalışmalar ve meta analizler sonucu meme tümörlerinin %75'inde ER ve/veya progesteron reseptörü (PR) bulunduğu, yani çoğu tümörün luminal grupta olduğu anlaşılmıştır. Ancak, luminal gruptaki tümörlerin farklı davranış göstermesi, bu grubu da luminal A ve

B olarak alt tiplerine ayırma gereksinimi doğurmuştur. Meme kanserleri içinde en yüksek prevalansa sahip luminal A grubu; proliferatif aktivitesi, mitoz oranı ve histolojik derecesi düşük, HER2 negatif tümörleri kapsar. Luminal A tümörlü hastaların prognozları çok iyi olup, metastazlar çoğu kez kemiklerle sınırlıdır. Luminal-B tümörler, daha agresif seyirli dirler. Bu grubun en önemli farkı tümörlerin yüksek proliferasyon hızına sahip olmalarıdır. Luminal A ile B arasındaki sınır değeri, genellikle İHK' sal olarak tümör hücrelerinin %14'ünden azının nükleer Ki-67 ekspresyonu göstermesi olarak kabul edilir. Ayrıca HER2 pozitif tümörlerden yaklaşık %30 kadarı İHK' sal olarak luminal B fenotipindedir. Meme kanserlerindeki bu yeni sınıflama hastaların tanı, prognoz tahmini ve tedavi yönetiminde yenilikler getirmiştir.(3) Bizim de çalışmamızdaki amaçlardan biri, tükürük bezi tümörlerinde tanı aşamasında İHK' sal bir sınıflama yapıpı yapılayacağının araştırılmasıydı.

Tükürük bezi tümörlerinde prognoz esas olarak klinik evre, lokalizasyon ve mikroskopik tip tarafından belirlenir. Malign tümörlerin biyolojik davranışı değişkendir ve bu değişkenlik tümörün moleküler özelliklerine bağlı olarak değişebilir. Bu özelliklerin, İHK' sal olarak belirlenebilir olması prognoz, klinik takip ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesin açısından fayda sağlayacak gibi görünmektedir. Çalışmamızdaki amaçlarımızdan biri de malign tükürük bezi tümörlerinde İHK' sal belirteçlerin prognoza etkisi olup olmadığını tespit etmektir.

Tükürük bezleri asini ve duktuslardan oluşur. Asiniler seröz müköz ya da mikst tipte olabilir. Duktuslar interkalat, çizgili ya da boşaltım tipleri olmak üzere 3 tiptedir. Asiniler ve interkalat duktuslar miyoepitelyal hücrelerle çevrilidir. Çizgili duktuslar ve boşaltım duktusları bazal hücrelerle çevrilidir. Tükürük bezi

tümörlerinin çoğu, asiner -duktal epitelyal hücrelerden (luminal hücreler) ve / veya miyoepitelyal-bazal hücrelerden (abluminal hücreler) kaynaklanır. Monofazik tümörler asiner/duktal hücrelerden ya da miyoepitelyal/bazal hücrelerden köken alırlar yani sadece bir hücresel bileşene sahiptirler. Miyoeptelyoma , asinik hücreli karsinom , ve tükürük kanalı karsinomu bu gruptadırlar. Bifazik tümörler ise hem asiner/duktal hem de miyoepitelyal/bazal hücre bileşenlerine sahiptirler. Pleomorfik adenom, epitelyal-miyoepitelyal karsinom ve adenoid kistik karsinom bu gruptadırlar. Lenfadenom, mukoepidermoid karsinom gibi bazı tümörler ise daha farklı hücresel farklılaşmaya sahiptirler. İHK, daha sıra dışı bu tümörlerin bazılarının veya farklı tümörlerin varyantlarının hücresel farklılaşmasını belirlemek için çok yardımcı olabilir. Tükürük duktus karsinomu ve meme analogu sekretuar karsinom gibi bazı tümörler, tanıyı kolaylaştıran daha spesifik immünohistolojik belirteçlere sahiptir(1).

Asiner/duktal epitelyal hücreler keratinler (CK7 ve CAM 5.2) ve EMA açısından pozitifler. Yüksek moleküler ağırlıklı keratinler (CK5/6 ve 34BE12) açısından fokal olarak pozitif ya da negatiftirler. p63, miyoid belirteçler (SMMHC,SMA,calponin) ve CK20 açısından negatiftirler(1).

Miyoepitelyal hücreler genellikle p63, miyoid belirteçler (SMMHC,SMA,calponin) , vimentin, S100, yüksek molekül ağırlıklı keratinler(CK5/6 ve 34BE12) açısından pozitifler. CK7 ve CAM 5.2 açısından zayıf pozitiflik gösterirler. EMA açısından negatiftirler. Bazal hücreler p63 ve yüksek molekül ağırlıklı keratinler (CK5/6 ve 34BE12) açısından pozitifler.

CK7, CAM 5.2, ve miyoid belirteçler açısından zayıf pozitiflik ya da negatiflik gösterirler. CK20, vimentin, S100 ve EMA açısından negatiftirler(1).

Sitokeratinler çoğunlukla epitelyal hücreler tarafından ekprese edilen intermediate filamanlardır. CK ekspresyonu, farklı gelişim evrelerinde farklı epitel türleri arasında değişiklik gösterir ve epitelyal sınıflandırma ve histolojik tanı için yardımcı bir araç olarak kullanılabilir. Azavedo ve arkadaşlarının 80 MEK’li hasta üzerinde yaptıkları çalışmada sitokeratinlerin özellikle de CK7’nin tüm hücresel tiplerde pozitiflikler gösterdiği saptanmıştır. Farklı histolojik derecelere göre bakıldığında genel olarak tüm CK’ların pozitif olduğu saptanmıştır. Düşük grade tümörler temel olarak CK 6, 7, 8, 14, 18, 19, intermediate grade tümörler temel olarak CK 6, 7, 8, 14 için pozitif saptanmışlardır. CK7 düşük grade tümörlü hastaların %100’ünde, intermediate grade tümörlü hastaların %68’inde , yüksek grade tümörlü hastaların %83’ünde pozitif saptanmıştır. CK6 düşük grade tümörlü hastaların %66’sında, intermediate grade tümörlü hastaların %89’unda , yüksek grade tümörlü hastaların %72’sinde pozitif saptanmıştır. CK14 düşük grade tümörlü hastaların %66’sında, intermediate grade tümörlü hastaların %56’sında , yüksek grade tümörlü hastaların %58’inde pozitif saptanmıştır(75). Bizim çalışmamızda da CK5/6 MEK’li hastaların %81.8’inde pozitif saptanmıştır. CK7 hastaların %100’ünde CK14 ise %72.7’sinde pozitif saptanmıştır. Veriler literatürle benzerlik göstermektedir.

AHK’de sitokeratinlerin İHK’sal olarak değerlendirildiği, Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplam 17 AHK’li hastanın 12’sinde CK7 için pozitif boyanma saptanmış. Bunların 3 tanesi 3+, 3 tanesi 2+, 6 tanesi 1+ saptanmış. Çalışmada ayrıca solid histolojik alt grubun istatistiksel olarak anlamlı

olarak CK7 açısından daha az immunreaksiyon verdiği saptanmış. Aynı çalışmada CK 14'ün bütün vakalarda negatif olduğu saptanmış(124). Benzer şekilde Weiler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CK5 ve CK14'ün AHK'de eksprese edilmediği raporlanmıştır(125). Crivelini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise CK14 solid histolojik tipte bazı vakaların sadece birkaç hücre grubunda pozitif tespit edilmiş. Aynı çalışmada vimentin tümör hücrelerinin hiçbirinde tespit edilememiştir. Aynı çalışmada CK7 ve 19'a karşı antikorlar, iyi diferansiye asinik hücrelerde soluk ve az diferansiye asinik hücrelerde orta düzeyde tespit edilmiş(126) Biz de çalışmamızda AHK'li 3 vakada CK5/6 ve CK14'ü vakaların tümünde negatif, CK7'yi vakaların tümünde pozitif saptadık.

Darling ve arkadaşları yaptıkları metaanalizde PLA ve AKK için ayırt edici tanıda kullanılabilecek İHK'sal belirteçleri değerlendirmişler. p53'ün her 2 kanser türünde de pozitif ve ya negatif olabileceği, HER2'nin PLA'da negatif olduğu AKK'de pozitif ve ya negatif olabileceği bildirilmiş. CK5 için PLA'da yeterli literatür bilgisi olmadığı, AKK'de ise pozitif olduğu bildirilmiş. CK7'nin her iki kanser türünde de pozitif olduğu bildirilmiş. CK14 için AKK'de pozitif olduğu PLA' da ise pozitif ya da negatif olabileceği bildirilmiş. Ayırt edici tanıda vimentinin önemli olduğu belirtilmiş ve PLA'da pozitif AKK'de negatif olduğu bildirilmiş(127). Benzer şekilde literatürdeki bazı çalışmalarda vimentinin iki kanser türünün ayırt edici tanısında kullanılabileceği vimentinin AKK'de negatif, PLA'da pozitif olduğu bildirilmiş(128, 129) Bizim çalışmamızda ise CK5/6 AKK'de %77.2, PLA' da %33.3 pozitif saptandı. CK14 AKK'de %81.8, PLA da %66.7 pozitif saptandı. CK7 ise AKK'de % pozitif, PLA'da ise %100 pozitif saptandı. Bu veriler literatürle uyumlu iken, bazı çalışmalarda vimentinin PLA' da pozitif, AKK'de negatif olduğu bu yüzden ayırt edici olduğu bizim verilerimizle

uyumlu izlenmedi. Vimentin, PLA'da %66.7 pozitif iken, AKK'de %95.4 pozitif saptanmıştır.

KXPA pansitokeratinler (AE1-AE3 and CAM5.2), CK7, CK8, CK18, CK19 ve EMA için diffüz ve güçlü ekspresyon gösterir. P63 ve aktin gibi bazal/miyoepitelyal hücre belirteçleri için boyanma gösterir. CK5/6 ve CK14 noninvaziv KXPA'da bazal/miyoepitelyal hücrelerde fokal olarak yer alabilir(130). Bizim çalışmamızda veriler buna benzerlik göstermekte, KXPA'da CK5/6 ve CK7 4 hastanın tamamında (%100) pozitif saptanmıştır. CK5/6 pozitif olan vakalar daha çok bazal hücrelerde fokal pozitif saptanmıştır. CK14 ise 1 hastada (%25) pozitif saptanmıştır.

Sitokeratinler için Li-liang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada duktus karsinomunda vakaların %25.9'unda CK5/6 pozitifliği bildirmişlerdir(131). Meer ve arkadaşları ise malign tükürük bezlerinde CK7 ve CK20 ekspresyonuna baktıkları çalışmada 3 duktus karsinomlu hastanın hepsinin CK7 için pozitif, CK20 için negatif olduğunu bildirmişlerdir(59) Lewis ve arkadaşlarının 73 KXPA' lu hastada yaptıkları İHK' sal çalışmada CK7 hastaların %94'ünde, vimentin %52' sinde pozitif saptanmıştır(132). Çalışmamızda CK5/6 ve CK14 duktus karsinomlu vakaların tamamında (%100) negatiftir. CK7 vakaların tamamında (%100) pozitifdir. Vimentin ise KXPA için %75 pozitif saptanmıştır.

Nikalaos ve arkadaşlarının malign tükürük bezi tümörlerinde CK7 ve CK20 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada çalışmaya 3 adenokarsinom NOS vakası dahil edilmiş. Vakaların tamamında CK7 pozitif, CK20 ise negatif saptanmış(133). Biz de çalışmamızda adenokarsinom NOS'lu tek vakada CK7'yi pozitif saptadık.

Pleomorfik adenom, çeşitli histolojik özellikler ile hem epitelyal hem de modifiye myoepitelyal farklılaşmayı gösteren benign bir epitelyal neoplazmdir. Tümör CK7, CK14, CEA, SMA, MSA, SMMHC, calponin, vimentin, Wilms tümör 1 ve GFAP (glial fibriler asidik protein) açısından pozitifdir(59-64). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde pleomorfik adenomlu 9 hastanın 7'sinde (%77.8) CK5/6 pozitif saptanmıştır. CK7 vakaların tümünde (%100) pozitif saptanmıştır. CK14 6 vakada (%66.7) pozitif saptanmıştır. Vimentin 9 vakanın tamamında (%100) pozitif saptanmıştır.

p53 geni insan tümörlerinde mutasyonu en sık tanımlanan genidir. Overekspresyonu birçok tümörde kötü sağ kalım ile ilişkilidir. Al Ani yaptığı çalışmada 15 pleomorfik adenom vakasının sadece 1 tanesinde, mukoepidermoid karsinomların %60'ında, adenoid kistik karsinomların ise %20'sinde p53 pozitifliği saptamıştır(134). Eski çalışmalarda mukoepidermoid karsinomda p53 pozitifliği %8-67 arasında değişkenlik göstermektedir(135-138). Kiyoshima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %18'lik bir ekspresyon oranı ve histolojik grade ile korelasyon bildirilmiştir(139). Biz de MEK'li 11 vakanın 3'ünde (%27.2) p53 pozitifliği saptadık. Plemorfik adenomda ise 9 hastanın 2'sinde p53 tespit ettik. Veriler literatür ile uyumlu idi. Fakat MEK'de yaşayan ve ex olan hasta grupları arasında p53 ekspresyon farkını değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamadık. (p=0.491)

Katberine ve arkadaşları AHK'de yaptıkları çalışmada 11 hastanın 7'sinde p53'ü %10'dan fazla pozitif saptamışlar(140). Bizim çalışmamızda ise AHK'li hastaların tamamında p53 negatifti.

Qinglin Li ve arkadaşlarının yaptığı geniş kapsamlı metaanalizde 36 farklı çalışmada değerlendirilen toplam 1608 adenoid kistik karsinomlu hastanın %49'unda p53 ekspresyonu saptanmış. Metaanalizde ayrıca p53 ekspresyonun tümörün histolojik tipiyle de alakalı olduğu belirtilmiş. En sık solid histolojik tipte p53 ekspresyonun pozitif olduğu belirtilmiş. Tümör evresi ile p53 ekspresyonu arasında ise korelasyon saptanamamış. Ayrıca, p53 negatif ekspresyonu olan hastalara kıyasla, p53 pozitif ekspresyonu olanların metastaz, lokal nüks ve sinir infiltrasyonu daha yüksek ve 5 yıllık genel sağkalım oranlarının daha düşük olduğu saptanmış(141). Biz de çalışmamızda AKK'li hastaların %22.7'sinde p53'ü pozitif saptadık. Prognoz değerlendirmesinde yaşayan grupta p53 ekspresyonu 9 hastada 1 pozitif, ex olan grupta 13 hastada 5 pozitif saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.(p=0.603) Hasta sayısının yetersiz olmasının buna neden olduğunu düşünmekteyiz.

Rosa ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada benign ve malign tükürük bezi tümörlerinde HER2 ve p53 ekspresyonu değerlendirilmiş. p53 13 PLA hastasının 1'inde, 56 AKK hastasının 5'inde (%8.9) pozitif saptanmış. HER2 için her 2 kanser türünde de pozitif olan vaka saptanamamış(142). Nasrollah ve arkadaşlarının 10 AKK, 8 PLA'lı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada vimentinin PLA için vakalarda hücrelerin boyanma oranının ortalalama %65, AKK için %16 olduğu saptanmış. Cut-off değer olarak %45 alındığında vimentinin %100 sensitivite ile ayırt edici tanıda kullanılabileceği bildirilmiş. Daha önce belirtildiği gibi bizim sonuçlarımız bundan farklıydı. Aynı oranın p53 için PLA'da %12, AKK'de %17 olduğu saptanmış.(p<0.05) (143). Bizim çalışmamızda ise p53, AKK' lu hastalarda %22.7, PLA' lı %33.3 (1/3) pozitif saptandı.

Lewis ve arkadaşlarının 73 KXPA'lı hastada yaptıkları İHK'sal çalışmada CK7 hastaların %94'ünde, vimentin %52'sinde, p53 %41'inde, HER2 ise %30'unda pozitif saptanmış. Ayrıca p53 pozitifliğinin, tümör boyutu fazla olan vakalarda, yüksek grade tümörlerde, daha fazla invazyon yapan tümörlerde ve malign komponenti duktal karsinom olan tümörlerde daha fazla olduğu saptanmış(132). Jeong Won Kim ve arkadaşlarının 11 KXPA'lı hastada yaptıkları çalışmada, p53, HER2 ve C-kit'in pleomorfik adenom ve karsinom komponentlerinde ekspresyon durumlarına bakılmış. p53 pleomorfik adenom komponentlerinde sadece 1 hastada (%9.1) pozitifken, malign komponentte 8 hastada (%72.7) pozitif saptanmış(144). Bizim çalışmamızda ise 4 KXPA'lı hastanın 1'inde (%25) p53 pozitifliği saptandı.

Jaehne ve arkadaşları ise 50 duktus karsinomlu hastada HER2, p53 ve Ki-67 ekspresyonlarına bakmışlar. Ki-67 proliferasyon indeksini 34 vakanın 25'inde %25'in üzerinde saptamışlar. HER2 ekspresyonunu vakaların %47.1'inde pozitif saptarlarken, %20.6'sında 3+ saptamışlar. p53 ise vakaların %83.9 'unda pozitif saptanmış. HER2 ve p53 ekspresyonun uzak metastaz, erken lokal nüks ve düşük sağ kalım ile ilişkisi olduğu belirtilmiş(40). Bizim çalışmamızda 3 duktus karsinomlu hastanın 1'inde (%33.3) p53 pozitif saptandı.

Alaizari ve arkadaşları yaptıkları geniş çaplı derlemede literatürdeki pleomorfik adenomda p53 ekspresyonu araştırılan çalışmaları değerlendirmişler. Genel olarak pleomorfik adenomların %25'inde p53 pozitifliği olduğunu belirtmişler(145). Literatürde rekürren pleomorfik adenomlarda p53 ekspresyonuyla ilgili bulabildiğimiz tek çalışma Andresa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada rekürren pleomorfik adenomlarla primer pleomorfik

adenomlar arasında p53 ekspresyonu açısından fark saptanamamış. Biz de çalışmamızda 9 hastanın 2'sinde (%22.2) pozitif saptadık. Çalışmamızdaki rekürren vaka olan 3 hastanın 2'si p53 pozitif. Primer pleomorfik adenomlarda p53 hiçbir hastada tespit edilemedi. Bu sonuç dikkat çekicidir. Pleomorfik adenomlarda rekürrensin genel olarak cerrahi yetersizliğe ya da cerrahi sırasında kapsül yırtılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bundan bağımsız olarak p53 pozitifliğinde rekürrens olasılığının artabileceği bizim sonuçlarımıza göre olası gözükmemektedir. Belirtilen çalışmada ve bizim çalışmamızda vaka sayısı azdır. Çalışma daha büyük hasta popülasyonlarında tekrarlanmalıdır.

Deneysel olarak androjen, tükürük dokularında proto-onkogenlerin ve apoptotik faktörlerin ekspresyonunu etkileyebilir. Tükürük bezi karsinomları içerisinde genellikle duktus karsinomunda mevcuttur. Mukoepidermoid karsinomda androjen reseptör pozitifliği son derece nadirdir. Literatürde vaka sunumu şeklinde bildirilmiş çok az sayıda vaka vardır(146). Daha önce de belirtildiği gibi androjen reseptörü duktus karsinomu dışında tükürük bezi karsinomlarında nadir görülmektedir. Fabio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 MEK'li 30 AKK'li hasta değerlendirilmiş. Her 2 grupta da sadece 2'ser hastada AR pozitif saptanmıştır(147). Bizim çalışmamızda da 11 MEK'li ve 22 AKK'li hastanın hiçbirinde AR tespit edilemedi.

2017 yılında Martin ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde(53) tükürük bezi karsinomlarında androjen reseptör sinyali bakılan çalışmalar değerlendirilmiş. Toplam 5 çalışmada 145 AHK'li vakanın 7'sinde (%5) androjen reseptörü pozitif saptanmış(147-151). Çalışmamızda AHK'li hastaların hiçbirinde AR tespit edilemedi.

PLA'da androjen ve östrojen reseptör ekspresyonlarıyla ilgili çalışma kısıtlı sayıda olup Cros ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 PLA hastasının birinde AR ekspresyonu pozitif olarak saptanmış(148). Bizim çalışmamızda ise PLA'lı hastalarda AR ve ER tespit edilememiştir.

Adenokarsinom NOS'lu hastalarda androjen reseptör ekspresyonu farklı çalışmalarda %21, %32, östrojen reseptör ekspresyonu ise bir çalışmada %28 olarak bildirilmiş. Bizim adenokarsinom NOS'lu tek vakamızda AR ve ER tespit edilemedi(131, 149).

Nasser ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tükürük bezi tümörlerinde östrojen, androjen ve progesteron reseptör ekspresyonlarına bakılmış. 14 KXPA'lı hastanın tamamında AR pozitif saptanmış. 4 hastada progesteron reseptörü pozitifken vakaların hiç birinde ER ekspresyonu saptanmamış(151). Benzer şekilde Nakajima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 23 pleomorfik adenomlu, 10 KXPA'lı hasta AR ve HER2 ekspresyonları açısından değerlendirilmiş. AR ekspresyonu KXPA grubunda hastaların %90'ında pozitif saptanırken, pleomorfik adenom grubunda hastaların %30.4'ünde saptanmış. HER2 ekspresyonu ise KXPA grubunda %60 pozitif saptanırken, pleomorfik adenom grubunda hiçbir hastada tespit edilememiş(152). Bizim çalışmamızda da pleomorfik adenomlu 9 hastanın 4'ünde (%44.4) AR pozitif saptandı. KXPA'lı hastalarda literatürdeki yüksek androjen reseptör pozitifliği bizim çalışmamızda da mevcuttu. 4 hastanın tamamında (%100) AR pozitif. KXPA'da malign kısmı en sık adenokarsinoma NOS , tükürük bezi duktal karsinomu, undiferansiye karsinom oluşturur(113). Duktus karsinomundaki yüksek androjen reseptör pozitifliği ve yine bazı çalışmalarda adenokarsinom NOS için bildirilmiş pozitiflikler ve pleomorfik

adenomdaki bildirilmiş pozitiflikler (bizim çalışmamızda %44.4) KXPA'daki bu yüksek AR ekspresyonunu açıklayabilir.

Duktus karsinomunda androjen reseptör pozitifliğinin keşfedilmesi tesadüfen olsa da son dönemlerde bu güçlü pozitifliği gösteren ve hedefe yönelik tedavilerde androjen reseptörünün kullanılabilirliği ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Son yıllarda yapılan multimerkezli bir çalışmada 183 hastanın 179'unda (%97.8) AR pozitifliği bildirilmiştir(153). Literatürdeki diğer çalışmalar da değerlendirildiğinde %56-%97.8 aralığında pozitiflik bildirilmektedir(153-156). Erkeklerde bu ekspresyonun daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar da vardır(154). Bizim çalışmamızda da duktus karsinomlu 3 hastanın tamamında (%100) AR ekspresyonu saptanmıştır. Duktus karsinomu en agresif primer tükürük bezi tümörlerinden biridir ve memenin yüksek dereceli duktal karsinomuna benzer histolojik görünüme sahiptir(116). Benzer şekilde HER2 pozitifliği de izlenebilmektedir. Bizim çalışmamızda da 3 hastanın 1'inde HER2 güçlü pozitif saptanmıştır. Kamata ve arkadaşları yaptıkları çalışmada duktus karsinomunda androjen reseptör blokörü flutamidin kullanılabilirliğini deneysel olarak çalışmışlar, yüksek oranda AR pozitif olan tümörlerde gelecekte kullanılabileceğini bildirmişlerdir(157). 2018 yılında Boon ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada da 35 yüksek androjen reseptör pozitifliği olan duktus karsinomlu hastada, AR reseptör antagonisti Bicalutamid kullanımının sağ kalım süresini artırdığını göstermişlerdir(158). Bizim çalışmamızdaki 3 vakada tümörlerde %80, %95, %100 (her bir vaka için boyanma yüzdesi) gibi yüksek oranlarda AR ekspresyonu tespit edilmiş olup androjen reseptör blokajının yüksek AR pozitifliği gösteren tümörlerde tedavi seçenekleri içinde düşünülmesi gerektiği kanaatindeyiz.

c-erbB-2 (HER-2/neu) geni, büyüme faktör reseptör tirozin kinaz ailesinden 185-kD ağırlığındaki transmembran proteinini kodlar. Artmış reseptör ekspresyonu, genin amplifikasyonuna ve bunu takiben, c-erbB-2 mRNA ve P185 proteinin aşırı ekspresyonuna yol açar. Artmış olan bu protein ekspresyonu İHK' sal yöntemle, tümör hücre membranını yoğun boyanması şeklinde izlenir(159, 160).

Gilbert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 75 duktus karsinomlu hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş. Test edilenlerin %62'sinde HER2 pozitif saptanmış fakat bunun sağ kalımla ilişkisi gösterilememiş(161). Son olarak 2018 yılında Boon ve arkadaşlarının 177 duktus karsinomlu hastada yaptıkları çalışmada HER2 vakaların %29'unda, AR ise %96'sında pozitif saptanmış. HER2 ve AR pozitifliğinin prognozla ilişkisi olmadığı saptanmış(162).

Jaehne ve arkadaşları ise 50 duktus karsinomlu hastada HER2, p53 ve Ki-67 ekspresyonlarına bakmışlar. Ki-67 proliferasyon indeksini 34 vakanın 25'inde %25'in üzerinde saptamışlar. HER2 ekspresyonunu vakaların %47.1'inde pozitif saptarlarken, %20.6'sında 3+ saptamışlar. P53 ise vakaların %83.9 'unda pozitif saptanmış. HER2 ve p53 ekspresyonun uzak metastaz, erken lokal nüks ve düşük sağ kalım ile ilişkisi olduğu belirtilmiş(40).

Marlen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada duktus karsinomunda HER2 ekspresyonunu %25, AR ekspresyonunu %84 pozitif bulmuşlardır(163). Ettl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tükürük bezi kanserlerinde immunfenotip ve prognoza etkisi araştırılmış. 11 duktus karsinomlu hastanın tamamında c-kit negatif saptanırken, HER2 11 vakanın 10'unda güçlü pozitif saptanmış. Çalışmada HER2' nin yüksek gradeli tümörlerde daha yüksek saptanmasına

karşın, prognozla ilişkisinin saptanamadığı belirtilmiş(164). Etges ve arkadaşları değerlendirdikleri 5 duktus karsinomlu hastadan (10 yıldan uzun sağkalımı olan 1 vaka dışında) 4'ünde HER2 reseptörünü pozitif saptamışlardır. Bu nedenle HER2 overekspresyonun duktus karsinomunda kötü prognozla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir(165). Biz de çalışmamızda duktus karsinomlu hastalarda HER2 ekspresyonu (3+) %33.3 saptadık.

Ayrıca HER2 ekspresyonu olan tümörlerin trastuzumab tedavisine yanıt verebileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (120, 121, 166, 167). Literatürdeki çalışmalarda HER2 ekspresyonu geniş bir aralıkta bildirilse de duktus karsinomlu hastalarda HER2 pozitifliği saptananlarda trastuzumabın tedavi seçenekleri arasında değerlendirilmesi mantıklı gözükmektedir.

Clauditz ve arkadaşlarının 994 karsinom ve 205 adenom hastası üzerinde yaptıkları geniş çalışmada HER2 'nin %21'lik oranla en çok duktus karsinomunda overekspresyonunu saptamışlardır. 319 MEK hastasında HER2 overekspresyon oranı %10.6 bulunmuştur(168). Biz çalışmamızda 11 MEK'li hastanın hiçbirinde HER2 ekspresyonu tespit edemedik.

AKK'de HER2 ekspresyonunun tespiti için Dori ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 32 AKK'li hastanın sadece 5'inde HER2 overekspresyonu saptanmıştır. 5 vakanın 4'ünde 1+, 1'inde ise 2+'dır(169). Clauditz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde AKK'li hastalarda HER2 overekspresyonu tespit edilememiştir(168). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde AKK'li 22 hastanın hiç birinde HER2 tespit edilemedi.

Suzuki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tükürük bezi karsinomlarında kanser türlerinde EGFR ve HER2'nin değişkenliğine bakılmış.

İHK'sal çalışmada 6 AHK'li hastanın hiçbirinde HER2 ekspresyonu tespit edilememiş. Çalışmada HER2 ekspresyonu gösteren 11 vakanın 7'si duktus karsinomu (7/12), 3'ü karsinoma ex pleomorfik adenomdur(3/7)(170). Bizim sonuçlarımızda buna benzerlik göstermekte olup AHK'de HER2 pozitifliği izlenmemiştir.

Jeong Won Kim ve arkadaşlarının 11 KXPA'lı hastada yaptıkları çalışmada, p53, HER2 ve C-kit'in pleomorfik adenom ve karsinom komponentlerinde ekspresyon durumlarına bakılmış. HER2 pleomorfik adenom komponentlerinde tüm hastalarda negatifken, malign komponentlerde 7 hastada (%63.6) pozitif saptanmış. C-kit ise pleomorfik adenom komponentlerinde 9 hastada (%81.8) malign komponentte 2 hastada (%18.2) pozitif saptanmış(144). Di palma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 11 noninvaziv KXPA'lı hasta HER2 ve Ki-67 ekspresyonları için değerlendirilmiş. Vakaların 6'sında HER2 güçlü pozitif(3+), 3'ünde 2+, histolojisi miyoepitelyal karsinoma ex pleomorfik adenom olan 2 vakada ise HER2 negatif saptanmış(171). Lewis ve arkadaşlarının 73 KXPA'lı hastada yaptıkları İHK'sal çalışmada CK7 hastaların %94'ünde, vimentin %52' sinde, p53 %41'inde, HER2 ise %30'unda pozitif saptanmış(132). Vaka sunumu şeklinde bazı çalışmalarda trastuzumabın metastatik KXPA'lı hastalarda da kullanılabileceği bildirilmiştir(172). Bizim çalışmamızda ise KXPA' lu 4 hastanın 3'ünde (%75) HER2 güçlü pozitif (3+) saptanmıştır.

Östrojen reseptör (ER) ekspresyonu, meme, endometriyum, kolon, prostat ve kanserleri gibi hormona bağımlı organlarda gösterilmiştir. Tükürük bezi tümörlerinde ER ekspresyonu ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bizim

Çalışmamızda pleomorfik adenomlu 1 hasta dışında tüm vakalarda ER tespit edilememiştir.

Fabio ve arkadaşlarının 136 mukoepidermoid karsinomlu, 72 adenoid kistik karsinomlu hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hiçbir vakada ER tespit edememişlerdir(173). Son yıllarda yapılan hasta sayısının daha az olduğu birkaç çalışmada ise ER ekspresyonu vakaların %15-20'sinde pozitif saptanmıştır(174, 175).

Nasser ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tükürük bezi karsinomlarında androjen, östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonlarına bakılmış. 8 AHK'li hastanın sadece birinde ER zayıf pozitif olarak bulunmuş(151). Jeannon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 10 AHK'li hastanın 2 tanesinde östrojen reseptör ekspresyonu saptanmış(176).

Li-Liang ve arkadaşları duktus karsinomlu hastalarda AR pozitifliğinin %69.4, HER2 pozitifliğinin %43.1, CK5/6 pozitifliğinin %25.9, ER beta pozitifliğinin % 66.1 olduğunu bildirmişlerdir(131). ER için bu çalışmanın aksine Nasser ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 6 duktus karsinomlu hastanın hiç birinde östrojen reseptör ekspresyonu saptanamamış. Duktus karsinomunda östrojen ve progesteron reseptörü için literatürdeki pozitiflik oranları %0-%100 gibi çok geniş bir aralıkta bildirilmektedir(151).

Hücre döngüsü ile ilgili nükleer antijenlerin tespiti İHK'sal yöntemlerle hücresel proliferasyon derecesini tespit etmeyi mümkün kılmıştır. Ki-67 antijeni, büyüme fraksiyonunu değerlendirmek için basit, hızlı ve güvenilir bir araç olarak kullanılmaktadır(177, 178). Bussari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MEK'li hastalarda tümör hücrelerinin Ki-67 açısından boyanma yüzdeleri 19.63

saptanmış. Aynı çalışmada yüzde düşük grade tümörlerde 1.91, intermediate grade tümörlerde 12.28, yüksek grade tümörlerde 34.88 saptanmıştır. Tümör derecesine göre saptanan bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. Fakat bu sayıda vaka sayısının (n=6) az olması çalışmanın limitlerindendir(179). Yüksek dereceli tümörlerde, düşük derecelilere göre daha çok Ki-67 proliferasyon yüzdesi diğer birçok çalışmada da saptanmıştır(37, 180, 181). Biz de çalışmamızda benzer şekilde düşük grade MEK'lerde Ki-67 yüzdesini %3.7, yüksek grade tümörlerde %37.5 saptadık. Prognoz değerlendirmesinde ise ex olan grupta medyan Ki-67 proliferasyonu %40 iken yaşayan grupta aynı oran %8 saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. (p=0.018)

Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 68 AKK'li hasta değerlendirilmiş ve median Ki-67 boyanma yüzdesi %4 (%0-%33) olarak saptanmış. Ayrıca Ki-67 proliferasyon yüzdesinin yüksekliğinin kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmış(182). Stale ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise toplam 44 adenoid kistik karsinomlu hasta değerlendirilmiş ve median Ki-67 değeri % 2.2 olarak saptanmış. Ki-67 değerinin kötü prognozla ilgili olduğu ve %4 ve üzerindeki Ki-67 değerinin sınır olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir(183). Bizim çalışmamızda da 22 AKK'li hastada ortalama Ki-67 yüzdesi 33.5 saptandı. Yaşayan grupta medyan Ki-67 proliferasyon yüzdesi %20 iken ex olan grupta aynı oran %40 saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Vaka sayısının az olmasının buna neden olduğunu düşünmekteyiz.

Nasrollah ve arkadaşlarının 10 AKK, 8 PLA'lı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada Ki-67 için ise PLA'da proliferasyon oranının ortalama %3.88, AKK için ortalama %22.5 olduğu saptanmış. Cut-off değeri olarak %9.5 alındığında

%100 sensitivite ve %87.5 spesifite ile tanı konulabileceği bildirmişlerdir(143). Bizim çalışmamızda ise AKK'li hastalarda Ki-67 proliferasyonu %33.5, PLA'lı hastalarda ise %26.6 saptanmıştır. Fakat submandibuler bez kaynaklı PLA'lı hastamızda Ki-67'nin %70 olduğu dikkati çekmektedir. Diğer 2 vakada Ki-67 proliferasyonu %5'dir.

Martino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 41 tükürük bezi karsinomlu hastada Ki-67 proliferasyon yüzdesinin prognoza etkisine bakılmış. Ortalama değer tüm karsinom çeşitlerinde %15 olarak bulunmuş ve bunun prognostik gruplarda ayırma sağladığı düşünülerek cut-off değer olarak alınmış. 14 AHK hastasının 12'si Ki-67 için %15'in altında proliferasyon gösterirken 2 tanesi %15'in üstünde proliferasyon göstermiş(184). Bizim çalışmamızda ise AHK'li hastalarda ortalama Ki-67 proliferasyon yüzdesi %5.6 saptandı.

KXPA'da Ki-67 için pleomorfik adenomun düşük proliferasyon indeksine zıt olarak %35 gibi yüksek bir oran vardır(130). Diaz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Ki-67 proliferasyon yüzdesini pleomorfik adenomlarda %0.06, KXPA'da ise %45.5 saptamışlardır(185). Bizim çalışmamızda ise KXPA'da ortalama Ki-67 proliferasyonu % 40, pleomorfik adenomlarda ise %9.2 saptanmıştır. Pleomorfik adenom grubundaki rekürren vakalar dışlandığında %5.5 olmaktadır.

Duktus karsinomunda Ki-67 proliferasyon indeksinin arttığını gösteren birçok çalışma vardır ve oranlar %25'in üzerinde bildirilmektedir(149, 154, 186). Bizim çalışmamızda da duktus karsinomunda Ki-67 proliferasyon indeksi %58.3 olarak saptanmıştır.

C-kit protoonkogeni (CD117) insanda 4q11 kromozom segmenti üzerinde bulunan, C-kit geni tarafından kodlanan, tip 3 transmembran reseptör tirozin

kinazdır. C-kit'in normal büyüme ve / veya birkaç hücre tipinin farklılaşması açısından kritik rol oynadığı gösterilmiştir(50). Sporadik C-kit mutasyonları apoptozun azalmasına neden olarak birçok tümörün gelişimine neden olmaktadır. En çok gastrointestinal stromal tümörlerde tespit edilen bir tümör belirteci olmakla beraber tükürük bezi tümörlerinde de tespit edilmiştir.

Nadia ve arkadaşlarının 20 pleomorfik adenom, 20 adenoid kistik karsinom ve 10 polimorfoz düşük grade adenokarsinom üzerinde yaptıkları çalışmada AKK için C-kit boyanmasının vakaların %65'inde güçlü pozitif (hücrelerin yarısından fazlası boyanmış) %30'unun negatif olduğunu saptamışlardır. Aynı oran polimorfoz düşük grade adenokarsinomda ise güçlü pozitiflik oranı %30, negatif oranı %40, zayıf-orta pozitif oranı ise %30 saptanmıştır(187). Benzer şekilde Andreadis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 14 AKK'li vakanın 11'inin C-kit için immunreaktif olduğu (güçlü pozitif) saptanmıştır(95). Biz de çalışmamızda 22 AKK'li hastanın 18'inde (%81.8) C-kit'i pozitif saptadık. PLA'da ise C-kit, 3 vakanın 1'inde (%33.3) pozitifliği.

Çalışmalarda ağırlıklı olarak C-kit'in AKK ve pleomorfik adenom ayırıcı tanısında kullanışlı olmadığı belirtilmiştir(187, 188). Ayrıca, AKK'nin polimorfoz düşük grade adenokarsinom 'dan ayrılmasında C-kit'in ekspresyonu ile ilgili olarak, yine değişken sonuçlar bildirilmiştir. Andreadis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 14 PLA vakasının 7'si C-kit için negatifken, 7'si zayıf pozitif saptanmış hiçbir vakada %50'den fazla boyanma olmamıştır(95). Bizim çalışmamızda 3 PLA'lı hastanın 1'inde C-kit pozitif saptandı. Pozitif olan vakada %25'lik boyanma izlendi. AKK'de ise 18 pozitif vakada boyanma oranları heterojen bir dağılım göstermekteydi. Her ne kadar AKK'de pozitiflik oranı

PLA'da göre yüksek olsa da ayırıcı tanıda tek başına kullanılması mümkün gözükmemektedir.

Locati ve arkadaşlarının 139 tükürük bezi kanserli hastanın immunfenotiplemesini yaptıkları çalışmada, vakaların C-kit, HER2, EGFR ve AR ekspresyonlarına bakmışlar. Adenokarsinom NOS vakalarında c-kit %9 (2/23), HER2 %21 (5/24), AR %21 (5/24), EGFR %59 (10/17) pozitif saptanmış. . Duktus karsinomlarında ise C-kit %8 (2/24), HER2 %44 (11/25), AR %43 (10/23), EGFR %41 (9/23) pozitif saptanmış. Adenoid kistik karsinomlarda ise C-kit %78 (42/54), HER2 %2 (1/60), androjen reseptörü %0 (0/55), EGFR %82 (36/44) pozitif saptanmış(149). Bizim çalışmamızdaki sonuçlar buna benzerdi. Adenokarsinom NOS'lu tek vakamızda ve duktus karsinomlu 3 hastanın tamamında C-kit negatifti. AKK'de ise %81.8 (18/22) pozitif saptadık.

Sonuç olarak çalışmamızda, 9 farklı patolojideki tümör grubunda 10 farklı immünhistokimyasal belirteç değerlendirdik. Literatüre bakıldığında bu kadar fazla belirteç ve tümör grubunun yer aldığı başka bir çalışma yoktur. Tükürük bezi tümörlerinin immünfentipini ortaya koymayı hedeflediğimiz çalışmamız bu açıdan önemlidir. Bunun dışında litetür ile birlikte değerlendirme yapacak olursa dikkat çekici bazı noktalardan bahsedilebilir.

Rekürren plemorfik adenomlu 3 hastamızın 2'sinde p53 ekspresyonu saptadık. Pleomorfik adenomalarda rekürrensın sebebi, genel olarak cerrahi sebeplere bağlanmaktadır. Bizim sonuçlarımıza göre p53 pozitifliği de bunda etken olabilir. Literatürde bulabildiğimiz tek bir çalışma olan bu konuda daha geniş serili çalışmalar yapılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

AKK'li hastalarda p53 ekspresyonun prognoza etkisini değerlendirdiğimizde yaşayan 9 hastanın 1'inde, ex olan 13 hastanın 5'inde p53'ü pozitif saptadık. Sonuç istatistiksel olarak anlamsız olsa da hasta sayının azlığı buna neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda, tükürük bezi malignitelerinde AR reseptör pozitifliği duktus karsinomlarında ne çıkmaktadır. Her ne kadar KXPA'lı 4 hastamızda da AR pozitif olsa da (duktus karsinomuna göre daha düşük boyanma yüzdeleri mevcuttu) bunun, KXPA'nın benign komponenti olan pleomorfik adenom ve malign komponentlerinden en çok görüleni olan duktus karsinomuna bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Duktus karsinomlu tüm hastalarda (en az %80, en çok %100 boyanma yüzdeleriyle) yüksek AR reseptör pozitifliği saptadık. Bu konuda Boon ve arkadaşlarının(158) yaptığı çalışma da göz önüne alındığında, andojen reseptör blokajının yüksek AR pozitifliği gösteren tümörlerde tedavi seçenekleri içinde düşünülmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Litetrdeki alışmalarda HER2 ekspresyonu geniş bir aralıkta bildirilse de duktus karsinomlu hastalarda güçlü HER2 pozitifliği saptananlarda trastuzumabın tedavi seçenekleri arasında değerlendirilmesi mantıklı gözükmektedir.

KXPA'lı hastalarda da HER2'yi değerlenirdiğimizde daha az çalışma mevcut olup, bunlarda %30, %54 gibi güçlü pozitiflik oranları verilmektedir. Bizim alışmamızda oran %75 idi. Vaka sunumu şeklinde bazı çalışmalarda trastuzumabın metastatik KXPA'lı hastalarda da kullanılabileceği bildirilmiştir(172).

MEK'lerde, yüksek dereceli tümörlerde düşük derecelilere göre daha çok Ki-67 proliferasyon yüzdesi birçok çalışmada saptanmıştır. Biz de çalışmamızda benzer şekilde düşük grade MEK'lerde ortalama Ki-67 yüzdesini %3.7, yüksek grade tümörlerde %37.5 saptadık. Prognoz değerlendirmesinde ise ex olan grupta medyan Ki-67 proliferasyonu %40 iken yaşayan grupta aynı oran %8 saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p=0.018$)

AKK'li hastalarda ortalama Ki-67 yüzdesi 33.5 saptandı. Yaşayan grupta medyan Ki-67 proliferasyon yüzdesi %20 iken ex olan grupta aynı oran %40 saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Vaka sayısının az olmasının buna neden olduğunu düşünmekteyiz.

Genel olarak bakıldığında tükürük bezi tümörlerinde, meme kanserlerinde olduğu gibi bir sınıflama yapmak zor görünmektedir. Fakat sık kullanılan tanı yöntemleri ile tanı koymanın zor olabildiği tükürük bezi tümörlerinde bazı belirteçlerin tanı koymada kolaylık sağlayabileceği görünmektedir. Bazı belirteçlerin prognoz bilgisi verdiği bizim çalışmamızda da ortaya konmuştur. Ayrıca son yıllarda gündeme gelen hedefe yönelik kemoterapi uygulamalarında da İHK'sal belirteçlerin kullanılması mantıklı görünmektedir.

6.ÖZET

Tükürük bezi tümörleri nispeten nadir görülen tümörlerdir ve tüm baş boyun bölgesi tümörlerinin yaklaşık %3-4'ünü oluşturur. Tümörler morfolojik olarak çok sayıda çeşitlilik göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 yılında yaptığı histolojik sınıflandırmaya göre 36 adet epitelyal tükürük bezi tümörü tanımlanmıştır. Farklı biyolojik davranışa sahip bu tümörlerdeki histolojik benzerlikler tanısal güçlükler yaratmaktadır. Bu durum patologları, İHK'sal ve moleküler yeni tanısal yöntemler kullanmaya yöneltmektedir. İHK'sal belirteçler tükürük bezine ait hücre gruplarının tanımlanmasını ve tükürük bezi tümörlerinin sınıflandırılmasını kolaylaştırmaktadır. Meme kanserleri, günümüzde östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, HER2 ve diğer belirteçlerin ekspresyonuna göre gruplandırılmaktadır. Meme kanserlerindeki bu yeni sınıflama tanı koymada, prognoz tahmininde ve tedavi yönetiminde yenilikler getirmiştir. Bizim çalışmamızdaki amaçlarımız, tükürük bezi tümörlerinin İHK'sal ve moleküler fenotiplerini ortaya koymak ve malign tükürük bezi tümörlerinde Ki-67, p53 ve C-kit ekspresyonunun prognoza etkisini belirlemektir.

Bu amaçlarla çalışmamızda 57 tükürük bezi tümörü olgusunda androjen reseptörü, C-kit (CD117), HER2 (C-erb-B2), östrojen reseptörü, sitokeratin 7, sitokeratin 5/6, sitokeratin 14, vimentin, p53 ve Ki67 ekspresyonu İHK'sal yöntem ile değerlendirildi.

Çalışmamızda, 9 farklı tümör grubunda yukarıda belirtilen 10 immünohistokimyasal belirteç değerlendirildi. Literatür incelendiğinde bu kadar fazla belirteç ve tümör grubunun yer aldığı başka bir çalışmamya rastlanmamıştır.

Tükürük bezi tümörlerinin immünofenotipini ortaya koymayı hedeflediğimiz çalışmamız bu açıdan önemlidir.

MEK'te Ki-67 proliferasyon yüzdesinin prognoz belirteci olarak kullanılabileceği tespit edilmiştir. ($p<0.05$) AKK'lerde de Ki-67 proliferasyon yüzdesinin yaşayan ve ex olan olgu grupları arasında farklı olmasına rağmen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu sonucun vaka sayısındaki azlığa bağlı olduğu düşünülmektedir. Rekürren pleomorfik adenomlu 3 hastanın 2'sinde p53 pozitifliği saptanmıştır. p53 pozitifliğinin pleomorfik adenomların rekürrensine sebep olabileceği düşünülmüştür. Duktus karsinomlarındaki yüksek AR boyanma yüzdesi dikkat çekicidir. Literatürdeki diğer çalışmalar da değerlendirildiğinde duktus karsinomlarının tedavisinde AR blokajının ilerleyen yıllarda kullanımının artabileceği düşünülmektedir. Duktus karsinomlarında güçlü HER2 pozitifliği tedavide trastuzumab seçeneğini gündeme getirmektedir. AR ve HER2'nin, KXPA'lı hastalarda da pozitif olduğu izlenmiştir. Bu durum, KXPA'nın benign komponenti olan pleomorfik adenom ve olası malign komponenti olan duktus karsinomu varlığına bağlı olabilir. Bununla birlikte vaka sunumu şeklinde yayınlanan bazı çalışmalarda trastuzumabın metastatik KXPA'lı hastalarda da kullanılabileceği bildirilmiştir.

7.SUMMARY

Salivary gland tumors are relatively rare tumors and account for about 3-4% of all head and neck tumors. The 2017 World Health Organisation (WHO) classification of salivary gland tumours is complex and comprises 36 entities of epithelial origin.

According to the last edition of World Health Organisation classification, 36 types of epithelial salivary gland tumors are defined. The histological similarities in these tumors with different biological behaviors create diagnostic difficulties. This leads pathologists to use immunohistochemical and molecular diagnostic methods to make differential diagnosis. IHC markers facilitate the identification of cell groups of the salivary gland and the classification of salivary gland tumours. Breast cancer is also a heterogeneous disease, and it is categorised according to the positivity of estrogen receptor, progesterone receptor, HER2 and other markers. This new classification in breast cancers has led to innovations in diagnosis, prognosis prediction and management of treatment.

The aim of our study was to investigate the immunohistochemical and molecular phenotypes of salivary gland tumors and to determine the effect of Ki-67, p53 and C-kit expression on the prognosis of malignant salivary gland tumors. In this study, 57 salivary gland tumor cases were assessed according to the expression of androgen receptor, C-kit (CD117), HER2 (C-erb-B2), estrogen receptor, cytokeratin 7, cytokeratin 5/6, cytokeratin 14, vimentin, p53 and Ki-67.

In our study, the above-mentioned 10 immunohistochemical markers were evaluated in 9 different tumour groups. As far as we know, this is the first study to assess 10 different IHC markers in many salivary gland tumour groups. The

findings of this study made it more clear that the immunphenotyping is significant for assessing prognosis and treatment modalities of salivary gland tumours.

It was determined that the percentage of Ki-67 proliferation in MEC could be used as a predictor of prognosis. Although the median percentage of Ki-67 proliferation in ACCs was different between two groups (alive and ex cases), this difference was not statistically significant. This result is thought to be due to the small number of cases. P53 positivity was detected in 2 of 3 patients with recurrent pleomorphic adenoma, as a result p53 positivity was thought to cause recurrence of pleomorphic adenomas. The percentage of AR staining in ductus carcinomas is remarkable in our study. Combining the results of this study and the studies in the literature, it is thought that AR blockage may be used for the treatment of salivary duct carcinomas in the following years. On the other hand, HER2 positivity is also investigated in salivary duct carcinomas and trastusumab based therapies are thought to be effective for strong HER2 positive group. In our study, 33.3 % of the salivary duct carcinoma cases were stained stongly positive with HER2. In a few case reports, it was reported that trastuzumab based chemotherapy can be also used in patients with metastatic CXPA due to HER2 positivity. In our study, AR and HER2 were found positive in all CXPA cases except one. This result may be due to the presence of two components in CXPA, pleomorphic adenoma and salivary duct carcinoma.

8.KAYNAKLAR

1. Zhu S, Schuerch C, Hunt J. Review and updates of immunohistochemistry in selected salivary gland and head and neck tumors. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2015;139(1):55-66.
2. Griffith CC, Schmitt AC, Little JL, Magliocca KR. New developments in salivary gland pathology: clinically useful ancillary testing and new potentially targetable molecular alterations. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2017;141(3):381-95.
3. Üñel M, Aköz G, Yıldırım Z, Pişkin G, Değirmenci M, Solakoğlu Kahraman D, et al. Meme Kanserinin Klinikopatolojik Özelliklerinin Moleküler Alt Tipe Göre Değerlendirilmesi.
4. Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD. *Head & neck surgery--otolaryngology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
5. Ottaviani F, Galli A, Lucia MB, Ventura G. Bilateral parotid sialolithiasis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome and immunoglobulin G multiple myeloma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*. 1997;83(5):552-4.
6. Bailey BJ, Johnson JT. Baş ve Boyun Cerrahisi-OTOLARENGOLOJİ, Çev. Prof Dr Nazım Korkut, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara. 1871;1888:2011.
7. THEDA CK, MICHAEL EJ. *ANATOMY AND PHYSIOLOGY OF THE SALIVARY GLANDS*. *Head and neck surgery--otolaryngology*. 2001;1:429.
8. Cazeltz J, Jaup T, Seifort G. Lactoferrin and lysozyme in carcinomas of the parotid gland. A comparative immunocytochemical study with the occurrence in normal and inflamed tissue. *Virchows Arch (A)* 1981; 394: 61. 1981;73.
9. Kaya S. Tükürük bezi hastalıkları. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara. 1997.
10. Harnsberger HR, Osborn AG, Ross J, Macdonald A. *Diagnostic and surgical imaging anatomy: brain, head & neck, spine*: Amirsys Salt Lake City; 2006.
11. Miller-Thomas M. *Diagnostic imaging and fine-needle aspiration of the salivary glands*. Flint PW, Haughey BH, Lund LJ Cummings *Otolaryngology: Head & Neck Surgery* 6th ed Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. 2015.
12. Martinez-Madrigal F, Micheau C. Histology of the major salivary glands. *The American journal of surgical pathology*. 1989;13(10):879-99.
13. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *The Journal of prosthetic dentistry*. 2001;85(2):162-9.
14. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. *Journal of oral rehabilitation*. 2018.
15. Flint PW, Haughey BH, Niparko JK, Richardson MA, Lund VJ, Robbins KT, et al. *Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery E-Book: Head and Neck Surgery, 3-Volume Set*. 2010.
16. Speight P, Barrett A. Salivary gland tumours. *Oral diseases*. 2002;8(5):229-40.
17. Hom-Ross PL, Morrow M, Ljung B-M. Diet and the risk of salivary gland cancer. *American journal of epidemiology*. 1997;146(2):171-6.
18. Schneider AB, Lubin J, Ron E, Abrahams C, Stovall M, Goel A, et al. Salivary gland tumors after childhood radiation treatment for benign conditions of the head and neck: dose-response relationships. *Radiation research*. 1998;149(6):625-30.
19. Coleman MP, Babb P, Damiecki P, Grosclaude P, Honjo S, Jones J, et al. *Cancer survival trends in England and Wales, 1971-1995: deprivation and NHS region*: Stationery Office Books; 1999.

20. Pinkston JA, Cole P. Cigarette smoking and Warthin's tumor. *American journal of epidemiology*. 1996;144(2):183-7.
21. Muscat JE, Wynder EL. A case/control study of risk factors for major salivary gland cancer. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 1998;118(2):195-8.
22. Laane CJ, Murr AH, Mhatre AN, Jones KD, Lalwani AK. Role of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in the etiology of benign parotid tumors. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2002;24(5):443-50.
23. El-Naggar AK, Chan JK, Takata T, Grandis JR, Slootweg PJ. The fourth edition of the head and neck World Health Organization blue book: editors' perspectives. *Human pathology*. 2017;66:10-2.
24. Stenner M, Klussmann JP. Current update on established and novel biomarkers in salivary gland carcinoma pathology and the molecular pathways involved. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2009;266(3):333-41.
25. Gospodarowicz MK, Brierley JD, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*: John Wiley & Sons; 2017.
26. Terhaard CH, Lubsen H, Van der Tweel I, Hilgers F, Eijkenboom W, Marres H, et al. Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results of the Dutch head and neck oncology cooperative group. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2004;26(8):681-93.
27. Hocwald E, Korkmaz H, Yoo GH, Adsay V, Shibuya TY, Abrams J, et al. Prognostic factors in major salivary gland cancer. *The Laryngoscope*. 2001;111(8):1434-9.
28. Frankenthaler RA, Byers RM, Luna MA, Callender DL, Wolf P, Goepfert H. Predicting occult lymph node metastasis in parotid cancer. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*. 1993;119(5):517-20.
29. Bhattacharyya N, Fried MP. Nodal metastasis in major salivary gland cancer: predictive factors and effects on survival. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*. 2002;128(8):904-8.
30. Vander Poorten VL, Balm AJ, Hilgers FJ, Tan IB, Loftus-Coll BM, Keus RB, et al. The development of a prognostic score for patients with parotid carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1999;85(9):2057-67.
31. 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. *Annals of surgical oncology*. 2002;9(7):688-95.
32. Lopes MA, Santos GC, Kowalski LP. Multivariate survival analysis of 128 cases of oral cavity minor salivary gland carcinomas. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 1998;20(8):699-706.
33. Therkildsen MH, Christensen M, Andersen LJ, Schiødt T, Hansen HS. Salivary gland carcinomas: prognostic factors. *Acta Oncologica*. 1998;37(7-8):701-13.
34. Hicks MJ, El-Naggar AK, Byers RM, Flaitz CM, Luna MA, Batsakis JG. Prognostic factors in mucoepidermoid carcinomas of major salivary glands: a clinicopathologic and flow cytometric study. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology*. 1994;30(5):329-34.
35. Frankenthaler RA, El-Naggar AK, Ordonez NG, Miller TS, Batsakis JG. High correlation with survival of proliferating cell nuclear antigen expression in mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 1994;111(4):460-6.
36. Lim JJ, Kang S, Lee MR, Pai HK, Yoon HJ, Lee JI, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in salivary gland carcinomas and its relation to p53, Ki-67 and prognosis. *Journal of oral pathology & medicine*. 2003;32(9):552-61.

37. Okabe M, Inagaki H, Murase T, Inoue M, Nagai N, Eimoto T. Prognostic significance of p27 and Ki-67 expression in mucoepidermoid carcinoma of the intraoral minor salivary gland. *Modern Pathology*. 2001;14(10):1008.
38. Choi CS, Choi G, Jung KY, Choi JO, Chae YS. Low expression of p27Kip1 in advanced mucoepidermoid carcinomas of head and neck. *Head & neck*. 2001;23(4):292-7.
39. Okabe M, Miyabe S, Nagatsuka H, Terada A, Hanai N, Yokoi M, et al. MECT1-MAML2 fusion transcript defines a favorable subset of mucoepidermoid carcinoma. *Clinical cancer research*. 2006;12(13):3902-7.
40. Jaehne M, Roeser K, Jaekel T, Schepers JD, Albert N, Lönning T. Clinical and immunohistologic typing of salivary duct carcinoma: a report of 50 cases. *Cancer*. 2005;103(12):2526-33.
41. Glisson B, Colevas AD, Haddad R, Krane J, El-Naggar A, Kies M, et al. HER2 expression in salivary gland carcinomas: dependence on histological subtype. *Clinical Cancer Research*. 2004;10(3):944-6.
42. Giannoni C, El-Naggar AK, Ordonez NG, Nora Tu Z, Austin J, Luna MA, et al. c-erbB-2/neu oncogene and Ki-67 analysis in the assessment of palatal salivary gland neoplasms. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 1995;112(3):391-8.
43. Press MF, Pike MC, Hung G, Zhou JY, Ma Y, George J, et al. Amplification and overexpression of HER-2/neu in carcinomas of the salivary gland: correlation with poor prognosis. *Cancer research*. 1994;54(21):5675-82.
44. Karantza V. Keratins in health and cancer: more than mere epithelial cell markers. *Oncogene*. 2011;30(2):127.
45. Moll R, Divo M, Langbein L. The human keratins: biology and pathology. *Histochemistry and cell biology*. 2008;129(6):705.
46. Beresford MJ, Wilson GD, Makris A. Measuring proliferation in breast cancer: practicalities and applications. *Breast Cancer Research*. 2006;8(6):216.
47. De Azambuja E, Cardoso F, de Castro Jr G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *British journal of cancer*. 2007;96(10):1504.
48. Zhang L, Yu D, Hu M, Xiong S, Lang A, Ellis LM, et al. Wild-type p53 suppresses angiogenesis in human leiomyosarcoma and synovial sarcoma by transcriptional suppression of vascular endothelial growth factor expression. *Cancer research*. 2000;60(13):3655-61.
49. Lanitis E, Dangaj D, Hagemann IS, Song D-G, Best A, Sandaltzopoulos R, et al. Primary human ovarian epithelial cancer cells broadly express HER2 at immunologically-detectable levels. *Plos one*. 2012;7(11):e49829.
50. Kierszenbaum AL. Tyrosine protein kinases and spermatogenesis: truncation matters. *Molecular reproduction and development*. 2006;73(4):399-403.
51. Dabbs DJ. *Diagnostic immunohistochemistry e-book*: Elsevier Health Sciences; 2013.
52. Brinkmann A, Faber P, Van Rooij H, Kuiper G, Ris C, Klaassen P, et al. The human androgen receptor: domain structure, genomic organization and regulation of expression. *Journal of steroid biochemistry*. 1989;34(1-6):307-10.
53. Dalin MG, Watson PA, Ho AL, Morris LG. Androgen Receptor Signaling in Salivary Gland Cancer. *Cancers (Basel)*. 2017;9(2).
54. Bjornstrom L, Sjöberg M. Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. *Molecular endocrinology*. 2005;19(4):833-42.
55. Flint. *Cummings Otolaryngology, Sixth Edition*: Elsevier; 2015.

56. Tanimoto H, Kumoi K, Otsuki N, Hirayama Y. Multiple primary pleomorphic adenomas in a single parotid gland: report of a new case. *Ear, Nose and Throat Journal*. 2002;81(5):341-6.
57. Webb A, Eveson J. Pleomorphic adenomas of the major salivary glands: a study of the capsular form in relation to surgical management. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 2001;26(2):134-42.
58. Bell D, N. Myers J, Rao PH, El-Naggar AK. t (3; 8) as the sole chromosomal abnormality in a myoepithelial carcinoma ex pleomorphic adenoma: A putative progression event. *Head & neck*. 2013;35(6):E181-E3.
59. Meer S, Altini M. CK7+/CK20-immunoexpression profile is typical of salivary gland neoplasia. *Histopathology*. 2007;51(1):26-32.
60. Bilal H, Handra-Luca A, Bertrand J-C, Fouret PJ. P63 is expressed in basal and myoepithelial cells of human normal and tumor salivary gland tissues. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2003;51(2):133-9.
61. Savera AT, Gown AM, Zarbo RJ. Immunolocalization of three novel smooth muscle-specific proteins in salivary gland pleomorphic adenoma: assessment of the morphogenetic role of myoepithelium. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1997;10(11):1093-100.
62. Nakazato Y, Ishida Y, Takahashi K, Suzuki K. Immunohistochemical distribution of S-100 protein and glial fibrillary acidic protein in normal and neoplastic salivary glands. *Virchows Archiv A*. 1985;405(3):299-310.
63. Furuse C, Cury PR, de Araújo NS, de Araújo VC. Application of two different clones of vimentin to the diagnosis of salivary gland tumors. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2006;14(2):217-9.
64. Langman G, Andrews CL, Weissferdt A. WT1 expression in salivary gland pleomorphic adenomas: a reliable marker of the neoplastic myoepithelium. *Modern Pathology*. 2011;24(2):168.
65. Rotellini M, Palomba A, Baroni G, Franchi A. Diagnostic utility of PLAG1 immunohistochemical determination in salivary gland tumors. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2014;22(5):390-4.
66. Witt RL. The significance of the margin in parotid surgery for pleomorphic adenoma. *The Laryngoscope*. 2002;112(12):2141-54.
67. Seifert G. Histopathology of malignant salivary gland tumours. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology*. 1992;28(1):49-56.
68. Faur A, Lazar E, Cornianu M, Dema A, Lazureanu C, Costi S, et al. Malignant transformation of the epithelial component in Warthin's tumor. *Revista Română de Medicină de Laborator Vol*. 2009;17(4).
69. Waldron CA, El-Mofty SK, Gnepp DR. Tumors of the intraoral minor salivary glands: a demographic and histologic study of 426 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1988;66(3):323-33.
70. Ellis GL. Atlas of tumor pathology.: tumors of the salivary glands. Third series fascicle. 1996;17:268.
71. Eveson J, Cawson R. Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. *The Journal of pathology*. 1985;146(1):51-8.
72. Auclair PL, Goode RK, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands evaluation and application of grading criteria in 143 cases. *Cancer*. 1992;69(8):2021-30.
73. Brandwein MS, Ivanov K, Wallace DI, Hille JJ, Wang B, Fahmy A, et al. Mucoepidermoid carcinoma: a clinicopathologic study of 80 patients with special

- reference to histological grading. *The American journal of surgical pathology*. 2001;25(7):835-45.
74. Sams RN, Gnepp DR. P63 expression can be used in differential diagnosis of salivary gland acinic cell and mucoepidermoid carcinomas. *Head and neck pathology*. 2013;7(1):64-8.
 75. Azevedo RS, de Almeida OP, Kowalski LP, Pires FR. Comparative cytokeratin expression in the different cell types of salivary gland mucoepidermoid carcinoma. *Head and neck pathology*. 2008;2(4):257-64.
 76. Regezi JA, Zarbo RJ, Batsakis JG. Immunoprofile of mucoepidermoid carcinomas of minor salivary glands. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*. 1991;71(2):189-92.
 77. Wolfish EB, Nelson BL, Thompson LD. Sinonasal tract mucoepidermoid carcinoma: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 19 cases combined with a comprehensive review of the literature. *Head and neck pathology*. 2012;6(2):191-207.
 78. Boahene DKO, Olsen KD, Lewis JE, Pinheiro AD, Pankratz VS, Bagniewski SM. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland: the Mayo clinic experience. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2004;130(7):849-56.
 79. Hosokawa Y, Shirato H, Kagei K, Hashimoto S, Nishioka T, Tei K, et al. Role of radiotherapy for mucoepidermoid carcinoma of salivary gland. *Oral oncology*. 1999;35(1):105-11.
 80. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenoid cystic carcinoma: factors influencing survival. *The American Journal of Surgery*. 1979;138(4):579-83.
 81. Amit M, Binenbaum Y, Sharma K, Ramer N, Ramer I, Agbetoba A, et al. Analysis of failure in patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck. An international collaborative study. *Head & neck*. 2014;36(7):998-1004.
 82. Emanuel P, Wang B, Wu M, Burstein DE. p63 Immunohistochemistry in the distinction of adenoid cystic carcinoma from basaloid squamous cell carcinoma. *Modern pathology*. 2005;18(5):645.
 83. Serrano MF, El-Mofty SK, Gnepp DR, Lewis Jr JS. Utility of high molecular weight cytokeratins, but not p63, in the differential diagnosis of neuroendocrine and basaloid carcinomas of the head and neck. *Human pathology*. 2008;39(4):591-8.
 84. Mitani Y, Li J, Rao PH, Zhao Y-J, Bell D, Lippman SM, et al. Comprehensive analysis of the MYB-NFIB gene fusion in salivary adenoid cystic carcinoma: incidence, variability, and clinicopathologic significance. *Clinical cancer research*. 2010;16(19):4722-31.
 85. Ohtomo R, Mori T, Shibata S, Tsuta K, Maeshima AM, Akazawa C, et al. SOX10 is a novel marker of acinus and intercalated duct differentiation in salivary gland tumors: a clue to the histogenesis for tumor diagnosis. *Modern Pathology*. 2013;26(8):1041.
 86. Vargas H, Sudilovsky D, Kaplan MJ, Regezi JA, Weidner N. Mixed tumor, polymorphous low-grade adenocarcinoma and adenoid cystic carcinoma of the salivary gland: pathogenic implications and differential diagnosis by Ki-67 (MIB1), BCL2, and S-100 immunohistochemistry. *Applied Immunohistochemistry*. 1997;5(1):8-16.
 87. Beltran D, Faquin WC, Gallagher G, August M. Selective immunohistochemical comparison of polymorphous low-grade adenocarcinoma and adenoid cystic carcinoma. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2006;64(3):415-23.
 88. Prasad ML, Barbacioru CC, Rawal YB, Husein O, Wen P. Hierarchical cluster analysis of myoepithelial/basal cell markers in adenoid cystic carcinoma and polymorphous low-grade adenocarcinoma. *Modern Pathology*. 2008;21(2):105.

89. Mino M, Pilch B, Faquin W. Expression of KIT (CD117) in neoplasms of the head and neck: an ancillary marker for adenoid cystic carcinoma. *Modern pathology*. 2003;16(12):1224.
90. Holst VA, Marshall CE, Moskaluk CA, Frierson JH. KIT protein expression and analysis of c-kit gene mutation in adenoid cystic carcinoma. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 1999;12(10):956-60.
91. Jeng Y-M, Lin C-Y, Hsu H-C. Expression of the c-kit protein is associated with certain subtypes of salivary gland carcinoma. *Cancer letters*. 2000;154(1):107-11.
92. Freier K, Flechtenmacher C, Walch A, Devens F, Mühling J, Lichter P, et al. Differential KIT expression in histological subtypes of adenoid cystic carcinoma (ACC) of the salivary gland. *Oral oncology*. 2005;41(9):934-9.
93. Vila L, Liu H, Al-Quran SZ, Coco DP, Dong H-J, Liu C. Identification of c-kit gene mutations in primary adenoid cystic carcinoma of the salivary gland. *Modern Pathology*. 2009;22(10):1296.
94. Penner CR, Folpe AL, Budnick SD. C-kit expression distinguishes salivary gland adenoid cystic carcinoma from polymorphous low-grade adenocarcinoma. *Modern pathology*. 2002;15(7):687.
95. Andreadis D, Epivatianos A, Pouloupoulos A, Nomikos A, Papazoglou G, Antoniadis D, et al. Detection of C-KIT (CD117) molecule in benign and malignant salivary gland tumours. *Oral oncology*. 2006;42(1):56-64.
96. Seethala RR, Hunt JL, Baloch ZW, LiVolsi VA, Barnes EL. Adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation: a report of 11 cases and a review of the literature. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31(11):1683-94.
97. Triantafillidou K, Dimitrakopoulos J, Iordanidis F, Koufogiannis D. Management of adenoid cystic carcinoma of minor salivary glands. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2006;64(7):1114-20.
98. Norberg-Spaak L, Dardick I, Ledin T. Adenoid cystic carcinoma: Use of cell proliferation, BCL-2 expression, histologic grade, and clinical stage as predictors of clinical outcome. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2000;22(5):489-97.
99. da Cruz Perez DE, de Abreu Alves F, Nishimoto IN, de Almeida OP, Kowalski LP. Prognostic factors in head and neck adenoid cystic carcinoma. *Oral oncology*. 2006;42(2):139-46.
100. Yamamoto Y, WISTUBA LI, Kishimoto Y, VIRMANI AK, Vuitch F, ALBORES-SAAVEDRA J, et al. DNA analysis at p53 locus in adenoid cystic carcinoma: comparison of molecular study and p53 immunostaining. *Pathology international*. 1998;48(4):273-80.
101. Nagao T, Gaffey TA, Serizawa H, Sugano I, Ishida Y, Yamazaki K, et al. Dedifferentiated adenoid cystic carcinoma: a clinicopathologic study of 6 cases. *Modern pathology*. 2003;16(12):1265.
102. Silverman DA, Carlson TP, Khuntia D, Bergstrom RT, Saxton J, Esclamado RM. Role for postoperative radiation therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *The Laryngoscope*. 2004;114(7):1194-9.
103. Douglas JG, Koh W-j, Austin-Seymour M, Laramore GE. Treatment of salivary gland neoplasms with fast neutron radiotherapy. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2003;129(9):944-8.
104. Beckhardt RN, Weber RS, Zane R, Wolf P, Garden AS, Carrillo R, et al. Minor salivary gland tumors of the palate: clinical and pathologic correlates of outcome. *The Laryngoscope*. 1995;105(11):1155-60.

105. Castle JT, Thompson LD, Frommelt RA, Wenig BM, Kessler HP. Polymorphous low grade adenocarcinoma: a clinicopathologic study of 164 cases. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1999;86(2):207-19.
106. Anderson C, Krutchkoff D, Pedersen C, Cartun R, Berman M. Polymorphous low grade adenocarcinoma of minor salivary gland: a clinicopathologic and comparative immunohistochemical study. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 1990;3(1):76-82.
107. Evans HL, Luna MA. Polymorphous low-grade adenocarcinoma: a study of 40 cases with long-term follow up and an evaluation of the importance of papillary areas. *The American journal of surgical pathology*. 2000;24(10):1319-28.
108. Vincent SD, Hammond HL, Finkelstein MW. Clinical and therapeutic features of polymorphous low-grade adenocarcinoma. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*. 1994;77(1):41-7.
109. Stanley RJ, Weiland LH, Olsen KD, Pearson BW. Dedifferentiated acinic cell (acinous) carcinoma of the parotid gland. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 1988;98(2):155-61.
110. Henley JD, Geary WA, Jackson CL, Wu CD, Cnepp DR. Dedifferentiated acinic cell carcinoma of the parotid gland: a distinct rarely described entity. *Human pathology*. 1997;28(7):869-73.
111. Hughes JH, Volk EE, Wilbur DC. Pitfalls in salivary gland fine-needle aspiration cytology: lessons from the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Nongynecologic Cytology. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2005;129(1):26-31.
112. Tortoledo ME, Luna MA, Batsakis JG. Carcinomas ex pleomorphic adenoma and malignant mixed tumors: histomorphologic indexes. *Archives of otolaryngology*. 1984;110(3):172-6.
113. Olsen KD, Lewis JE. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a clinicopathologic review. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2001;23(9):705-12.
114. Brandwein M, Huvos AG, Dardick I, Thomas MJ, Theise ND. Noninvasive and minimally invasive carcinoma ex mixed tumor: a clinicopathologic and ploidy study of 12 patients with major salivary tumors of low (or no?) malignant potential. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1996;81(6):655-64.
115. Livolsi VA, Perzin KH. Malignant mixed tumors arising in salivary glands. I. Carcinomas arising in benign mixed tumors: a clinicopathologic study. *Cancer*. 1977;39(5):2209-30.
116. Chen KT, Hafez GR. Infiltrating salivary duct carcinoma: a clinicopathologic study of five cases. *Archives of otolaryngology*. 1981;107(1):37-9.
117. Lewis JE, McKinney BC, Weiland LH, Ferreiro JA, Olsen KD. Salivary duct carcinoma: clinicopathologic and immunohistochemical review of 26 cases. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1996;77(2):223-30.
118. Barnes L, Rao U, Contis L, Krause J, Schwartz A, Scalamogna P. Salivary duct carcinoma: part II. Immunohistochemical evaluation of 13 cases for estrogen and progesterone receptors, cathepsin D, and c-erbB-2 protein. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*. 1994;78(1):74-80.
119. Johnson CJ, Barry MB, Vasef MA, DeYoung BR. Her-2/neu expression in salivary duct carcinoma: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2008;16(1):54-8.

120. Nabili V, Tan JW, Bhuta S, Sercarz JA, Head CS. Salivary duct carcinoma: a clinical and histologic review with implications for trastuzumab therapy. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2007;29(10):907-12.
121. Limaye SA, Posner MR, Krane JF, Fonfria M, Lorch JH, Dillon DA, et al. Trastuzumab for the treatment of salivary duct carcinoma. *The oncologist*. 2013;18(3):294-300.
122. Wahlberg P, Anderson H, Biörklund A, Möller T, Perfekt R. Carcinoma of the parotid and submandibular glands—a study of survival in 2465 patients. *Oral oncology*. 2002;38(7):706-13.
123. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenocarcinoma of salivary origin: clinicopathologic study of 204 patients. *The American Journal of Surgery*. 1982;144(4):423-31.
124. Li X, Shi Z, Wang Y, Liu Y, Liu T. Immunohistochemical expression of cytokeratins in human salivary gland acinic cell carcinomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;120(2):248-57.
125. Weiler C, Reu S, Zengel P, Kirchner T, Ihrler S. Obligate basal cell component in salivary oncocytoma facilitates distinction from acinic cell carcinoma. *Pathology-Research and Practice*. 2009;205(12):838-42.
126. Crivelini MM, De Sousa S, De Araujo V. Immunohistochemical study of acinic cell carcinoma of minor salivary gland. *Oral oncology*. 1997;33(3):204-8.
127. Darling MR, Schneider JW, Phillips VM. Polymorphous low-grade adenocarcinoma and adenoid cystic carcinoma: a review and comparison of immunohistochemical markers. *Oral oncology*. 2002;38(7):641-5.
128. Tsubochi H, Suzuki T, Suzuki S, Ohashi Y, Ishibashi S, Moriya T, et al. Immunohistochemical study of basaloid squamous cell carcinoma, adenoid cystic and mucoepidermoid carcinoma in the upper aerodigestive tract. *Anticancer research*. 2000;20(2B):1205-11.
129. Terada T. Adenoid cystic carcinoma of the oral cavity: immunohistochemical study of four cases. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2013;6(5):932.
130. Di Palma S. Carcinoma ex pleomorphic adenoma, with particular emphasis on early lesions. *Head and neck pathology*. 2013;7(1):68-76.
131. Liang L, Williams MD, Bell D. Expression of PTEN, Androgen Receptor, HER2/neu, Cytokeratin 5/6, Estrogen Receptor-Beta, HMGA2, and PLAG1 in Salivary Duct Carcinoma. *Head and neck pathology*. 2018:1-6.
132. Lewis JE, Olsen KD, Sebo TJ. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: pathologic analysis of 73 cases. *Human pathology*. 2001;32(6):596-604.
133. Nikitakis NG, Tosios KI, Papanikolaou VS, Rivera H, Papanicolaou SI, Ioffe OB. Immunohistochemical expression of cytokeratins 7 and 20 in malignant salivary gland tumors. *Modern Pathology*. 2004;17(4):407.
134. Al-Ani LS, Al-Azzawi LM. Evaluation of immunohistochemical expression of P53 and PcnA in pleomorphic adenoma, mucoepidermoid and adenoid cystic carcinomas of salivary glands. *Tikrit Journal for Dental Sciences*. 2014;3(1):1-8.
135. Soini Y, Kamel D, Nuorva K, Lane DP, Vähäkangas K, Pääkkö P. Lowp53 protein expression in salivary gland tumours compared with lung carcinomas. *Virchows Archiv A*. 1992;421(5):415-20.
136. Ishii K, Nakajirna T. Evaluation of malignant grade of salivary gland tumors: studies by cytofluorometric nuclear DNA analysis, histochemistry for nucleolar organizer regions and immunohistochemistry for p53. *Pathology international*. 1994;44(4):287-96.

137. Gallo O, Franchi A, Bianchi S, Boddi V, Giannelli E, Alajmo E. p53 oncoprotein expression in parotid gland carcinoma is associated with clinical outcome. *Cancer*. 1995;75(8):2037-44.
138. Kamio N. Coexpression of p53 and c-erbB-2 proteins is associated with histological type, tumour stage, and cell proliferation in malignant salivary gland tumours. *Virchows Archiv*. 1996;428(2):75-83.
139. Kiyoshima T, Shima K, Kobayashi I, Matsuo K, Okamura K, Komatsu S, et al. Expression of p53 tumor suppressor gene in adenoid cystic and mucoepidermoid carcinomas of the salivary glands. *Oral oncology*. 2001;37(3):315-22.
140. Triantafyllidou K, Iordanidis F, Psomadakis K, Kalimeras E. Acinic cell carcinoma of minor salivary glands: a clinical and immunohistochemical study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;68(10):2489-96.
141. Li Q, Huang P, Zheng C, Wang J, Ge M. Prognostic significance of p53 immunohistochemical expression in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(17):29458.
142. Rosa JC, Felix A, Fonseca I, Soares J. Immunoeexpression of c-erbB-2 and p53 in benign and malignant salivary neoplasms with myoepithelial differentiation. *Journal of clinical pathology*. 1997;50(8):661-3.
143. Saghravanian N, Mohtasham N, Jafarzadeh H. Comparison of immunohistochemical markers between adenoid cystic carcinoma and polymorphous low-grade adenocarcinoma. *Journal of oral science*. 2009;51(4):509-14.
144. Kim JW, Kwon GY, Roh J-L, Choi S-H, Nam SY, Kim SY, et al. Carcinoma ex pleomorphic adenoma of the salivary glands: distinct clinicopathologic features and immunoprofiles between subgroups according to cellular differentiation. *Journal of Korean medical science*. 2011;26(10):1277-85.
145. Alaizari NA, Tarakji B, Al-Maweri SA, Al-Shamiri HM, Darwish S, Baba F. p53 expression in pleomorphic adenoma of salivary glands: A systematic review and meta-analysis. *Archives of oral biology*. 2015;60(9):1437-41.
146. Ishibashi K, Ito Y, Fujii K, Masaki A, Beppu S, Kawakita D, et al. Androgen Receptor–Positive Mucoepidermoid Carcinoma: Case Report and Literature Review. *International journal of surgical pathology*. 2015;23(3):243-7.
147. Ito FA, Ito K, Coletta RD, Vargas PA, Lopes MA. Immunohistochemical study of androgen, estrogen and progesterone receptors in salivary gland tumors. *Brazilian oral research*. 2009;23(4):393-8.
148. Cros J, Sbidian E, Hans S, Roussel H, Scotté F, Tartour E, et al. Expression and mutational status of treatment-relevant targets and key oncogenes in 123 malignant salivary gland tumours. *Annals of oncology*. 2013;24(10):2624-9.
149. Locati LD, Perrone F, Losa M, Mela M, Casieri P, Orsenigo M, et al. Treatment relevant target immunophenotyping of 139 salivary gland carcinomas (SGCs). *Oral oncology*. 2009;45(11):986-90.
150. Sygut D, Bien S, Ziolkowska M, Sporny S. Immunohistochemical expression of androgen receptor in salivary gland cancers. *Pol J Pathol*. 2008;59(4):205-10.
151. Nasser SM, Faquin WC, Dayal Y. Expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in salivary gland tumors. Frequent expression of androgen receptor in a subset of malignant salivary gland tumors. *Am J Clin Pathol*. 2003;119(6):801-6.
152. Nakajima Y, Kishimoto T, Nagai Y, Yamada M, Iida Y, Okamoto Y, et al. Expressions of androgen receptor and its co-regulators in carcinoma ex pleomorphic adenoma of salivary gland. *Pathology*. 2009;41(7):634-9.

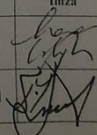
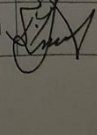
153. Williams L, Thompson LD, Seethala RR, Weinreb I, Assaad AM, Tuluc M, et al. Salivary Duct Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2015;39(5):705-13.
154. Williams MD, Roberts D, Blumenschein Jr GR, Temam S, Kies MS, Rosenthal DI, et al. Differential expression of hormonal and growth factor receptors in salivary duct carcinomas: biologic significance and potential role in therapeutic stratification of patients. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31(11):1645-52.
155. Di Palma S, Simpson RH, Marchiò C, Skálová A, Ungari M, Sandison A, et al. Salivary duct carcinomas can be classified into luminal androgen receptor-positive, HER2 and basal-like phenotypes. *Histopathology*. 2012;61(4):629-43.
156. Ko YH, Roh JH, Son YI, Chung MK, Jang JY, Byun H, et al. Expression of mitotic checkpoint proteins BUB1B and MAD2L1 in salivary duct carcinomas. *Journal of oral pathology & medicine*. 2010;39(4):349-55.
157. Kamata Y, Sumida T, Murase R, Nakano H, Yamada T, Mori Y. Blockade of androgen-induced malignant phenotypes by flutamide administration in human salivary duct carcinoma cells. *Anticancer research*. 2016;36(11):6071-5.
158. Boon E, van Boxtel W, Buter J, Baatenburg de Jong RJ, van Es RJ, Bel M, et al. Androgen deprivation therapy for androgen receptor-positive advanced salivary duct carcinoma: A nationwide case series of 35 patients in The Netherlands. *Head & neck*. 2018;40(3):605-13.
159. Wallis Y, Macdonald F. Demystified... oncogenes. *Molecular Pathology*. 1999;52(2):55.
160. McCann AH, Dervan PA, O'Regan M, Codd MB, Gullick WJ, Tobin BM, et al. Prognostic significance of c-erbB-2 and estrogen receptor status in human breast cancer. *Cancer research*. 1991;51(12):3296-303.
161. Gilbert MR, Sharma A, Schmitt NC, Johnson JT, Ferris RL, Duvvuri U, et al. A 20-year review of 75 cases of salivary duct carcinoma. *JAMA otolaryngology-head & neck surgery*. 2016;142(5):489-95.
162. Boon E, Bel M, van Boxtel W, van der Graaf WT, van Es RJ, Eerenstein SE, et al. A clinicopathological study and prognostic factor analysis of 177 salivary duct carcinoma patients from The Netherlands. *International journal of cancer*. 2018;143(4):758-66.
163. Haderlein M, Scherl C, Semrau S, Lettmaier S, Hecht M, Erber R, et al. Impact of postoperative radiotherapy and HER2/new overexpression in salivary duct carcinoma. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2017;193(11):961-70.
164. Ettl T, Schwarz S, Kleinsasser N, Hartmann A, Reichert T, Driemel O. Overexpression of EGFR and absence of C-KIT expression correlate with poor prognosis in salivary gland carcinomas. *Histopathology*. 2008;53(5):567-77.
165. Etges A, Pinto D, Kowalski L, Soares F, Araujo V. Salivary duct carcinoma: immunohistochemical profile of an aggressive salivary gland tumour. *Journal of clinical pathology*. 2003;56(12):914-8.
166. Prat A, Parera M, Reyes V, Peralta S, Cedrés S, Andreu J, et al. Successful treatment of pulmonary metastatic salivary ductal carcinoma with trastuzumab-based therapy. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2008;30(5):680-3.
167. Kaidar-Person O, Billan S, Kuten A. Targeted therapy with trastuzumab for advanced salivary ductal carcinoma: case report and literature review. *Medical oncology*. 2012;29(2):704-6.

168. Clauditz TS, Reiff M, Gravert L, Gnoss A, Tsourlakis M-C, Münscher A, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in salivary gland carcinomas. *Pathology*. 2011;43(5):459-64.
169. Dori S, Vered M, David R, Buchner A. HER2/neu expression in adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin: an immunohistochemical study. *Journal of oral pathology & medicine*. 2002;31(8):463-7.
170. Suzuki S, Dobashi Y, Minato H, Tajiri R, Yoshizaki T, Ooi A. EGFR and HER2–Akt–mTOR signaling pathways are activated in subgroups of salivary gland carcinomas. *Virchows Archiv*. 2012;461(3):271-82.
171. Di Palma S, Skalova A, Vanieek T, Simpson R, Stárek I, Leivo I. Non-invasive (intracapsular) carcinoma ex pleomorphic adenoma: recognition of focal carcinoma by HER-2/neu and MIB1 immunohistochemistry. *Histopathology*. 2005;46(2):144-52.
172. Arihara Y, Murase K, Takada K, Hayasaka N, Miura S, Miyanishi K, et al. Trastuzumab-Based Combination Chemotherapy in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Positive Metastatic Carcinoma ex Pleomorphic Adenoma. *Case reports in oncology*. 2018;11(3):835-41.
173. Pires FR, da Cruz Perez DE, de ALMEIDA OP, Kowalski LP. Estrogen receptor expression in salivary gland mucoepidermoid carcinoma and adenoid cystic carcinoma. *Pathology Oncology Research*. 2004;10(3):166-8.
174. Barrera JE, Shroyer KR, Said S, Hoernig G, Melrose R, Freedman PD, et al. Estrogen and progesterone receptor and p53 gene expression in adenoid cystic cancer. *Head and neck pathology*. 2008;2(1):13.
175. Mujtaba H, Atique M, Batool I, Umer MF. Immunohistochemical evaluation of oestrogen receptors in adenoid cystic carcinoma of salivary gland. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*. 2017;29(4):535-9.
176. Jeannon JP, Soames JV, Bell H, Wilson JA. Immunohistochemical detection of oestrogen and progesterone receptors in salivary tumours. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1999;24(1):52-4.
177. Kill IR. Localisation of the Ki-67 antigen within the nucleolus. Evidence for a fibrillar-deficient region of the dense fibrillar component. *Journal of cell science*. 1996;109(6):1253-63.
178. Scragg MA, Johnson N. Epithelial cell kinetics—A review of methods of study and their application to oral mucosa in health and disease: Part A. Methods for studying cell proliferation and some sources of variation. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 1980;9(6):309-41.
179. Bussari S, Ganvir S, Sarode M, Jeergal P, Deshmukh A, Srivastava H. Immunohistochemical Detection of Proliferative Marker Ki-67 in Benign and Malignant Salivary Gland Tumors. *The journal of contemporary dental practice*. 2018;19(4):375-83.
180. Hicks J, Flaitz C. Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands in children and adolescents: assessment of proliferation markers. *Oral oncology*. 2000;36(5):454-60.
181. Nguyen LH, Black MJ, Hier M, Chauvin P, Rochon L. HER2/neu and Ki-67 as prognostic indicators in mucoepidermoid carcinoma of salivary glands. *Journal of otolaryngology*. 2003;32(5).
182. Park S, Nam SJ, Keam B, Kim TM, Jeon YK, Lee S-H, et al. VEGF and Ki-67 overexpression in predicting poor overall survival in adenoid cystic carcinoma. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*. 2016;48(2):518.

183. Nordgård S, Franzén G, Boysen M, Halvorsen TB. Ki-67 as a prognostic marker in adenoid cystic carcinoma assessed with the monoclonal antibody MIB1 in paraffin sections. *The Laryngoscope*. 1997;107(4):531-6.
184. Vacchi-Suzzi M, Bocciolini C, Bertarelli C, Dall'Olio D. Ki-67 proliferation rate as a prognostic marker in major salivary gland carcinomas. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2010;119(10):677-83.
185. Díaz KP, Gondak R, Martins LL, de Almeida OP, León JE, Mariano FV, et al. Fatty acid synthase and Ki-67 immunoexpression can be useful for the identification of malignant component in carcinoma ex-pleomorphic adenoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2019;48(3):232-8.
186. Nagao T, Gaffey TA, Visscher DW, Kay PA, Minato H, Serizawa H, et al. Invasive micropapillary salivary duct carcinoma: a distinct histologic variant with biologic significance. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(3):319-26.
187. Zaib N, Mushtaq S, Mamoon N, Akhter N, Ayaz B. Immunohistochemical pattern of pleomorphic adenoma, polymorphous low grade adenocarcinoma and adenoid cystic carcinoma in minor salivary glands. *Journal of dentistry (Tehran, Iran)*. 2014;11(1):38.
188. Chandan VS, Wilbur D, Faquin WC, Khurana KK. Is c-kit (CD117) immunolocalization in cell block preparations useful in the differentiation of adenoid cystic carcinoma from pleomorphic adenoma? *Cancer Cytopathology: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2004;102(4):207-9.

9.EKLER

9.1 Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU									
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI		Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu						
	AÇIK ADRES		Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara						
	TELEFON		0312 202 69 58						
	FAKS		0312 202 46 73						
	E-POSTA		tipetikkurul@gazi.edu.tr						
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Tükrük Bezi Tümörlerinin Moleküler ve İmmunohistokimyasal Özelliklerine Göre Sınıflandırılması ve Farklı İmmunohistokimyasal ve Moleküler Fenotipe Sahip Patolojisi Aynı Tümörlerde Prognozun Karşılaştırılması						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Doç. Dr. Utku AYDİL						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ		K.B.B. Hast. AD. / G.Ü.T.F.						
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)								
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ		Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları- Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Uzmanlık Tezi						
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEK MERKEZ ☒		ÇOK MERKEZLİ ☐		ULUSAL ☒		ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı		Tarihi		Ver.No		Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		26.01.2018		1		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU						Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı						Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ				☒				
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU				☐				
	DİĞER				☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 105		Toplantı tarihi: 12.02.2018						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve "bütçesi dışında" uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup, BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.								
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Canan ULUOĞLU							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTOR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Ge
Prof. Dr. Bulent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Bo
Prof. Dr. Öznur L. BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Bo
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya AD.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Ma
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	COMMAT Ltd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Ma
Doç. Dr. Mutlu DOĞAN ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	Ank. Numune Eğr. ve Araşt. Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Ma
Doç. Dr. N. Arda DEMİRKAN ÜYE	Genel Cerrahi AD.	A.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Anıl TAPISIZ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast. AD. Ç. Nör. BD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Ma
Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR ÜYE	Biyoistatistik AD.	H.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Ma
Yrd. Doç. Dr. Mustafa GÖKSU ÜYE	Hukukçu	G.Ü. Hukuk Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Ma
Aysel ÖZER ÜYE	Sivil Temsilci	Emekli Oğr. Üyesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Ma

- * :Araştırma ile İlişki
- ** :Toplantıda Bulunma

10.ÖZGEÇMİŞ

Adı: Mehmet

Soyadı: GÖCEK

Doğum Yeri ve Tarihi: Yozgat 25.07.1989

Eğitimi:

- 2013-2019 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Araştırma görevlisi
- 2007-2013 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
- 2003-2007 Kırıkkale Fen Lisesi

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği

Bilimsel Etkinlikler:

- Clinical Observership in Head and Neck Surgery with in Netherlands Cancer Institue Antoni van Leewenhoek Hospital, Amsterdam, Netherlands, Temmuz-Ağustos 2018
- Clinical Observership in Academic Medical Centre of the University of Amsterdam, ENT Department, Amsterdam, Netherlands, Ağustos 2018
- 9. Türkiye Otoloji-Nörootoloji ve Kohlear İmplantasyon Kongresi, Aralık 2017

- 12. Uluslararası Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, Nisan 2016
- 12. Türkiye Rinoloji Kongresi ve 4. Otoloji ve Nörootoloji Kongresi, Nisan 2016
- 37. Türkiye Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Ulusal Kongresi, Ekim 2015

Yayınlar

- Eravcı FC, Ceylan A, **Göcek M**, İleri F, Uslu SS, Yılmaz M, Kızıl Y Isolated sphenoid sinus pathologies: a series of 40 cases Turkish Journal of Medical Sciences 2017 Nov 13;47(5):1560-1567
- Düzlü M, Tutar H, Karamert R, Karaloğlu F, Şahin MM, Göcek M, Uğur MB, Göksu N. Temporal Bone Paragangliomas: 15 years experience. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology Volume 84, Issue 1, January–February 2018, Pages 58-65

Bildiriler

- **Göcek M**, Şahin MM, Yılmaz M Maksiller Sinüs Ewing Sarkomu Endoskopik Cerrahisi : Olgu Sunumu , 12. Türkiye Rinoloji Kongresi ve 4. Otoloji ve Nörootoloji Kongresi, Antalya, 21-24 Nisan 2016
- Düzlü M, **Göcek M** Tiroidektomi Yapılan Hastalarımızın İnce İğne Aspirasyon Sonuçlarının Analizi ve Literatür Verileriyle Karşılaştırılması 13-16 Nisan 2017 2. İlkbahar Toplantısı
- Eravcı FC, Ceylan A, **Göcek M**, İleri F, Uslu SS, Yılmaz M, Kızıl Y İzole Sfenoid Sinüs Cerrahisi, 40 Vakalık Serimiz 37. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, Antalya, 28 Ekim-1 Kasım 2015
- Türkcan AK, Karamert R, Tutar H, Düzlü M, Aydın A, **Göcek M**.Petröz Apeks Kolestomatmaları 23 Yıllık Tecrübemiz,Kafa Tabanı 2018 Kongresi, Antalya, 22-25 Mart 2018