



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ
ANABİLİM DALI**

BAŞ-BOYUN MUKOEPİDERMOİD KARSİNOMLARINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Dr. Murat DOĞRUSÖZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. M. Fikret ÇETİK

ADANA-2012



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ
ANABİLİM DALI**

BAŞ-BOYUN MUKOEPİDERMOİD KARSİNOMLARINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Dr. Murat DOĞRUSÖZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. M. Fikret ÇETİK

Bu çalışma Ç.Ü. Araştırma Fonu tarafından TF2012 – LTP92338 nolu araştırma olarak desteklenmiştir.

ADANA-2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitim ve öğrenimime verdikleri değerli katkılarından dolayı değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Levent Soylu'ya, Sayın Prof. Dr. Mete Kıroğlu'na, Sayın Prof. Dr. Barlas Aydoğan'a, Sayın Prof. Dr. Ülkü Tuncer'e, Sayın Yar. Doç. Dr. Özgür Tarkan'a, Sayın Yar. Doç. Dr. Süleyman Özdemir'e, Sayın Uz. Dr. Özgür Sürmelioglu'na şükranlarımı ve saygılarımı sunarım. Asistanlık döneminde olduğu gibi özellikle tezimin hazırlık aşamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, katkılarını esirgemeyen tez hocam Sayın Prof. Dr. Fikret Çetik'e saygılarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum. Tezimin gerçekleşmesinde her türlü bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Aysun Uğuz'a, ve Dr. Zeynep R. Şaman, Kezban Bostaner başta olmak üzere tüm patoloji bölümü asistanlarına ve teknisyenlerine teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık dönemim boyunca dostluklarını ve desteklerini daima yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarıma, Kulak Burun Boğaz Bölümünde görevli tüm hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni bu günlere gelmem konusunda her türlü özveri ve sabırla yetiştiren, maddi ve manevi imkanlarını sunan, haklarını ödeyemeyeceğim saygıdeğer babam Ali Doğrusöz ve annem Hikmet Doğrusöz'e, tüm hayatım boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, varlıklarıyla huzur bulduğum çok sevgili kardeşlerim Nesrin, Servet, Özlem, Sedat ve Vedat'a, tanıştığım ilk günden beri hayatımın her anında varlığını hissettiğim ve hayatıma sonsuz mutluluklar katan eşim Yeşim Doğrusöz'e teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER.....	VII
ABSTRACT and KEY WORDS	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Embriyoloji.....	2
2.2. Anatomi	2
2.2.1. Parotis	2
2.1.1.1. N. Aurikularis Magnus	3
2.1.1.2. N. Aurikülotemporalis	3
2.1.1.3. N. Fasiyalis.....	4
2.1.1.4. A. Karotis Eksterna	4
2.1.1.5. V. Jugularis Eksterna.....	4
2.2.2. Submandibüler Bez	5
2.2.3. Sublingual Bez	5
2.2.4. Minör Bezler	6
2.3. Histoloji.....	6
2.4. Tükürüğün Oluşumu ve Tükürük Bezlerinin Fizyolojisi	6
2.4.1. Afferent İmpulslar	7
2.4.2. Efferent impulslar.....	7
2.4.2.1. Parasempatik Sinir Sistemi	7
2.4.2.2. Sempatik Sinir Sistemi	7
2.4.3. Tükürük Salınımı	8
2.4.4. Tükürüğün Fonksiyonları	9
2.5. Tükürük Bezi Tümörlerinin Sınıflandırılması	10
2.5.1. Tükürük Bezi Tümörlerinde Evreleme.....	11

2.5.2. Parotis Bezi Benign Tümörleri	13
2.5.2.1. Pleomorfik Adenom (Benign Mikst Tümör)	13
2.5.2.2. Warthin Tümörü (Papiller Kistadenoma Lenfomatozum)	14
2.5.2.3. Miyoeptilyoma	14
2.5.2.4. Bazal Hücreli Adenom	15
2.5.2.5. Onkositom.....	15
2.5.2.6. Sebace Adenom	15
2.5.2.7. Duktal Papillomlar.....	16
2.5.3. Parotis Bezi Malign Tümörleri	16
2.5.3.1. Mukoepidermoid Karsinom	16
2.5.3.2. Adenoid Kistik Karsinom	19
2.5.3.3. Asinik Hücreli Karsinom	19
2.5.3.4. Adenokarsinom	19
2.5.3.5. Malign Mikst Tümör (Karsinoma- ex Pleomorfik Adenoma)	20
2.6. p53.....	20
2.7. mdm-2	20
2.8. Survivin	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. İmmunohistokimyasal Değerlendirme	22
3.1.1. Mutant p53 İçin İmmunohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme	23
3.1.2. Mdm-2 İçin İmmunohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme.....	23
3.1.3. Survivin İçin İmmunohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme	24
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	24
4. BULGULAR	25
6. TARTIŞMA	38
7. SONUÇ ve ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	48
ÖZGEÇMİŞ	54

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Majör Tükürük Bezi Malignitelerinin 2010 AJCC Evre Gruplaması	13
Tablo 2. Mukoepidermoid Karsinomları Derecelendirmede Kullanılan Histopatolojik Özellikler, Puan Değerleri ve Skorları	18
Tablo 3. MEK Tümörlerinin Yerleşim Yerleri.....	25
Tablo 4. MEK Tümörlerinin TNM Dağılımı	26
Tablo 5. MEK Tümörlerinin Histopatolojik Dağılımı.....	26
Tablo 6. Nüks Gelişen Hastaların Karşılaştırılması	27
Tablo 7. Metastaz Gelişen Hastaların Karşılaştırılması	27
Tablo 8. Tümör Lokalizasyonunun Yaşam Süresine Etkisi	28
Tablo 9. Multivariyantal Analizde Yaşam Süresine Etki Eden Faktörler	29
Tablo 10. Tümör Lokalizasyonunun Hastalıklı Sağkalım Üzerine Etkisi.....	29
Tablo 11. Multivariyantal Analizde Hastalıklı Sağkalım Süresini Etkileyen Faktörler	30
Tablo 12. Mutant p53, Survivin ve mdm-2'nin Mortalite Üzerine Etkisi	33
Tablo 13. Mutant p53'ün Yaşam Süresi Üzerine Etkisi	34
Tablo 14. Survivin'in Yaşam Süresi Üzerine Etkisi	34
Tablo 15. Mutant p53, Survivin ve mdm-2'nin Nüks Gelişimi Üzerine Etkisi.....	34
Tablo 16. Mutant p53, Survivin ve mdm-2'nin T Evresine Olan Etkisi.....	35
Tablo 17. Mutant p53, Survivin ve mdm-2'nin N Evresine Olan Etkisi	35
Tablo 18. Mutant p53, Survivin ve mdm-2'nin Histolojik Grade Üzerine Olan Etkisi	36
Tablo 19. Mutant p53, Survivin ve mdm-2'nin Pleomorfik Adenom ve MEK Hastalarındaki Ekspresyon Oranları.....	36

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Mukoepidermoid karsinomda müköz ve epidermoid hücrelerin bir arada görülmesi (HE x200).....	18
Şekil 2. Mukoepidermoid karsinomda survivin (++) immünreaktivitesi (Anti survivin x200)	31
Şekil 3. Mukoepidermoid karsinomda survivin (+++) immünreaktivitesi (Anti survivin x200)	31
Şekil 4. Mukoepidermoid karsinomda p53 (+++) immünreaktivitesi (Anti p53 x100).....	32
Şekil 5. Mukoepidermoid karsinomda mdm-2 (+) immünreaktivitesi (Anti mdm-2 x200).....	32
Şekil 6. Mukoepidermoid karsinomda mdm-2 (+++) immünreaktivitesi (Anti mdm-2 x200)	33
Şekil 7. Mutant p53'ün pleomorfik adenom ve MEK hastalarındaki ekspresyon oranları	37
Şekil 8. Survivinin pleomorfik adenom ve MEK hastalarındaki ekspresyon oranları	37

KISALTMALAR LİSTESİ

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
Ark.	: Arkadaşları
A.	: Arter
Ca	: Karsinom
DKY	: Dış kulakyolu
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
gr	: gram
HG	: High grade
İG	: Intermediate grade
İHK	: İmmünohistokimyasal
KT	: Kemoterapi
LG	: Low grade
ml	: mililitre
mm	: milimetre
MEK	: Mukoepidermoid karsinom
N.	: Nervus
Op	: Operasyon
RT	: Radyoterapi
V.	: Ven

ÖZET

Baş-Boyun Mukoepidermoid Karsinomlarında Prognostik Faktörler

Amaç: Bu çalışmada baş-boyun mukoepidermoid karsinomlarında hastaların demografik özelliklerinin ve mutant p53, mdm-2, survivin ekspresyonunun yaşam süresi, hastalıksız sağkalım üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 2002 ve 2010 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında mukoepidermoid karsinom tanısıyla takip edilen 39 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve immunohistokimyasal yöntemle mutant p53, mdm-2 ve survivin ekspresyonu incelenip bunların yaşam süresi ve hastalıksız sağkalım sürelerine olan etkisine bakıldı. Bunlara ek olarak Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında pleomorfik adenom tanısıyla opere edilen 39 hastada mutant p53, mdm-2 ve survivin ekspresyonu değerlendirildi. Mukoepidermoid karsinom ve pleomorfik adenom arasındaki mutant p53, mdm-2, survivin ekspresyonları karşılaştırıldı. Ayrıca mutant p53, mdm-2 ve survivinin koekspresyonu ve birbiriyle olan korelasyonu incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 39 hastanın yaş ortalaması 47,8 (8-78), ortalama takip süresi 60,3 ay (24-122 ay) idi. En sık gözlenen lokalizasyon parotis (%56,4) idi. T ve N evresi, tümörün yerleşim yeri, histolojik grade, perinöral invazyon ve metastaz gelişimi yaşam süresi ve hastalıksız sağkalım süresi üzerinde, cerrahi sınır pozitifliği, nüks ve yaşın da yaşam süresi üzerinde etkisi olduğu izlendi. Mutant p53 ekspresyonu; histolojik grade, ölüm oranı, yaşam süresi ile ilişkili bulundu. Survivin ekspresyonu; histolojik grade ile ilişkili iken, mdm-2 ekspresyonunun prognostik etkisi izlenmedi. Pleomorfik adenomlarda mukoepidermoid karsinoma göre mutant p53 ekspresyonu daha az, survivin ekspresyonu daha fazla, mdm-2 ekspresyonu açısından fark izlenmedi.

Sonuç: Yaş, T, N evresi, histolojik grade, cerrahi sınır pozitifliği, perinöral invazyon, nüks, metastaz gelişimi, tümörün yerleşim yeri, mutant p53 ve survivin ekspresyonu mukoepidermoid karsinom prognozuna etkili olduğu gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Mukoepidermoid karsinom, prognoz, p53, mdm-2, survivin.

ABSTRACT

Prognostic Factors in Mucoepidermoid Carcinomas of the Head and Neck

Objective: In this study, it was aimed to investigate the demographic characteristics of patients with head and neck mucoepidermoid carcinomas and the effect of mutant p53, mdm-2, survivin expression survival and disease-free survival.

Materials and Methods: In this study, 39 patients with diagnosis of mucoepidermoid carcinoma between 2002 and 2010, in Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, were included. The demographic characteristics of the patients and mutant p53, mdm-2 and survivin expression by immunohistochemical method were investigated and also the effect of these parameters on survival and disease-free survival was investigated. In addition to these parameters, mutant p53, mdm-2 and survivin expressions in 39 patient operated with the diagnosis of pleomorphic adenoma in Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology were evaluated. Mutant p53, mdm-2 and expression of survivin were compared between the mucoepidermoid carcinomas and pleomorphic adenomas. In addition, mutant p53, mdm-2, and coexpression of survivin as well as correlation of these parameters with each other were investigated.

Results: The mean age of 39 patients were 47,8 (range 8 to 78), and the mean follow up duration was 60.3 months (range 24 to 122 months). The most common localization was parotid gland (56,4%). T and N stage, tumor localization, histologic stage, perineural invasion, and development of metastasis were found to be effective on survival and disease-free survival. It was also observed that positive surgical margin, recurrence, and also age are effective on survival. It was observed that the expression of mutant p53 was associated with histologic grade, mortality rate and survival. While the expression of survivin was associated with histologic grade, the prognostic effect of mdm-2 expression was not observed. The expression of mutant p53 was less in pleomorphic adenomas than those in MEC whereas the expression of survivin was more in pleomorphic adenomas than those in MEC and there were no significant difference in mdm-2 expression. Although there was a significant correlation between mutant p53 and survivin coexpression; the same relationship was not observed between mutant p53 and mdm-2, survivin and mdm-2, respectively.

Conclusion: It was observed that; age, T and N stage, histologic grade, positive surgical margins, perineural invasion, recurrence, development of metastasis, localisation of the tumor, mutant p53 and expression of survivin were effective on prognosis of mucoepidermoid carcinomas.

Key Words: mucoepidermoid carcinoma, prognosis, p53, mdm-2, survivin.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tükürük bezi kanserleri nadir görülen tümörlerdir. Dünyada yıllık 100.000 kişide 0,4 ile 0,65 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Tükürük bezi kanserleri tüm baş-boyun kanserlerinin % 6'sını, tüm vücut malignitelerinin % 0,3'nü oluşturmaktadır. Bu kanserlerin büyük kısmı parotis bezinde ortaya çıkar (% 80). Dünya sağlık örgütünün en son sınıflamasına göre (2005) tükürük bezi kanserleri 23 çeşittir. En sık görülen tükürük bezi kanseri mukoepidermoid karsinom (MEK) olup tüm tükürük bezi kanserlerinin % 30-35'ini oluşturur. TNM evresi, yaş, histolojik grade, uygulanan tedavi şekli günümüz için kabul gören prognostik faktörlerdir. Bu kanserlerin primer tedavisinde cerrahi ve adjuvan radyoterapi (ileri evre, risk faktörleri taşıyan hastalar) kullanılmaktadır. Günümüz bilgiler ışığında kemoterapinin sağkalımı uzattığı veya iyileştirdiği hakkında herhangi bir kanıt yoktur. Aynı durum moleküler hedefli tedavi için de geçerlidir. Daha önce çalışılmış birçok belirteç rağmen sadece KI67 proliferatif indeksi çokça kabul görmüş histopatolojik bir prognostik belirteç olarak bulunmuştur.

Bu çalışmaya 2002 ve 2010 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında mukoepidermoid karsinom (MEK) tanısıyla takip edilen 39 hasta dahil edildi. Hastalar yaş, cinsiyet, TNM sınıflaması, tümörün lokalizasyonu, histolojik grade, cerrahi sınır, perinöral invazyon, nüks, metastaz gelişimi gibi prognostik faktörler açısından değerlendirildi. Bu hastalara uygulanan tedavi yöntemleri ve sağkalım süreleri incelendi. İmmunohistokimyasal yöntemle mutant p53, mdm-2 ve survivin ekspresyonu incelendi. Prognostik faktörlerin ve immünohistokimyasal yöntemle boyanan belirteçlerinin yaşam süresi ve hastalıksız sağkalım sürelerine olan etkisine bakıldı. Bunlara ek olarak Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında pleomorfik adenom tanısıyla opere edilen 39 hastada mutant p53, mdm-2 ve survivin ekspresyonu değerlendirildi. Mukoepidermoid karsinom ve pleomorfik adenom tanılı arasındaki mutant p53, mdm-2, survivin ekspresyonu karşılaştırıldı. Ayrıca mutant p53, mdm-2 ve survivinin koekspresyonu ve birbiriyle olan korelasyonu incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

Tükürük bezleri iki ana grupta incelenir. Majör grupta parotis ve submandibüler bezler yer alır. Minör grupta ise sublingual bezler ve ağız boşluğu, burun, sinüsler, farenks, larenks, trakea ve bronş mukozasında bulunan sayıları 400-600 arasında değişen minör bezler bulunur. Sublingual bezler bazı sınıflamalarda majör bez olarak değerlendirilirler. Bütün bu bezler salgılama özelliklerine bağlı olarak seröz, müköz yada sero-müköz salgı üretirler. Bu salgılama sağlıklı bir erişkinde günlük 1000-1500 cc kadardır. Parotis bezi salgı içeriği bakımından pür seröz olup diğerleri serö-müköz salgı üretirler.

Tükürük bezlerinin salgı fonksiyonları kişilerin psişik ve fizik durumları ile birlikte otonom sinir sistemi tarafından yönetilir. Oral kavitedeki fiziki uyaranlarla, koku alma ve görme duyularının ortak çalışması sonucu, merkezlerin psişik uyarımı afferent yollarla medulladaki superior ve inferior salivatör nükleuslara aktarmaları sonucunda salgılama gerçekleşir.

2.1. Embriyoloji

Tükürük bezleri oral kavile epitelinin gelişimi ile ortaya çıkarlar. Majör bezler ve ön tonsiller plikanın önünde yer alan minör bezler ektodermden diğer bezler ise endodermden gelişirler.

Parotis bezleri erken embriyolojik dönem organlarıdır. Bez taslağını intrauterin 4. haftada görmek olanaklıdır. Bez 4-8. haftalar arasında taslak, farklılaşma ve gelişme devrelerini geçirerek gelişir. Submandibüler bez 6. sublingual bez 8. intrauterin haftada gelişir.

Gelişme bozuklukları özellikle parotis bezinde son gelişme devresindeki enkapsülasyon dönemine rastlar. İntraglandüler lenfadenopatiler bu devrenin oluşumları olarak değerlendirilir.

2.2. Anatomi

2.2.1. Parotis

En büyük tükürük bezidir. Erişkinde 15-40 gr ağırlığında olan ve normalde palpe edilemeyen bu bez yüzeyel bölümünde bez parankimine sıkıca yapışık bir kapsül ile

çevrilidir. Kapsül derin servikal fasyadan köken alır. İyi sınırlı bu fasyadan köken alan fibröz septalar bez parankimini küçük kompartmanlara böler. Bu yapışma cerrahi açıdan önemlidir. Bez ile fasya arasında cerrahi bir boşluk olmaz ve apselerinde fluktuasyon alınmaz. Yine bu fasyanın kalın bir kısmı ligamentum stilomandibularisi oluşturarak parotisi submandibüler bezden ayırır.

Parotis bezinin komşulukları: Mandibulanın inen kolunun arkası bezin ön sınırını, zigoma seviyesi üst sınırını, angulus mandibula alt sınırını yapar. Arkada dış kulak yolu kanalının kenarını takip eder ve altta mastoid apeksine doğru bir kuyruk gönderir. Medial kısımda ise derinde faringeal duvara kadar uzanır. Burası çiğneme ve mastikatör kas grupları arasında yerleşmiş bir bölgedir. Derinde internal karotid arter ve internal juguler ven ile kısa bir komşuluk yapar. Parotis bezi içinden ise Arter(A) Carotis Eksterna, Vena(V) Jugularis Eksterna, Nervus Fasiyalis ve Nervus(N.) Aurikulotemporalis geçer.

Anatomistlerce kabul görmeyen bir tanımlama da bez yüzeysel ve derin lob olarak belirlenir. Bu gerçek bir bölünme olmayıp içinden fasiyal sinirin geçtiği bir istmustan sözedilir. Bu cerrahi kolaylık sağlayan bir bölünmedir.⁽¹⁾

Parotisin komşulukları cerrahi açıdan olduğu kadar fizyolojik açıdan da önemlidir. Bunlar:

2.1.1.1. N. Aurikularis Magnus

İkinci ve 3. servikal sinirlerden köken alan bu sinir parotis bölgesi cildinin, fasyasının ve aurikula alt yarımının duysal siniridir. Parotidektomilerde sıklıkla kesilir ve bu bölgede hipoestezinin oluşumuna yol açar. Ancak fasiyal sinir ile boyut benzerliği nedeniyle fasiyal sinir grefti olarak kullanılır.

2.1.1.2. N. Aurikulotemporalis

N. Trigeminiun mandibuler dalından köken alır. Aurikulanın üst yarısı ile saçlı derinin duysal innervasyonu sağlar. Sinir bezin derin bölümünün üst lateralinde bezle komşuluk yapar. Sinir beze parasempatik sekretomotor lifler taşır. Bu arada sinirin fasiyal sinir üst dalları ile anastomoz yaptığı ve bunun da " *Frey sendromu*" na yol açtığı düşünülür. Bu olayda sinirin kesilen sekretomotor lif uçlarının ciltteki ter bezlerini innerve eden sinirlerin uçları ile reinervasyonu suçlanır.

2.1.1.3. N. Fasiyalis

Anatomik olarak olmasa da düzlem olarak bezi yüzeyel ve derin loblara böler. Foramen stilomastoideumdan çıkan (ekstratemporal bölüm) sinir, timpanomastoid fissürden 6-7 milimetre (mm) derinde, dış kulak yolu (DKY) kemik duvarın 4-5 mm altında seyredip arka yüzden beze girer. Bir süre sonra bifurkasyon yapar ve temporofasiyal ile servikofasiyal olarak iki ana dala ayrılır. Daha sonra “*pes anserinus*” adını alacak olan terminal dallara bölünürler. Bu dallar:

- Temporal dal
- Zigomatik dal
- Bukkal dal
- Marjinal mandibüler dal

• Servikal dal olarak sıralanır. Bu terminal dallar arasında filamentöz bağlantılar vardır. Ancak daha çok üst dallar arasında yeralan bu dallanmalar ve bağlantılar parotis cerrahisinde üst ve alt terminal kesilerinin önemini anlatır. Sonraları üstte anastomozlar gelişirken bu olay altta pek görülmez.

Parotis cerrahisinin en önemli anatomik oluşumdur. Anatomik varyasyonlar ve cerrahi dikkatsizlik sıklıkla bu sinirin yaralanmasına yol açar.

2.1.1.4. A. Karotis Eksterna

Beze arka iç yüzden girer. Kollum mandibula hizasında dallara ayrılır, Total veya radikal parotidektomi sırasında önemli hemoraji nedeni olabilir.

2.1.1.5. V. Jugularis Eksterna

Bezin alt kısmında bulunur. Fasiyal sinir dalları arasında seyrederek cerrahi problem yaratırlar.

Parotis bezinin kanalı "*Stenon*" kanalıdır. Bu kanal tragustan komissura labioruma kadar uzanan bir doğrultuda ilerler bussinatör kası deler ve üst 2. molar diş bukkal yüzü hizasında ağız boşluğuna açılır.

Bezin arteriyel kanlanması a. karotis eksterna yolu ile olur ve bezin arka iç yüzündedir. Venöz drenaj ise temporal süperfisiyal ve maksiller venin birleşmesinden oluşan posterior fasiyal veya retromandibüler ven ile olur.

Parotisin lenfatik drenajı yüzeyel ve derin lenf nodlarına olur. Yüzeyel olanlar

hemen yüzeyel fasyanın altındadır ve lakrimal bez, göz kapakları, yanaklar, burun kökü, frontotemporal saçlı deri, dış kulak yolu ve aurikulanın lenfatik drenajını, derin nodlar intraglandüler nodlardır ve DKY, orta kulak, yumuşak damak ve nazal kavite arka bölümünün drenajını sağlar.

2.2.2. Submandibüler Bez

Ağız tabanının altında, mandibula korpusunun altında ve derininde, submandibuler üçgende yer alan bezlerdir. Bu üçgen mandibula korpusu ile digastrik kasın iki karnı arasındadır. Bezlerin ağırlığı 7-12 gram arasındadır. Bezin alt yüzü platisma ile komşudur. Dış yüz fovea submandibularistedir. İç yüz ise stilohiyoid, hiyoglossus, mylohiyoid kaslar ve digastrik kasın arka kenarı ile komşudur. Arka yüzde de arter ve nervus lingualis bulunur. Fasiyal arter her ne kadar bezin içine gömülmüşse de diseksiyon sırasında kolaylıkla ayırılır,

Submandibüler bezin kanalı "*Warthon*" kanalıdır. Kanal derinde, lingual ve hipoglossal sinirler arasından çıkarak öne ve yukarıya seyreder. Yaklaşık 5 cm yol katederek dil frenulumun yanında ağız boşluğuna açılır.

Bezin arteriyel beslenmesi a. fasiyalis ve a. submentalis ile olurken venöz drenajı v. fasiyalis ve v. submentalis ile olur.

Submandibuler bezin lenfatikleri prevasküler ve postvasküler olarak yerleşir ve oral kavitenin lenf drenajını sağlarlar.

Submandibüler bez de parotis gibi servikal fasya kökenli fibröz bir kapsülle çevrilidir. Ancak kapsül bez dokusuna sıkı sıkıya yapışmamıştır. Bu özellik bez dokusunun intrakapsüler çıkarımında kolaylık sağlar. Uzun süreli enfeksiyonlar ise kapsülün dokuya yapışmasını sağlayarak bu tip rezeksiyonları zorlaştırır.

2.2.3. Sublingual Bez

En büyük minör bezdir. Dil frenilumunun hemen yanında mylohiyoid kas üzerinde ve mukozanın hemen üzerindedir. Kapsülsüz olup 3-4 gram ağırlığındadır. "*Rivinius*" kanalları adı verilen 10-20 tane olan ve sublingual plika boyunca ağız tabanına ayrı ayrı açılan kanalları vardır.

Sublingual bez a. sublingualis ve a. submentalis ile kanlanır.

2.2.4. Minör Bezler

Sert ve yumuşak damak, uvula, tonsil üst kutbu, burun, sinüsler, farenks, larenks, trakea, bronş mukozasında sayıları yaklaşık 400-600'ü bulan bezlerdir. Varlıkları ancak anestezi sırasında kolinerjik ilaç verilmesi ile oluşan sekresyon görülerek anlaşılır.

2.3. Histoloji

Tükürük bezlerinin iki ana üniti vardır. Bunlar duktal ve asiner ünitlerdir. Tükürük yapımı asinilerde olur. Tükürük duktal sistemde su ve elektrolitle karışır ve strial duktuslar aktif sıvı salınımı sağlarken sıvı transportu interlobüler duktuslarda olur. Seröz salgı asinileri amilaz, müköz salgı asinileri sialomüsin içerirler.

Parotisin salgısı seröz, submandibuler bezin salgısı seromüköz, minör bezlerin salgısı müköz olarak kabul edilir.

Asinilerin çevresinde miyoepitelyel hücreler bulunur. Asiniler ile duktuslar arasında ise interstisiyel bağ dokusu gözlenir ve içerdiği vasküler doku ile immün sistem bağlantısı oluşur, örneğin sekretuar IgA salgılanımı ve taşınımı.

Histolojik yapı, fizyolojik temelleri ortaya koyduğu gibi oluşacak neoplazilerin tipini de belirler.

2.4. Tükürüğün Oluşumu ve Tükürük Bezlerinin Fizyolojisi

Tükürük bezlerinin sekretuar faaliyetleri kişilerin psişik ve fizik kondisyonları ile birlikte otonom sinir sistemi tarafından yönetilir. Oral kavitedeki fiziki uyarılarla, koku alma ve görme duyularının birlikte çalışması sonucu merkezlerin psişik uyarımı afferent yollarla medulladaki süperior ve anterior salivatör nukleuslara aktarmaları sonucunda salgılama gerçekleşir. Diğer bir deyimle, sekresyon için gerekli impulslar serebral merkezden kalkarak asinüsler sempatik ve parasempatik yollarla iletilir.

Tükürük, üç çift temel tükürük bezinin ve çok sayıda minör tükürük bezinin sekresyonudur. Bu sekresyon otonom sinir sistemi yardımıyla fiziksel ve psişik uyarımla kontrol edilir. Oral kaviteden fiziki ve tat; koku; görme merkezlerinden psişik uyarı afferent yollarla medulladaki süperior ve inferior salivatör nukleus'a gelir.

2.4.1. Afferent İmpulslar

Dil mukozasının V. ve IX. kraniyal sinirlerle ve bukkal mukozanın V. kraniyal sinirle stimulasyonu sonucu doğar. Bu impulslar ayrıca midedeki sensitif vagal uçların iritan maddelerle uyarılması ve yiyecekleri görme, tatma ve koklama gibi özel duyu sinirlerinin uyarılmasından da doğar.

2.4.2. Efferent impulslar

Otonom sinir sistemi lifleri tarafından taşınırlar. Tükürük bezlerinin innervasyonu şu şekildedir.

2.4.2.1. Parasempatik Sinir Sistemi

1. Süperior salivator nukleustan gelen lifler VII. kraniyal sinirin korda timpani dalı ile taşınırlar ve V. kraniyal sinirin lingual dalı ile birleşirler. Daha sonra ganglion submandibulareden geçerler ve submandibüler ve sublingual bezlere giderler.

2. İnferior salivator nukleustan gelen lifler önce ganglion otikum'a uğrar daha sonra postganglionik lifler aurikülotemporal sinir (5. sinirin 3. dalı) ile parotis bezine girerler.

2.4.2.2. Sempatik Sinir Sistemi

Sempatik lifler üst 3. torasik spinal kord segmentinin ön köklerini terkeder ve servikal sempatik zincirde yukarı doğru giderek sinaps yaptıkları süperior servikal gangliyon'a gelir. Postgangliyonik lifler karotid pleksus yolu ile parotise gelir, Submandibüler bezin sempatikleri de aynı yolla beze karotid pleksustan arterleri takip ederek gelir.

Sekresyonun kontrolü karışıktır. Sempatik ve parasempatik uyarı asiner hücreleri farklı olarak uyardığı gibi, alfa ve beta adrenerjik liflerde de farklı etkiler olur. Otonomik uyarı duktal hücreleri etkileyerek elektrolitlerin aktif transportunda rol oynar. Vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon da sekonder olarak asiner ve duktal aktiviteyi değiştirir, Denervasyon sonrası refleks tükürük salınımı durur hatta bez atrofiye olur ancak bez adrenalin ve asetil koline daha hassas hale gelir.^(2,3)

2.4.3. Tükürük Salınımı

Tükürük bezinde salgılama üniti asiniler, interkalar duktuslar ve strialı duktuslardır. Asiner hücreler ortada bir lümen çevresinde dizilmişlerdir. Aralarında ise miyoepitelyal hücreler vardır. Periferde bazal membran yerleşmiştir.

Asinilerde yer alan seröz hücreler nötral karbonhidrat içeren akışkan sekresyon, müköz hücreler mukopolisakkarit içeren viskoz sekresyon salgımlarken serömüköz bezler her ikisini birden salgılar.

Asiner hücrelerdeki Golgi cisimciği karbonhidrat sentezinin yapım yeridir. Protein endoplazmik retikulumda ribozomlarla sentez edildikten sonra golgi cisimciğine geçer.

Tükürük salınımı çok büyük değişiklik gösterir. Uykuda hemen hiç salgılanmaz, sabah erken saatlerde az olan tükürük salgısı, öğleden sonra artar. Ancak kimyasal uyarım ile (dile % 2'lik asetik asit sürülmesi gibi) dakikada 4 mililitreye kadar artabilir. Günlük tükürük üretimi kişiden kişiye değişmekle beraber ortalama 1440 mililitredir.

Tüm tükürük miktarının % 90'ı parotis ve submandibüler bezlerden eşit miktarlarda salgılanır. Bu nedenle bezlerden birinin hatta ikisinin cerrahi eksizyonu herhangi bir sorun çıkarmadığı halde bas-boyun bölgesinin radyoterapisi veya *Sicca sendromu* gibi tümünün etkilendiği durumlarda hastaların yutma ve çiğnemeleri güçleşir. Ağız kuruluğu ise salgıyı artırıcı etki yapmaz.

Tükürük; yapı olarak düşük ve yüksek molekül ağırlıklı çeşitli maddelerin suda erimiş bir bileşimidir. pH'sı 6.5 dolayındadır. İçeriğinde Na, K, Ca, klorid, bikarbonat, üre, ürik asid, proteinler, lizozimler, IgA ve amilaz belirli oranlarda bulunur. Bu oranlar parotiste ve diğer tükürük bezleri salgılarında farklı değerlerde bulunurlar. Kalsiyum ve bikarbonat konsantrasyonları organizmanın plazma konsantrasyonuna bağlıdır. Üre ve ürik asit konsantrasyonu ise kan düzeyi ile ilişkilidir. Bu özellikten yararlanılarak hemodiyalizin etkinliği parotis salgısı ile takip edilebilir. Tükürük salgısındaki proteinler alfa-amilaz gibi digestif enzim içermektedir. Bunlardan başka tükürüğün viskozitesini sağlayan birçok glikoprotein de tükürüğün içeriğindedir. Yine tükürükte varlığını bildiğimiz albümin ve immün globülinler konsantrasyon farklılığına bağlı olarak serumdan tükürüğe diffüze olmaktadır.^(2,3,4)

Tükürüğün içeriğindeki maddelerden birçoğunun spesifik fonksiyonları bilinmektedir. Tükürük hem varlığı hem de içeriği ile çeşitli fiziksel ve biyokimyasal

olaylara katılarak değişken birçok fizyolojik fonksiyonların oluşumuna katkıda bulunur. Bu fonksiyonların yerine getirilmesinde tükürük akım hızındaki artma ve azalmaların da önemli katkıları vardır.

Tükürük salgısının % 70 kadarı submandibuler bezlerden % 25 kadarı parotisten. % 7'si minör tükürük bezlerinden ve % 3'ü de sublingual bezden salgılanır. İki taraflı submandibüler bezler alınırsa ağız kuruluğu görülürse de iki taraflı parotis bezinin yokluğu durumunda tükürük salgısı hissedilir oranda azalmaz

2.4.4. Tükürüğün Fonksiyonları

Tükürüğün ağızdan alınan yiyeceklerin sindirilmesi, oral kavite ve dental yapıların korunması, oral kavitedeki bakterilerin kontrolü ve immün sisteme destek olmak gibi ana fonksiyonlar vardır.

Pityalin yada alfa diyastaz olarak bilinen amilazın etkisiyle oral enzimatik sindirim başlar.

Oluşturduğu mukus tabakası ile ağız mukozasını irritasyonlardan korur.

İçeriğindeki glikoproteinler ve polisakkaritlerin yağlama ve kayganlaştırma özellikleri ile dil, diş ve oral mukozanın korunmasını sağladığı gibi konuşma ve yutmaya da katkı sağlar.

Salya akımı ile yabancı partiküller ve mikroorganizmaların yutulumunu hızlandırır.

İçeriğindeki kalsiyum ve fosfatlar ile dişlerin korunmasını ve dayanıklılığının arttırılmasını sağlar.

İçeriğindeki IgA nedeniyle antiviral ve antibakteriyel etki göstererek bakteri aglutinasyonunu kolaylaştırır ve fagositoza yardım eder,

İçerdiği laktoferrin vücut sıvılarında iyon bağlayan bir proteindir. Bakterilerdeki demiri bağlayarak bakteriyel büyümeyi engeller.

Tüm majör bezlerin salgılarında bulunan lizozimler muramidaz aktiviteye sahiptir. Bu nedenle bakteri duvarındaki muramik asit içeren glikoproteinleri eriterek bakteri hücre duvarını tahriple bakterileri yok eder.⁽⁴⁾

2.5. Tükürük Bezi Tümörlerinin Sınıflandırılması

Tükürük bezi tümörlerinin çoğunun benzer hücre kökenlerinden kaynaklanmasından dolayı bu tümörlerin sınıflandırılması oldukça zordur. Aynı adla tanımlanan tümörlerde bile biyolojik davranış farklılıkları gözlenebilmektedir. Bu nedenle tükürük bezi neoplazmalarının tüm araştırma merkezleri ve araştırmacılar tarafından kabul edilen çok yönlü bir sınıflandırması yapılamamıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün ilk tükürük bezi tümörleri histolojik sınıflandırması 1972 yılında yayınlanmıştır. Daha sonra 1992'de yayınlanan ikinci ve 2005'te yayınlanan üçüncü baskılarla giderek daha kapsamlı ve detaylı hale gelmiştir.⁽⁵⁾

Tükürük Bezi Tümörleri Histolojik Sınıflandırması (DSÖ 2005)

1. Benign Epitelyal Tümörler

- 1.1. Pleomorfik adenom (Benign mikst tümör)
- 1.2. Myoepitelyoma (Myoepityal adenom)
- 1.3. Bazal hücreli adenom
- 1.4. Warthin tümörü
- 1.5. Onkositoma
- 1.6. Kanaliküler adenom
- 1.7. Sebaceöz adenom
- 1.8. Lenfadenom
 - 1.8.1. Sebaceöz
 - 1.8.2. Non-sebaceöz
- 1.9. Duktal papillom
 - 1.9.1. İnverted duktal papillom
 - 1.9.2. İntraduktal papillom
 - 1.9.3. Sialadenoma papilliferum
- 1.10. Kistadenom

2. Malign Epitelyal Tümörler

- 2.1. Asinik hücreli karsinom
- 2.2. Mukepidermoid karsinom
- 2.3. Adenoid kistik karsinom
- 2.4. Polimorfoz düşük evreli adenokarsinom
- 2.5. Epitelyal-myoepitelyal karsinom

- 2.6. Berrak hücreli karsinom
- 2.7. Sebaceöz karsinom
- 2.8. Sebaceöz lenfadenokarsinom
- 2.9. Kistadenokarsinom
- 2.10. Düşük grade kribriiform kistadenokarsinom
- 2.11. Müsinöz adenokarsinom
- 2.12. Onkositik karsinom
- 2.13. Duktal karsinom
- 2.14. Adenokarsinom, başka türlü sınıflandırılmayan
- 2.15. Miyoepitelyal karsinom
- 2.16. Karsinoma ex pleomorfik adenom
- 2.17. Karsinosarkom
- 2.18. Metastaz yapan pleomorfik adenom
- 2.19. Skuamöz hücreli karsinom
- 2.20. Küçük hücreli karsinom
- 2.21. Büyük hücreli karsinom
- 2.22. Lemfoepitelyal karsinom
- 2.23. Sialoblastom
- 3. Yumuşak Doku Tümörleri
 - 3.1. Hemanjiyom
- 4. Hematolenfoid Tümörler
 - 4.1. Hodgkin Lenfoma
 - 4.2. Diffüz büyük B-hücreli lenfoma
 - 4.3. Ekstranodal marjinal zone B-hücreli lenfoma
- 5. Sekonder Tümörler

2.5.1. Tükürük Bezi Tümörlerinde Evreleme

American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) majör tükürük bezi maligniteleri ile ilgili tümör çapını, lokal tutulumu, lenf nodu tutulumunu ve uzak metastaz varlığını temel alan bir evreleme sistemi önermişlerdir.⁽⁶⁾

Majör Tükürük Bezi Malignitelerinin 2010 AJCC Evrelemesi

T: Primer tümör

Tx: Primer tümör tanımlanamıyor

T0: Primer tümöre ait bulgu yok

T1: Tümörün en büyük çapı 2 cm veya daha küçük, ekstraparankimal yayılım yok

T2: Tümörün en büyük çapı 2 cm'den büyük, 4 cm'den küçük, ekstraparankimal yayılım yok

T3: Tümörün en büyük çapı 4 cm'den büyük ve/veya ekstraparankimal yayılım mevcut

T4a: Cilt, mandibula, dış kulak yolu kanalı ve/veya fasiyal sinir tutulumu mevcut

T4b: Kafa tabanı ve/veya pterigoid kemik invazyonu ve/veya karotid arter tutulumu mevcuttur

N: Bölgesel lenf nodları

Nx: Bölgesel lenf nodları metastazı tanımlanamıyor

N0: Bölgesel lenf nodlarına metastaz yoktur

N1: İpsilateral 3 cm veya daha küçük tek lenf nodunda metastaz

N2a: İpsilateral 3-6 cm büyüklükte tek lenf nodunda metastaz

N2b: İpsilateral 6 cm'den küçük multipl lenf nodlarında metastaz

N2c: Bilateral veya kontrilateral 6 cm'den küçük lenf nodlarında metastaz

N3: 6 cm'den büyük lenf nodunda metastaz

M: Uzak metastaz

Mx: Uzak metastaz tanımlanamıyor

M0: Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz mevcut

Tablo 1. Majör Tükürük Bezi Malignitelerinin 2010 AJCC Evre Gruplaması

Evre	Primer Tümör	Bölgesel Lenf Nodları	Uzak Metastaz
EVRE I	T1	N0	M0
EVRE II	T2	N0	M0
EVRE III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
EVRE IVA	T4A	N0	M0
	T4A	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4A	N2	M0
EVRE IVB	T4B	Herhangi N	M0
	Herhangi T	N3	M0
EVRE IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.5.2. Parotis Bezi Benign Tümörleri

2.5.2.1. Pleomorfik Adenom (Benign Mikst Tümör)

Parotis bezinde en sık görülen benign tümördür.⁽⁷⁾ İçeriğindeki epitelyum ve bağ dokusu komponentlerinin miktarının değişmesiyle oluşan morfolojik çeşitlilik nedeniyle tümörü tarif etmek için “pleomorfik” tabiri kullanılmaktadır. Ayrıca epitelyal ve mezenkimal doku elemanlarını birlikte bulundurmasından dolayı “benign mikst tümör” olarak da adlandırılmıştır. Parotis tümörlerinin % 65’ini pleomorfik adenom oluşturmaktadır. Pleomorfik adenomların ise % 80’i parotis yerleşimlidir. Parotis lokalizasyonlu pleomorfik adenomların % 80-90’ı yüzeyel lobta, % 10-20’si ise fasiyal sinirin medialinde, derin lobta yer almaktadırlar. Pleomorfik adenom sıklıkla tek taraflıdır, bilateral parotis bezinin tutulması çok nadirdir. En sık 20-50 yaş arasında görülmekte ve kadınlarda daha sık karşılaşılmaktadır. Bununla birlikte çocuklarda ve yaşlılarda da görülebilmektedir.⁽⁸⁾ Pleomorfik adenomlar genellikle yavaş büyüyen, ağrısız solid kitlelerdir. Bu tümörler cerrahi olarak çıkarıldıklarında ortalama büyüklükleri 2-6 cm arasındadır. Tümör kitlesi oldukça sert olup iyi sınırlıdır. Histolojik olarak ince bir kapsülle çevrilidirler. Bu kapsülde yer yer “psödopod”adı verilen ince flamanlar şeklinde uzantılar mevcuttur. Sadece tümör enükleasyonu prosedürü uygulanan vakalarda % 20-45 civarında rekürrens oranı bildirilmiştir. Bu nedenle enükleasyonun, pleomorfik adenom tedavisinde yeri yoktur.⁽⁹⁾ Psödopodlar nedeniyle oluşabilecek rekürrensi engellemek için cerrahi eksizyonun bir miktar normal dokuyu

da içerecek şekilde yapılması önerilmektedir.⁽¹⁰⁾ Parotis pleomorfik adenomlarında tedavi, yeterli doku sınırı ile fasiyal siniri koruyarak tümörün çıkarılmasıdır. Tümörün yerleşimine göre süperfisyel veya total parotidektomi uygulanmaktadır. Pleomorfik adenomlarda malign transformasyon, olguların % 3-4'ünde görülebilen nadir bir durumdur.

Sıklıkla uzun süreli tümörlerde veya rekürrens durumlarında görülen bu malign tümör “karsinoma ex- pleomorfik adenom” olarak adlandırılmıştır.^(11,12) Malign transformasyon riskinin 5 yıldan kısa süreli tümörler için % 1.6 ve 15 yıldan uzun süreli tümörler için ise % 9,4 olduğu bildirilmiştir.⁽¹³⁾

2.5.2.2. Warthin Tümörü (Papiller Kistadenoma Lenfomatozum)

Parotis bezinin ikinci en sık görülen benign tümörü olan Warthin tümörü, tüm parotis tümörlerinin % 6-10'unu oluşturmaktadır⁽¹⁴⁾. Papiller kistadenoma lenfomatozum olarak da adlandırılmıştır. Benign bir tümördür. Cinsiyet olarak erkek predominans göstermekte ve en çok 6. ve 7. dekadlarda görülmektedir⁽¹⁵⁾. Vakaların % 10'unda bilateral olabilmekte ve her iki tarafta da aynı zamanda ortaya çıkabilmektedir. Sigara kullananlarda daha sık görülmektedir⁽¹⁶⁾. Patolojik incelemede warthin tümörü genellikle düzgün veya lobule yüzeyi olan, kapsüllü, yuvarlak veya oval bir kitle olarak izlenmektedir. Kesitlerde içi kahverengi mukoid sıvı içeren papiller kistler görülebilir. Beyaz lenfoid dokuları gri ve solid bir doku çevrelemektedir. Kistik boşluklara uzanan eozinofilik epitelyum papillaları ve lenfoid matriks görünümü bu tümörün karakteristik histolojik özelliğidir⁽¹⁷⁾. Teknesyum perteknetat kullanılarak yapılan sintigrafi sıcak nodül olarak adlandırılan patognomik bulguyu vermektedir. Bu bulgu tümörün primer hücreleri olan onkositlerin teknesyum perteknetatı tutmalarıyla ortaya çıkmaktadır. Warthin tümörünün tedavisi cerrahidir. Tam olarak çıkarılamazsa rekürrens görülebilir, bu yüzden tümör normal tükürük dokusu ile birlikte blok halinde çıkarılmalıdır.

2.5.2.3. Miyoepitelyoma

Miyoepitelyal hücrelerden gelişen tümörlerdir. İyi sınırlı, düzgün yüzeyli kitlelerdir. Ağrısız, yavaş büyüyen kitle ile ortaya çıktığından pleomorfik adenomla karışabilmektedir. Görülme sıklığı açısından cinsiyetler arasında fark yoktur. Lokal

agresif olabileceğine dair bilgiler olsa da tümörlerin çoğunluğu benign seyretmektedir. Tedavi cerrahi eksizyondur.

2.5.2.4. Bazal Hücreli Adenom

Bazal hücreli adenomlar, intralobüler duktusların bazal hücrelerinin benign bir proliferasyonudur. Sert kıvamlı, yuvarlak, lobule kitleler olup, iyi sınırlı bir kapsülle çevrelenmişlerdir.⁽¹⁸⁾ Kesit yüzeyleri, gri kahverengi, homojendir. Histolojik olarak intakt bazal membranın görülmesi, pleomorfik adenomdan ayırt edilmesinde önemlidir. Solid, trabeküler, membranöz ve tübüler olmak üzere dört histolojik patern izlenebilmektedir.⁽¹⁹⁾ Bazal hücreli adenom, adenoid kistik karsinomun solid tipiyle karıştırılabilmektedir. Çevre dokulara invazyonun ve perinöral invazyonun olmaması, vasküler stroma ve bazaloid hücrelerinin dış tabakasının periferik doğru palizad yapı oluşturmasıyla adenoid kistik karsinomdan ayırt edilmektedir. Bazal hücreli adenomun tedavisi cerrahi eksizyondur.

2.5.2.5. Onkositom

Seyrek görülen benign tümörler olan onkositomlar, onkosit olarak adlandırılan asidofilik hücrelerden gelişmektedirler.⁽²⁰⁾ Bu nedenle “*oksifilik adenom*” adı da verilmektedir. Sıklıkla ağrısız ve yavaş büyüyen kitleyle ortaya çıkan onkositom, Warthin tümörüne benzer şekilde teknesyum perteknetat kullanılarak yapılan sintigrafide tutulum göstermektedir. Warthin tümörü için tipik olan yaygın lenfoid komponente onkositonda rastlanmamaktadır. Onkositomlar bilateral ve multinodüler olabilmektedirler. Düzgün sınırlı ve kapsüllü kitlelerdir. Lokal invaziv büyüme paterni göstermektedirler. Sıklıkla 50 yaş üzerindeki hastalarda görülmektedirler. Onkositonda tedavi cerrahi eksizyondur.

2.5.2.6. Sebase Adenom

Seyrek görülen, benign, kapsüllü bir tümördür. Makroskopik olarak çevre dokulardan iyi sınırlanmış, gri-beyaz veya sarımsak renktedir. Kistik yapılar içerebilmektedir. Tedavisi cerrahidir.

2.5.2.7. Duktal Papillomlar

Tükürük bezi papillomları çok nadirdir. Histopatolojik olarak sialadenoma papiliferum, inverted duktal papillom, inverted duktal papillom olmak üzere üç tipi vardır.

2.5.3. Parotis Bezi Malign Tümörleri

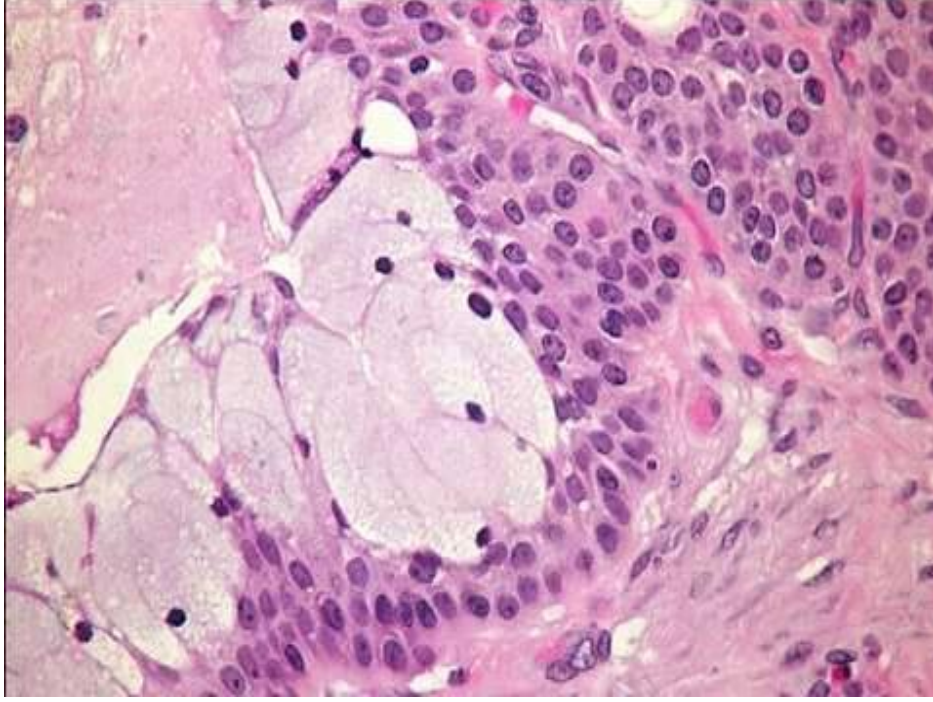
2.5.3.1. Mukoepidermoid Karsinom

Mukoepidermoid karsinom, kolumnar, şeffaf hücre ve onkositoid özelliklere sahip müköz, ara ve epidermoid hücrelerle karakterize malign glandüler epitelyal bir neoplazmdır. Mukoepidermoid karsinom, çocuk ve erişkinlerde en sık görülen primer malign tükürük bezi tümörüdür.⁽²¹⁾ Erken çocukluk ve geriatric yaşlarda daha az sıklıkta olmak üzere her yaşta görülebilmektedir.⁽²²⁾

Tüm tükürük bezi tümörlerinin % 5'ini oluşturmaktadır. Olguların % 67'si parotis bezinde, % 33'ü minör tükürük bezlerinde yerleşim göstermektedir.^(22,23) Minör tükürük bezlerinin pleomorfik adenom ve adenoid kistik karsinomdan sonra en sık görülen tümörüdür (% 10). Oral bölgede ise en sık damak ve bukkal mukozada yerleşim göstermektedir. Erkeklerle oranla kadınlarda daha sık görülmekte (K/E:3/2) olup 5. dekatta pik yapmaktadır. Özellikle dil ve retromolar bölgede yerleşim gösterenler kadınlarda çok daha sık izlenmektedir. Damakta yerleşim gösteren olguların % 60'ı 40 yaşın altında, dilde yerleşim gösterenler ise daha ileri yaşlarda görülmektedir.⁽²⁴⁾ Nadiren parotis bezi içindeki veya çevresindeki lenf nodundan gelişim gösterebilir veya Warthin tümörü ile birliktelik gösterebilmektedir. Çoğu tümör fiks ve ağrısız şişlik ile semptom vermektedir. Özellikle sublingual yerleşim gösterenlerde, küçük çapa rağmen ağrı ilk semptom olabilir. Oral mukozada yüzeysel yerleşim gösterenler mavi-kırmızı renk değişikliğinden dolayı mukosel veya vasküler bir lezyonu taklit edebilmektedir. Olgularda ağrı, otore, parestezi, fasiyal sinir paralizi, disfaji ve trismus gibi semptomlar görülebilmektedir. Düşük dereceli tümörleri iyi sınırlıdır, karakteristik olarak yavaş büyüyen ağrısız kitle oluşturmazlar. Düşük dereceli tümörlerde fasiyal sinir tutulumu, yüksek dereceli tümörlerin aksine beklenen bir bulgu değildir. Yüksek dereceli tümörlerde ağrı, çevre dokuya invazyon, lenf noduna metastaz sık izlenmektedir. Makroskopik olarak genellikle irregüler konturlu tümörler olup 3-5 cm çapında, solid veya kistik alanlar içermektedir. Parotis bezinde yerleşim gösteren

tümörler hemen komşuluğundaki pre-aurikuler bölge ile submandibular bölgeye yayılım göstermektedir. Submandibular bezde yerleşim gösterenler, submandibular ve üst juguler lenfatik zincire yayılım göstermektedir. Damak lezyonları ise üst respiratuar bölge ve kafa tabanına uzanım göstermektedir. Dudak lezyonları submental lenf nodüllerine invazyon yapmaktadır. İntraoral tümörler ise submandibular, post aurikuler ve boyun level II'deki aksesuar lenf nodüllerine metastaz göstermekte olup level III, IV ve V' de tutabilmektedir. En sık akciğer, karaciğer, kemik ve beyine uzak metastaz yapmaktadırlar.

Histolojik olarak üç farklı hücre tipi izlenebilmektedir; solid paternde büyüme gösteren epidermoid hücreler, mukus üreten hücreler ve ara tipte hücreler. Bu hücre tiplerinin oranları ve kist formasyonları tümörden tümöre ve tümörün kendi içindeki farklı alanlarda da değişiklikler göstermektedir. Solid komponent içerenler genellikle multikistik tümörlerdir. Bazı tümörler düzgün sınırlara sahip olsa da parankimal invazyon genellikle mevcuttur. Kistik boşluklar muköz hücreler ile bazaloid veya ara hücrelerle daha az oranda da poligonal epidermoid hücrelerle döşelidir, ancak keratinizasyon nadirdir. Muköz hücreler, nukleusu perifere itilmiş, geniş, soluk sitoplazmalı hücrelerdir ve tipik olarak tümörün % 10'undan daha azını oluşturmaktadır. Sialomüsin içeriği musikarmin veya alsian mavisi ile izlenebilmektedir. Tümörde daha baskın olan hücre tipi ara tipte hücrelerdir. Bununla birlikte şeffaf veya kolumnar hücre tipi de baskın olabilir. Ayrıca mukoepidermoid karsinomlarda onkositik değişiklikler ve onkositik hücre popülasyonları da bildirilmiştir.⁽²⁵⁾ Tümörde inflamasyonla birlikte fokal skleroz veya mukus ekstrasvazasyonu yine sık görülen bir bulgudur. Mukoepidermoid karsinomun sklerozan varyantı da literatürde bildirilmiştir.⁽²⁶⁾ Düşük dereceli mukoepidermoid karsinomlarda iyi gelişmiş tek sıra mukus üreten kolumnar hücrelerle döşeli glandüler veya mikrokistik yapılar izlenebilmektedir. Orta dereceli tümörlerde genellikle epidermoid hücrelerden veya bazaloid tipte hücrelerden oluşmuş solid alanlar yanısıra kistik papiller yapılar izlenebilmektedir. Nükleol belirginliği, artmış mitoz görülebilmektedir. Yüksek dereceli tümörlerde ise perinöral invazyon, nekroz, mitoz, sellüler anaplazi izlenebilmektedir.



Şekil 1. Mukoepidermoid karsinomda müköz ve epidermoid hücrelerin bir arada görülmesi (HE x200)

Histolojik olarak bu tümörleri skorlamada geçmişte pekçok değişik sistemler kullanılmıştır ancak hiçbirisi kabul görmemiştir. Ancak son zamanlarda kabul görmüş ve beş histopatolojik kriter (kistik komponent <% 20, nöral invazyon, nekroz, 4 veya >4 mitoz/10BBA, anaplazi) içeren sisteme göre, tümörler düşük, orta ve yüksek dereceli olarak sınıflanabilmektedir.⁽²⁷⁾ (Tablo 2). Üç farklı hücre tipinin tümörde farklı oranlarda bulunmasının tümör derecesi üzerine etkisi yoktur.

Tablo 2. Mukoepidermoid Karsinomları Derecelendirmede Kullanılan Histopatolojik Özellikler, Puan Değerleri ve Skorları.

Histopatolojik Özellikler	Puan Değeri
Kistik komponent <% 20	2
Nöral invazyon	2
Nekroz	3
4 veya >4 mitoz/10BBA	3
Anaplazi	4
Tümör Derecesi	Puan Skoru
Düşük dereceli	0-4
Orta dereceli	5-6
Yüksek dereceli	7 ve >7

2.5.3.2. Adenoid Kistik Karsinom

Adenoid Kistik Karsinom, malign parotis bezi tümörlerinin % 10-15'ini oluşturmaktadır.⁽²⁸⁾ Minör tükürük bezleri ve submandibular bezlerde ise en sık görülen malignitedir. Tümör invazif özelliği nedeniyle çevre dokulara, perivasküler ve perinöral boşluklara dağılma eğilimindedir. Olguların % 50'sinden fazlasında perinöral, % 15'i kadarında perivasküler invazyon gözlenilmektedir. Adenoid kistik karsinom; kribriform, tübüler ve solid olmak üzere üç ayrı histolojik tipten oluşmakta, bununla birlikte aynı tümörde değişik histolojik yapılar birlikte bulunabilmektedir. Kribriform paternde bez yapısı vardır ve en iyi prognoza sahiptir. Solid patern daha epitelyal bir yapıya ve daha kötü prognoza sahiptir. Tübüler patern ise prognoz açısından bu iki patern arasında yer almaktadır.^(29,30) Parotis adenoid kistik karsinomlarında total parotidektomi ve boyun diseksiyonu ile postoperatif radyoterapi uygulanmaktadır.

2.5.3.3. Asinik Hücreli Karsinom

Asinik hücreli kanserler, tüm parotis bezi tümörlerinin % 3'ünü oluşturmaktadırlar. Bu tümörlerin % 90'ı parotis yerleşimlidir. Tükürük bezi seröz asiner hücrelerinden veya interkalar duktuslardaki rezerv hücrelerinden geliştikleri ileri sürülmüştür. Kadınlarda ve 50-60 yaş civarında daha sık görülmektedir. Bilateral tutulum görülebilmektedir.⁽³¹⁾ Yüksek rekürens oranı, lokal infiltrasyon ve metastaz özellikleri vardır. Histolojik olarak tümör iki grupta incelenmektedir. Bunlar iyi diferansiye hücrelerden oluşan düşük dereceli ve az diferansiye hücrelerden oluşan yüksek dereceli tümörlerdir. Düşük dereceli olanlarda süperfisyel veya total parotidektomi uygulanmaktadır. Yüksek gradeli olan tümörlerin tedavisinde ise total parotidektomi, boyun diseksiyonunun yanında gerekli görülürse postoperatif radyoterapi ve kemoterapi uygulanmaktadır.

2.5.3.4. Adenokarsinom

Adenokarsinomlar, tükürük bezi tümörlerinin % 1'inden azını, parotis malignitelerinin ise % 15'ini oluşturmaktadırlar. Elli yaş üstü kadınlarda daha sık görülmektedir. Parotis bezi lokalizasyonlu adenokarsinomlarla sıklıkla ağrılı, oldukça sert, kısmen hareketli, 2-8 cm çaplı kitleler olarak karşılaşılmaktadır. Bazı hastalarda

periferik fasiyal paraliziye yol açabilmektedirler. Agresif büyüyen tümörlerdir. Tedavilerinde cerrahi ile radyoterapi kombinasyonu uygulanmaktadır.

2.5.3.5. Malign Mikst Tümör (Karsinoma- ex Pleomorfik Adenoma)

Malign mikst tümörlerde, benign pleomorfik adenom dokusu ile malign tümör dokusu birlikte bulunmaktadır. Bu tümörlerin, benign pleomorfik adenomların malign transformasyonu ile oluştuğu veya benign pleomorfik adenomda var olan hücresel malignitenin gelişimi sonucunda mı ortaya çıktığı tartışmalı bir konudur. Parotis bezinde daha önceden mevcut kitlede ani büyüme, sertleşme, ağrısızken ağrı şikayetinin ortaya çıkması, fasiyal parezi veya paralizi gibi belirtilerle ortaya çıkmaktadır. Tedavisi cerrahidir. Total parotidektomi ve metastatik lenf nodları varsa radikal boyun diseksiyonu yapılmalıdır.

2.6. p53

Kanserler üzerine yapılan moleküler, biyolojik son çalışmalar tümör süpressör genlerin fonksiyon kaybının tümör oluşumunda önemli bir rol aldığını göstermiştir. En iyi bilinen tümör süpressör genlerinden biri p53'tür. p53, 17. kromozomun kısa kolu üzerinde yaklaşık 20 kb'lık bir alana yayılmış 11 ekzondan oluşan bir gen tarafından kodlanmaktadır.⁽³²⁾ p53 proteini DNA tamiri, hücre döngüsünün kontrolü, genomik kararlılığın sağlanması, kromozom ayrılmasının düzenlenmesi, gen ifadesinin düzenlenmesi, yaşlanma ve programlı hücre ölümü gibi birçok hücresel olayda rol almaktadır.⁽³³⁾ p53, bu işlevlerini ya transkripsiyon faktörü olarak ilgili genlerin transkripsiyonlarını düzenleyerek ya da diğer proteinler ile veya doğrudan DNA ile fiziksel olarak etkileşerek gerçekleştirmektedir.⁽³³⁾ p53'ü normal olan hücreler p53 immünreaktivitesi göstermezler ama mutant p53'lü hücreler çok yüksek miktarlarda p53 proteini sentezlerler ve bunlar immünohistokimyasal olarak belirlenir hale geçer. Mutant p53 birikimi şu ana kadar meme, akciğer, mide, kolon ve mesane kansinomlarında azalmış yaşam süresi ile ilişkisi gösterilmiştir.⁽³⁴⁾

2.7. mdm-2

Mdm-2 onkogeni ilk olarak 3T3DM hücre duvarının murine double minute kromozomundan amplifiye edilen genden klonlanmıştır.⁽³⁵⁾ Bu gen 489 aminoasitlik bir

polipeptit kodlar. Bu polipeptid üzerinde p53 bağlayıcı bölge, asidik bir bölge ve üç tane çinko bağladığı düşünülen bölge mevcuttur. NIH3T3 hücrelerinde mdm-2 geni overekspresyonu tümörojenik overekspresyonu artırdığı izlenmiştir. Bu durum mdm-2'nin bir onkogen olarak kabul edilmesini sağlamıştır. Mdm-2 geninin aktive olmuş ras onkogeniyle birlikte ratların embriyonel fibroblast hücrelerini ölümsüzleştirebildiği görülmüştür.⁽³⁶⁾ İnsan osteogenik sarkomlarının % 40-60'ı ve yumuşak doku sarkomlarını % 30'unda bu genin artmış ekspresyonu gözlenmiştir.^(35,36)

Mdm-2'nin önemli bir görevi de p53 tümör süpressör proteinine bağlanıp bunun bir transkripsiyon faktörü olarak iş görmesini engeller.⁽²⁷⁾ Ayrıca p53, mdm-2 ekspresyonunu artırır. Bu durum bize mdm-2'nin p53 üzerine negatif feedback etkisi olduğunu göstermektedir.⁽³⁸⁾

2.8. Survivin

Apoptozisin normal hücre gelişiminde önemli bir rolü vardır. Bu durumun bozulması genelde malignitelere neden olur. Apoptozis inhibitörü protein survivin (BIRC5/baculoviral inhibitör of apoptozis repeat-containing protein 5) primer olarak embriyonik hücrelerden eksprese olur. Bu protein hem bir antiapoptotik hem de prosurvival bir faktördür. Yapılan çalışmalar; bu faktörün embriyonik tükürük bezi gelişimindeki apoptoziste önemli rol aldığını gösteriyor.⁽³⁹⁾ Survivin normal erişkin hücrelerde çok çok küçük miktarlarda eksprese edilirken⁽⁴⁰⁾, kanser dokularında yoğun ekspresyon gösterir.⁽⁴¹⁾ Bu durum bunun universal bir tümör antijeni olarak sunulmasını sağlamıştır. Qi ve ark. benign ve malign tükürük bezi tümörlerinde survivin mRNA ekspresyonunun belirgin farkını ortaya koymuşlardır.⁽⁴²⁾ Survivin potent bir caspase inhibitörüdür. Bunun overekspresyonu birçok apoptotik uyarıya resistans hale getirir. Survivinin aşırı ekspresyonu p53'ün proteozom aracılı parçalanması ile olur.⁽⁴³⁾ Baş boyun karsinomlarında survivinin sitoplazmik ve nükleer olarak isimlendirilen iki sellüler havuz varlığı bulunmuştur.⁽⁴⁴⁾ Survivin hem hücre canlılığı hem de hücre bölünmesinin düzenlenmesine aracılık eder. Nükleer survivin hücre proliferasyonunu destekler, sitoplazmik survivin de hücre sağkalımının kontrolüne katılabilmektedir.^(45,46)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya 2002 ve 2010 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında mukoepidermoid karsinom (MEK) tanısıyla takip edilen 39 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları, epikrizleri ve takip notları incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, TNM sınıflaması, tümörün lokalizasyonu, histolojik grade, cerrahi sınır, perinöral invazyon, nüks, metastaz gelişimi gibi prognostik faktörler açısından değerlendirildi. Bu hastalara uygulanan tedavi yöntemleri ve sağkalım süreleri incelendi. İmmunohistokimyasal yöntemle mutant p53, mdm-2 ve survivin ekspresyonu incelendi. Prognostik faktörlerin ve immünohistokimyasal (İHK) yöntemle boyanan belirteçlerin yaşam süresi ve hastalıksız sağkalım sürelerine olan etkisine bakıldı. Bunlara ek olarak Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında pleomorfik adenom tanısıyla opere edilen 39 hastada mutant p53, mdm-2 ve survivin ekspresyonu değerlendirildi. Mukoepidermoid karsinom ve pleomorfik adenom tanılı hastalar arasındaki mutant p53, mdm-2, survivin ekspresyonu karşılaştırıldı. Ayrıca mutant p53, mdm-2 ve survivinin koekspresyonu ve birbiriyle olan korelasyonu incelendi.

Bütün patolojik spesmenler Çukurova Üniversitesi baş-boyun patolojisinde deneyimli patalog tarafından incelendi. Kistik komponent yüzdesi (% 20 altındaysa 2 puan), nöral invazyon (mevcutsa 2 puan), anaplazi (mevcutsa 4 puan), nekroz (mevcutsa 3 puan), mitoz (10 büyük büyütme alanında 4 veya 4'ün üzerindeyse 3 puan) durumuna göre puanlama yapılarak "grade"leme yapıldı. Düşük dereceli (low grade) (0-4 puan), orta dereceli (intermediate grade) (5-6 puan) ve yüksek dereceli (high grade) (7 ve üstü puan) olmak üzere üç farklı grade'e ayrıldı. Patolojik spesmenler baz alınarak TNM sınıflaması American Joint Committee on Cancer (AJCC) klasifikasyonuna göre yapıldı.⁽⁴⁷⁾ Tümör marjini normal dokudan 5 mm'den daha fazla olduğunda cerrahi sınır negatif kabul edildi.

3.1. İmmunohistokimyasal Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen 39 mukoepidermoid ve 39 pleomorfik adenomlu hastanın patoloji spesmenleri parafin blok şeklinde fakültemiz patoloji bölümünden temin edildi.

Her blok tanının kontrol edilmesi ve tümörün histolojik tipinin belirlenmesi amacıyla hematoxylin-eosin ile boyandı.

3.1.1. Mutant p53 İçin İmmunohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme

Formalin ile fikse edilmiş ve parafine gömülmüş doku spesmenleri 4-5µm kesitlerde hematoxylin-eosin ile boyandı. Bu doku kesitleri xylene ile deparafinize edildi, alkol ile rehidrate edildi. Takiben kesitler 600W mikrodalga fırında 15 dakika süre ile pH8.0 olan EDTA tampon solüsyonunda ile ısıtıldı. Daha sonra kesitler bir iki saat boyunca monoklonal fare anti-human p53 proteini (*Novocastra*) ile bekletildi. Saf su ve PBS (Phosphate buffer saline pH 7.2) ile yıkandı. Spesmenler immunohistokimya ve baş boyun konusunda deneyimli patolog tarafından değerlendirildi. Pozitif hücrelerin yüzdeleri en çok boyanan bölgeye göre belirlendi. Nükleer boyanmanın derecesi hiç boyanma olmayanlarda 0, % 10'dan az boyananlarda 1+ veya zayıf, % 10-50 arasında boyananlarda 2+ veya orta, % 50'den daha fazla boyananlarda 3+ veya güçlü olarak sınıflandırıldı.

3.1.2. Mdm-2 İçin İmmunohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme

Formalin ile fikse edilmiş ve parafine gömülmüş doku spesmenleri 4-5µm kesitlerde hematoxylin-eosin ile boyandı. Bu doku kesitleri xylene ile deparafinize edildi, alkol ile rehidrate edildi. Takiben kesitler 600W mikrodalga fırında 15 dakika süre ile pH 6.0 olan sodyum sitrat tamponu ile ısıtıldı. Saf su ve PBS ile yıkandı. Daha sonra kesitler bir iki saat boyunca monoklonal tavşan anti-human mdm-2 antikoruna (*Novocastra*) ile bekletildi. Spesmenler immunohistokimya ve baş boyun konusunda deneyimli patolog tarafından değerlendirildi. Çekirdek ya da sitoplazmada sarı ya da kahverenkli kalan hücreler pozitif olarak tanımlandı. Kesit başına rastgele seçilen 5tane alan incelendi, kesitlerden tesadüfen seçilen alanlarda, 100 hücrenin arasında immün reaktif olanlar yüzde olarak ölçülüp değerlendirildi. Sonrasında 5 alanın ortalama oranı immunostain alandaki ölçümde kullanıldı. Örneğin 0:<% 5,0; 1:% 5,1-% 25,0; 2:% 25,1-% 50; 3:% 50,1-% 75 ve 4:>% 75. Ek olarak immün kalıcılığın yoğunluğu yarı kantitatif olarak ölçüldü. 0: hiç kalmayan, 1: zayıf kalan, 2: orta kalan, 3: güçlü kalan. Sonra kesit proteinlerinin tüm ekspresyonunun alan (x) yoğunluk integralleri

hesaplandı. negatif (-): skor 0-2; zayıf pozitif (+) : skor3-5; orta pozitif (++) : skor6-8; güçlü pozitif (+++) : skor 9-12 olarak değerlendirildi.

3.1.3. Survivin İçin İmmunohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme

Formalin ile fikse edilmiş ve parafine gömülmüş doku spesmenleri 4-5µm kesitlerde hematoxylin-eosin ile boyandı. Bu doku kesitleri xylene ile deparafinize edildi, alkol ile rehidrate edildi. Takiben kesitler 600W mikrodalga fırında 15 dakika süre ile pH6.0 olan sodyum sitrat tamponu ile ısıtıldı. Saf su ve PBS ile yıkandı. Daha sonra kesitler bir iki saat boyunca monoklonal tavşan anti-human survivin antikoru (Spring bioscience) ile bekletildi. Spesmenler immunohistokimya ve baş boyun konusunda deneyimli patolog tarafından değerlendirildi. Pozitif hücrelerin yüzdeleri en çok boyanan bölgeye göre belirlendi. Nükleer boyanmanın derecesi hiç boyanma olmayanlarda 0, % 10'dan az boyananlarda 1+ veya zayıf, % 10-50 arasında boyananlarda 2+ veya orta, % 50'den daha fazla boyananlarda 3+ veya güçlü olarak sınıflandırıldı.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 19.0 programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Prognoza göre veya nüks varlığına göre kategorik ölçümlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogrov Smirnov testi ile test edildi. Prognoza göre veya nüks varlığına göre sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Prognozu ve nüks varlığını en çok etkileyen faktörleri belirlemek ve bu faktörler için risk katsayılarını elde etmek için Lojistik Regresyon kullanıldı. Yaşam süresi ve hastalıksız sağkalım süresi ile risk faktörü olabilecek kategorik ölçümlerin ilişkisini incelemeye Kaplan-Meier analizi altında Log-Rank testi yapıldı. Bu analizlerde anlamlı bulunan faktörlerle yaşam süresini ve hastalıksız sağkalım süresini en çok etkileyen faktörler Cox Regresyon analizi ile elde edildi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 2002 ve 2010 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında mukoepidermoid karsinom tanısıyla takip edilen 39 hasta dahil edildi. Bu hastaların 23'ü (% 58,9) erkek, 16'sı (% 41,1) bayan, erkek kadın oranı 1.43 idi. Yaş ortalaması 47,8 (8-78) ortalama takip süresi 60,3 ay (24-122 ay) idi. 39 mukoepidermoid karsinom (MEK) vakasının 22'si (% 56,4) parotis, 2'si (% 5,1) submandibular gland, 6'sı (% 15,3) sert damak, 3'ü (% 7,6) bukkal mukoza, 4'ü (% 10,6) maksiller sinüs, 2'si (% 5) gingiva yerleşimliydi (Tablo 3). Bu 39 vakanın 24'ü major, 15'i minör tükürük bezinden kaynaklanıyordu. Minör tükürük bezi kaynaklı 15 vakanın 11 tanesi intraoral yerleşimliydi.

Tablo 3. MEK Tümörlerinin Yerleşim Yerleri

Yerleşim Yeri	Vaka Sayısı
Parotis	22 (% 56,4)
Submandibular gland	2 (% 5,1)
Sert damak	6 (% 15,3)
Bukkal mukoza	3 (% 7,6)
Maksiller sinüs	4 (% 10,6)
Gingiva	2 (%5)
TOTAL	39

Bu 39 vakanın 14'ü (% 35,9) T1, 13'ü (% 33,3) T2, 9'u (% 23,1) T3, 3'ü (% 7,7) T4 tümördü. 29 (% 74,3) hastada lenf nodu metastazı rastlanmazken 2 (% 5,2) hasta N1, 8 (% 20,5) hasta N2 evresindeydi. Tanı esnasında hiçbir hastada uzak metastaz saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4. MEK Tümörlerinin TNM Dağılımı

TNM	VAKA SAYISI
T1	14(% 35,9)
T2	13(% 33,3)
T3	9(% 23,1)
T4	3(% 7,7)
N0	29(74,3)
N1	2(% 5,2)
N2	8(% 20,5)
N3	0
M0	39(%100)
M1	0

Takipteki hastaların 10'u (% 25,6) low grade (LG), 11'i (% 28,2) intermediate grade (İG), 18'i (% 46,2) high grade (HG) olarak saptandı (Tablo 5) . 16 hastada sigara kullanım öyküsü mevcuttu.

Tablo 5. MEK Tümörlerinin Histopatolojik Dağılımı

GRADE	VAKA SAYISI
Low Grade	10 (% 25,6)
Intermediate Grade	11 (% 28,2)
High Grade	18 (% 46,2)
TOPLAM	39

Mukoepidermoid karsinomlu 39 hastanın 37'sine operasyon uygulanırken 2 hasta operasyonu kabul etmedi. Operasyonu kabul etmeyen bu iki hastadan birincisi parotis yerleşimli T3N0M0, HG tümörü mevcuttu. Radyoterapi(RT) alan, postRT düzelme gözlenmeyen hastada 7 ay sonra exitus gelişti. İkinci hastada ise submandibular gland yerleşimli T2N0M0, HG tümör mevcuttu. Kemoterapi(KT) ve RT aldığı halde düzelme gözlenmeyen bu hastada da 11 ay sonra exitus gelişti.

Opere edilen 37 hastada cerrahiye ek olarak boyun diseksiyonu uygulandı. Boyun diseksiyonu uygulanan hastaların yapılan spesmen incelemesinde 9 hastada lenf nodu metastazı saptanırken, 5 hastada lenf nodu tutulumu izlenmedi. Toplam 21 hastaya postop RT verildi ve 6 hastada RT'ye ek olarak KT uygulandı. Boyun diseksiyonu uygulanmayan N0 hiçbir hastada nüks veya metastaz izlenmedi.

Opere edilen 37 hastadan 15 (% 38,4)'inde nüks gelişti (Tablo 6). Nüks süresi ortalama 15,2 ay (2-32 ay) idi. LG tümörlerde nükse rastlanmadı. HG tümörlerin % 50'si, İG tümörlerin % 54,5'inde nüks izlendi. T1 vakalarının % 14,2'i, T2 vakalarının % 38,4'ü, T3 vakalarının % 66,6'ı, T4 vakalarının % 66,6'sında nüks gelişti. N0 vakaların % 20,6'sı, N1 hastalarının tamamı ve N2 hastalarının % 87,5'inde nüks gelişti.

Tablo 6. Nüks Gelişen Hastaların Karşılaştırılması

Cinsiyet	Yaş	Lokalizasyon	T	N	M	Grade	Cerrahi sınır	Postop RT	Postop KT	Perinöral İnvazyon	Nüks Süresi(ay)
E	76	Parotis	1	1	0	HG	-	+	-	+	29
E	77	Parotis	3	0	0	HG	-	+	-	+	9
E	65	Parotis	4	2	0	HG	-	+	-	+	21
E	66	Submandibular gland	4	2	0	HG	-	+	-	+	3
K	33	Parotis	3	2	0	HG	+	+	+	+	6
E	51	Parotis	3	0	0	İG	-	+	-	+	32
K	9	Parotis	3	2	0	İG	+	-	-	+	25
K	54	Parotis	3	1	0	İG	+	+	-	+	12
E	42	Parotis	1	2	0	İG	-	+	-	-	19
E	56	Gingiva	3	0	0	HG	-	+	-	+	7
K	52	Parotis	2	0	0	İG	-	+	+	-	14
K	57	Gingiva	2	2	0	İG	-	+	+	+	13
E	36	Parotis	2	2	0	HG	-	+	+	+	20
E	72	Maksiller sinüs	2	0	0	HG	-	-	-	+	2
E	54	Sert Damak	2	0	0	HG	-	+	-	+	17

Opere edilen 37 hastadan 5 (% 13,5)'inde uzak metastaz gelişti (Tablo7). Metastaz süresi ortalama13,4 ay (5-25 ay) idi. Vakaların tamamı major tükrük bezi yerleşimliyd. HG tümörlerin % 16,6, İG tümörlerin % 18,1'inde metastaz saptandı. T1 tümörlerin % 7,1'inde, T3 tümörlerin % 33,3'ünde, T4 tümörlerin % 33,3'ünde metastaz izlendi. N0 tümörlerin % 3,4'ünde, N2 tümörlerin % 50'sinde metastaz saptandı.

Tablo 7. Metastaz Gelişen Hastaların Karşılaştırılması

Cinsiyet	Yaş	Lokalizasyon	T	N	M	Grade	Cerrahi sınır	Postop RT	Postop KT	Perinöral İnvazyon	Metastaz Süresi(ay)
E	77	Parotis	3	0	0	HG	-	+	-	+	10
E	66	Submandibular gland	4	2	0	HG	-	+	-	+	5
K	33	Parotis	3	2	0	HG	+	+	+	+	7
K	9	Parotis	3	2	0	İG	+	-	-	+	25
E	42	Parotis	1	2	0	İG	-	+	-	-	20

Tablo 8. Tümör Lokalizasyonunun Yaşam Süresine Etkisi

Ölçüm	Yaşam Süresi	p
	Ortalama±SHata	
Lokalizasyon		0,001
Parotis	80,82±13,14	
Sert damak	63,5±39,59	
Bukkal mukoza	19,33±13,61	
Maksiller sinüs	39,33±11,16	
Diğer (submandibular gland, gingiva)	9,67±1,96	

Tümör lokalizasyona göre yaşam süreleri değişim göstermektedir. Parotis lokalizasyonu en uzun yaşam süresine sahipken, “diğer” lokalizasyondaki hastalar en kısa yaşam süresine sahiptir.

T evresine göre hastaların yaşam süreleri değişim göstermektedir. T evresi yükseldikçe ortalama yaşam süresi azalmaktadır.

N evresine göre hastaların yaşam süreleri değişim göstermektedir. N evresi yükseldikçe yaşam süresi kısalmaktadır.

Cerrahi sınırın pozitif olması durumunda yaşam süresi negatiflere göre düşmektedir.

- Cerrahi sınır negatiflerde 5 yıllık yaşam beklentisi % 72
- Cerrahi sınır pozitiflerde 5 yıllık yaşam beklentisi % 20
- Grade derecesi yükseldikçe yaşam süresi kısalmaktadır.
- Low Grade hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisi % 100
- İntermediate Grade hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisi % 71
- High Grade hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisi % 32

Perinöral invazyon olması durumunda yaşam süresi invazyonu olmayanlara göre düşmektedir.

- Perinöral invazyon olmayanlarda 5 yıllık yaşam beklentisi % 94
- Perinöral invazyon olanlarda 5 yıllık yaşam beklentisi % 29
- Nüks gelişimi yaşam süresini ağır bir şekilde etkilemektedir.
- Nüks gözlenmeyen hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisi % 91
- Nüks gelişen hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisi % 0

Tablo 9. Multivariyant Analizde Yaşam Süresine Etki Eden Faktörler

Ölçüm	P	Hazard Ratio (HR)*	% 95 Güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
Yaş	0,008	1,08	1,02	1,15
Cerrahi sınır pozitifliği	0,008	16,19	2,09	125,31
Metastaz varlığı	0,014	55,63	3,56	869,04

* Yaşa göre düzeltilmiştir.

Yapılan univariyant yaşam analizleri sonucunda anlamlı bulunan ölçümlerle çok değişkenli (multivariyant) analiz yapıldığında, hastaların yaşam süresi üzerinde en çok belirleyici olan ölçümler yaş, cerrahi sınır pozitifliği, metastaz varlığı olmuştur. Buna göre yaştaki her birim artış hastanın hazard riskini 1,08 kat (% 95 GA: 1,02-1,15) arttırdığı; cerrahi sınır pozitif olan hastaların negatif hastalara göre hazard riski 16,19 kat (% 95 GA: 2,09-125,31), metastaz gelişen hastalarda metastazı olmayan hastalara göre hazard riski 55,63 kat (% 95 GA: 3,56-869,04) daha fazla olduğu saptanmıştır.

Tablo 10. Tümör Lokalizasyonunun Hastalısız Sağkalım Üzerine Etkisi

Ölçüm	Hastalısız Sağkalım Süresi	p
	Ortalama±SHata	
Lokalizasyon		0,018
Parotis	73,45±12,09	
Sert Damak	101,17±15,37	
Bukkal Mukoza	21,33±7,08	
Maksiller Sinüs	30,5±11,26	
Diğer (submandibuler gland, gingiva)	9,67±3,85	

Lokalizasyona göre hastalısız sağkalım süreleri değişim göstermektedir. Sert damak lokalizasyonu en uzun hastalısız sağkalım süresine sahipken, “diğer” lokalizasyonundaki hastalar en kısa hastalısız sağkalım süresine sahiptir.

T evresine göre hastaların hastalısız sağkalım süreleri değişim göstermektedir. Evre yükseldikçe ortalama hastalısız sağkalım süresi azalmaktadır. Özellikle T3 veya T4 hastalarda hastalısız sağkalım süresini 2 yılın altına düşmektedir.

N evresi yükseldikçe ortalama hastalısız sağkalım süresi azalmaktadır.

Grade derecesi yükseldikçe hastalısız sağkalım süresi azalmaktadır.

- Low Grade hastalarda 5 yıllık hastalısız sağkalım beklentisi % 100

- Intermediate Grade hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım beklentisi % 40
- High Grade hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım beklentisi % 37

Metastaz gelişmesi durumunda hastalıksız sağkalım süresi ağır bir şekilde etkilenmektedir.

- Metastaz gözlenmeyen hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım beklentisi % 65
- Metastaz gelişen hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım beklentisi % 0

Perinöral invazyon bulunan hastalarda hastalıksız sağkalım süresi oldukça düşmektedir.

- Perinöral invazyon gözlenmeyen hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım beklentisi % 89
- Perinöral invazyon bulunan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım beklentisi % 21

Tablo 11. Multivariyant Analizde Hastalıksız Sağkalım Süresini Etkileyen Faktörler

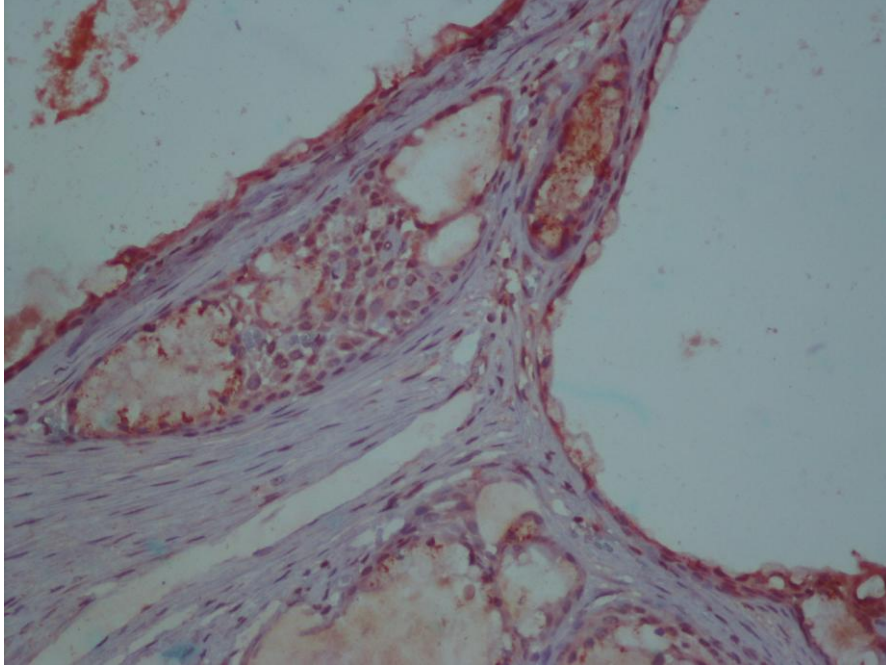
Ölçüm	P	Hazard Ratio (HR)*	% 95 Güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
Metastaz gelişimi	<0,001	16,18	3,51	74,52
Perinöral invazyon varlığı	0,013	8,16	1,56	42,64

* Yaşa göre düzeltilmiştir.

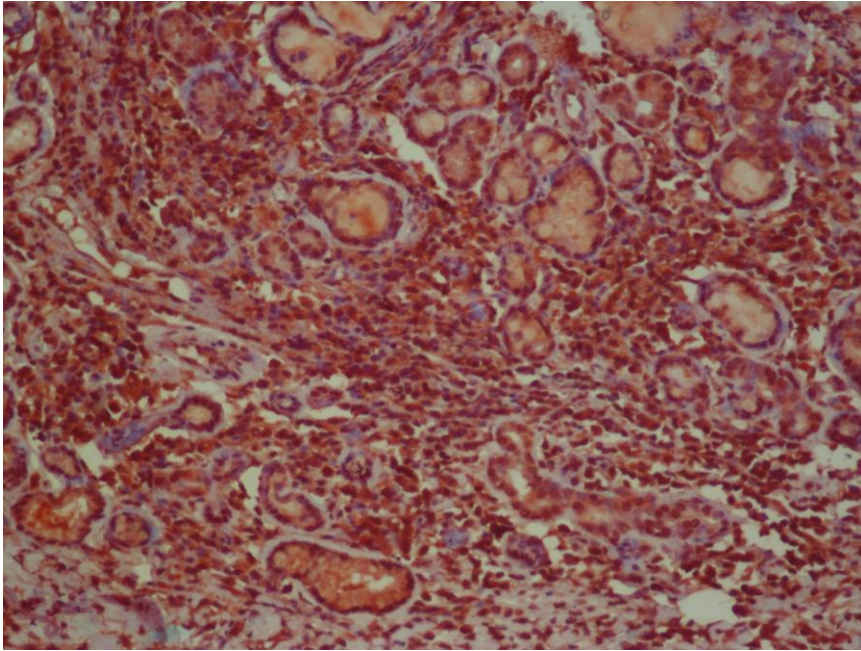
Yapılan univariyant yaşam analizleri sonucunda anlamlı bulunan ölçümlerle çok değişkenli (multivariyant) analiz yapıldığında, hastalıksız sağkalım süresi üzerinde en çok belirleyici olan ölçümler metastaz gelişimi, perinöral invazyon varlığı olmuştur. Buna göre metastaz gelişen hastalarda metastazı olmayan hastalara göre hazard riski 16,18 kat (% 95 GA: 3,51-74,52), perinöral invazyonu bulunan hastalarda invazyonu olmayan hastalara göre hazard riski 8,16 kat (% 95 GA: 1,56-42,64) daha fazla olduğu saptanmıştır.

İmmühistokimyasal çalışmada mutant p53 ve survivin için 0 ve 1+ boyanan grup negatif kabul edilirken, 2+ ve 3+ boyananlar pozitif olarak kabul edildi. Mdm-2 için ise skoru 0-2 olanlar(negatif grup) negatif boyama olarak, üzerindeki skorlar pozitif boyama olarak kabul edildi. Buna göre pozitif boyananların yüzdesi; mutant p53 için % 62,1 survivin için % 54, mdm-2 için % 78 olarak ölçüldü. Mutant p53, mdm-2 ve

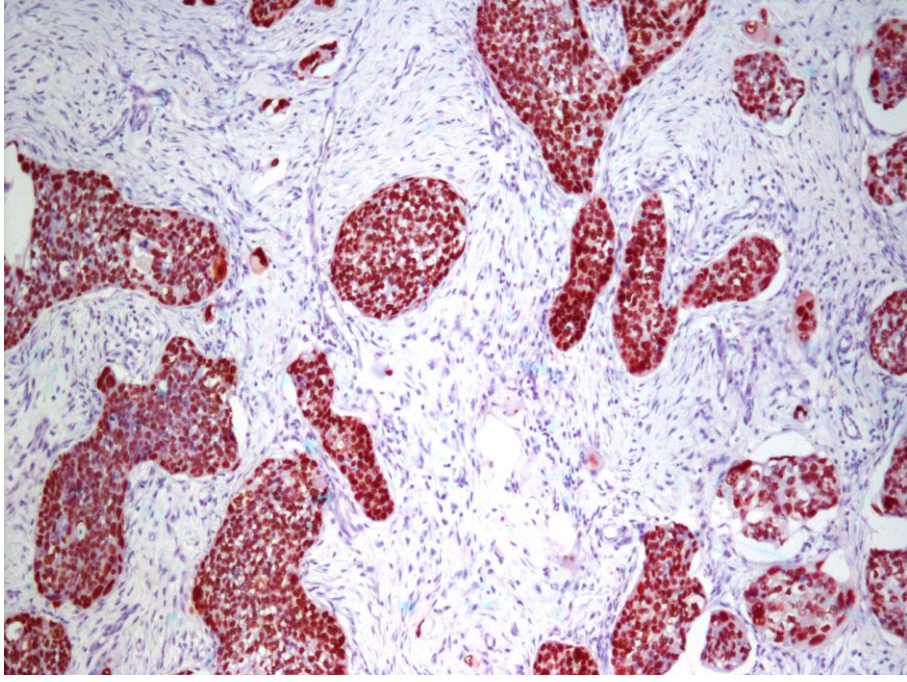
survivin sağlıklı tükürük dokusunda sıfır veya sıfıra yakın immünreaktivite göstermekteydi. 39 vakalık pleomorfik adenom immünohistokimyasal çalışmasında pozitif boyanma yüzdeleri; mutant p53 için % 24,1, survivin için % 79,7, mdm-2 için % 82,7 olarak ölçüldü.



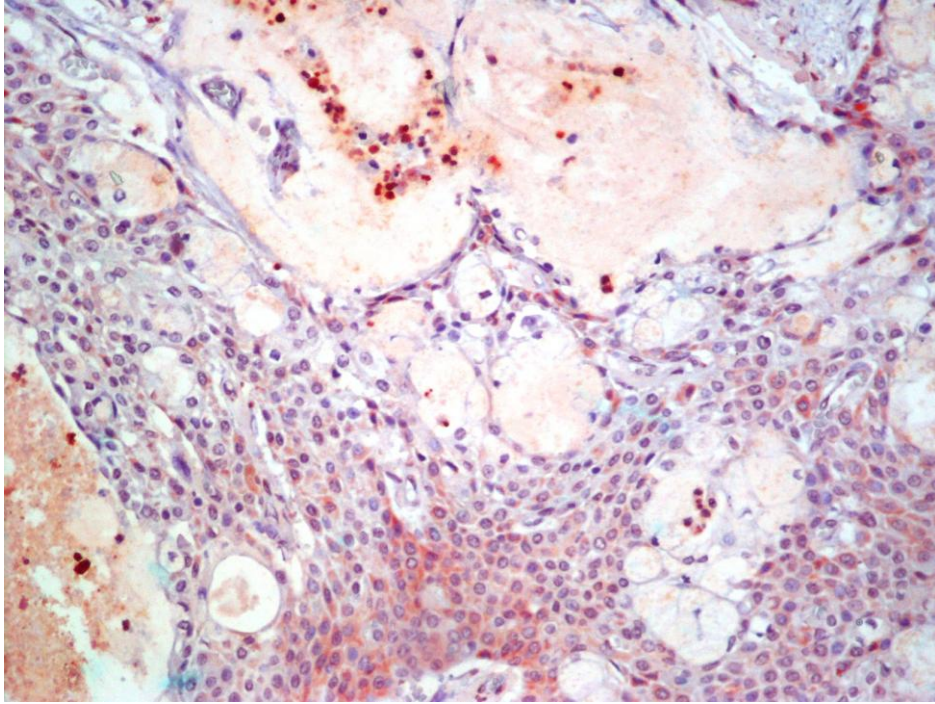
Şekil 2. Mukoepidermoid karsinomda survivin (++) immünreaktivitesi (Anti survivin x200)



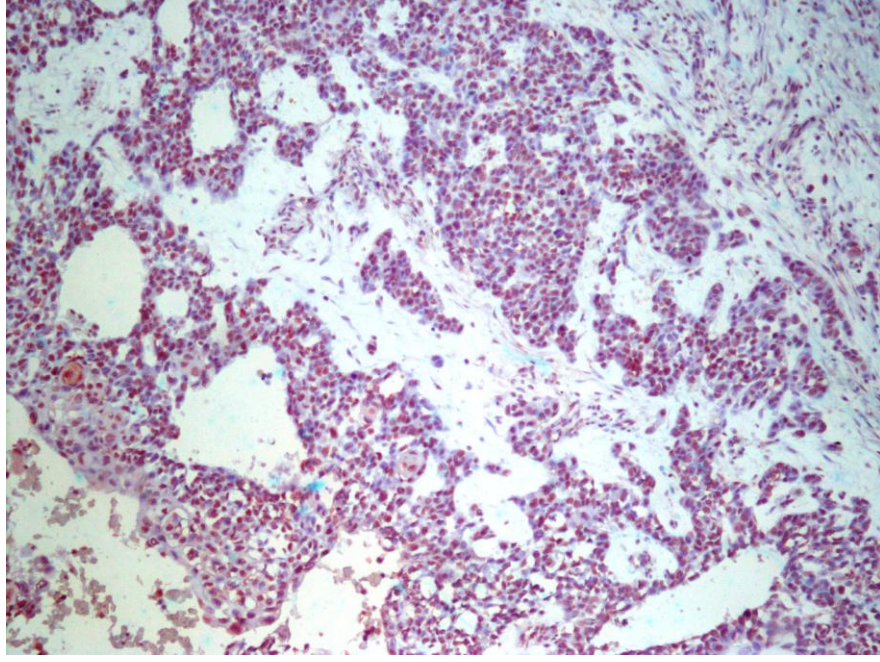
Şekil 3. Mukoepidermoid karsinomda survivin (+++) immünreaktivitesi (Anti survivin x200)



Şekil 4. Mukoepidermoid karsinomda p53 (+++) immünreaktivitesi (Anti p53 x100)



Şekil 5. Mukoepidermoid karsinomda mdm-2 (+) immünreaktivitesi (Anti mdm-2 x200)



Şekil 6. Mukoepidermoid karsinomda mdm-2 (+++) immünreaktivitesi (Anti mdm-2 x200)

Tablo 12. Mutant p53, Survivin ve mdm-2'nin Mortalite Üzerine Etkisi

Ölçümler	Durum		P
	Yaşıyor	Ex	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Mutant p53	21,36±26,85 9,5 (2-100)	32,78±26,71 25 (5-90)	0,044
Survivin	20,64±24,3 4,5 (1-65)	21,78±16,12 20 (3-60)	0,270
mdm2			
Negatif	7 (% 100)	0 (% 0)	0,197
Zayıf pozitif	7 (% 70)	3 (% 30)	
Orta pozitif	7 (% 58)	5 (% 42)	
Güçlü pozitif	6 (% 86)	1 (% 14)	
Mutant p53			
< 10	14 (% 93)	1 (% 7)	0,039
≥ 10	14 (% 64)	8 (% 36)	
Survivin			
< 10	15 (% 88)	2 (% 12)	0,101
≥ 10	13 (% 65)	7 (% 35)	
mdm2			
Negatif - Zayıf pozitif	12 (% 80)	3 (% 20)	0,558
Orta pozitif - Güçlü pozitif	15 (% 71)	6 (% 29)	
mdm2			
Negatif	7 (% 100)	0 (% 0)	0,089
Pozitif	20 (% 69)	9 (% 31)	

Mutant p53 ile mortalite arasında korelasyon mevcut. Exitus gelişenlerde daha yüksek mutant p53 değerleri gözlenmektedir.

Tablo 13. Mutant p53'ün Yaşam Süresi Üzerine Etkisi

Ölçümler	Mutant p53		P
	< 10	≥ 10	
	Ortalama±SHata	Ortalama±SHata	
Yaşam süresi	97,71±6,06	71,15±13	0,042

Mutant p53'e göre hastaların yaşam süreleri değişim göstermektedir. Mutant p53 değeri yükseldikçe ortalama yaşam süresi azalmaktadır.

- Mutant p53 negatif hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisi % 93
- Mutant p53 pozitif hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisi % 44

Tablo 14. Survivin'in Yaşam Süresi Üzerine Etkisi

Ölçümler	survivin		P
	< 10	≥ 10	
	Ortalama±SHata	Ortalama±SHata	
Yaşam süresi	87,44±10,21	75,77±13,65	0,074

Survivin'in yaşam süresi üzerinde etkisi izlenmemiştir.

Tablo 15. Mutant p53, Survivin ve mdm-2'nin Nüks Gelişimi Üzerine Etkisi

Ölçümler	Nüks		P
	Yok	Var	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Mutant p53	25,68±31 10 (2-100)	21,87±20,25 20 (2-70)	0,658
Survivin	18,18±20,63 10 (1-60)	24,93±24,92 20 (1-65)	0,304
mdm2			0,853
Negatif	5 (% 71)	2 (% 29)	
Zayıf pozitif	5 (% 50)	5 (% 50)	
Orta pozitif	7 (% 58)	5 (% 42)	
Güçlü pozitif	4 (% 57)	3 (% 43)	
Mutant p53			0,461
< 10	10 (% 67)	5 (% 33)	
≥ 10	12 (% 55)	10 (% 45)	
Survivin			0,549
< 10	11 (% 65)	6 (% 35)	
≥ 10	11 (% 55)	9 (% 45)	
mdm2			0,607
Negatif - Zayıf pozitif	8 (% 53)	7 (% 47)	
Orta pozitif - Güçlü pozitif	13 (% 62)	8 (% 38)	
mdm2			0,434
Negatif	5 (% 71)	2 (% 27)	
Pozitif	16 (% 55)	13 (% 45)	

Mutant p53, mdm-2, survivin ekspresyonunun nüks üzerine etkisi gözlenmemektedir.

Tablo 16. Mutant p53, Survivin ve mdm-2'nin T Evresine Olan Etkisi

Ölçümler	T				P
	T1	T2	T3	T4	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Mutant p53	23,93±28,72 15 (2-100)	13,42±18,54 8 (2-70)	31,5±27,43 22,5 (2-65)	48,33±36,86 35 (20-90)	0,133
Survivin	17,64±19,21 10 (1-55)	19,75±26,33 3,5 (1-65)	30,88±24,87 20 (4-60)	14,33±9,81 20 (3-20)	0,383
mdm2					
Negatif	4 (% 57)	1 (% 14)	2 (% 29)	0 (% 0)	0,240
Zayıf pozitif	4 (% 40)	3 (% 30)	2 (% 20)	1 (% 10)	
Orta pozitif	6 (% 50)	2 (% 17)	2 (% 17)	2 (% 17)	
Güçlü pozitif	0 (% 0)	5 (% 71)	2 (% 29)	0 (% 0)	
Mutant p53					
< 10	6 (% 40)	7 (% 47)	2 (% 13)	0 (% 0)	0,216
≥ 10	8 (% 36)	5 (% 23)	6 (% 27)	3 (% 14)	
Survivin					
< 10	7 (% 41)	7 (% 41)	2 (% 12)	1 (% 6)	0,486
≥ 10	7 (% 35)	5 (% 25)	6 (% 30)	2 (% 10)	
mdm2					
Negatif - Zayıf pozitif	7 (% 47)	4 (% 27)	3 (% 20)	1 (% 7)	0,880
Orta pozitif - Güçlü pozitif	7 (% 33)	7 (% 33)	5 (% 24)	2 (% 10)	
mdm2					
Negatif	4 (% 57)	1 (% 14)	2 (% 29)	0 (% 0)	0,498
Pozitif	10 (% 35)	10 (% 35)	6 (% 21)	3 (% 10)	

Mutant p53, mdm-2, survivin ekspresyonunun T evresine etkisi gözlenmemektedir.

Tablo 17. Mutant p53, Survivin ve mdm-2'nin N Evresine Olan Etkisi

Ölçümler	N					P
	0	1	2A	2B	2C	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Mutant p53	21,41±26,61 10 (2-100)	17,5±17,68 17,5 (5-30)	57,5±45,96 57,5 (25-90)	19±10,84 20 (5-35)	70±UD* 70 (70-70)	0,188
Survivin	23,52±25,22 15 (1-65)	25±0 25 (25-25)	14±8,49 14 (8-20)	12±8,92 15 (2-20)	1±UD* 1 (1-1)	0,557
mdm2						
Negatif	7 (% 100)	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)	0,232
Zayıf pozitif	7 (% 70)	0 (% 0)	0 (% 0)	3 (% 30)	0 (% 0)	
Orta pozitif	7 (% 58)	2 (% 17)	1 (% 8)	2 (% 17)	0 (% 0)	
Güçlü pozitif	5 (% 71)	0 (% 0)	1 (% 14)	0 (% 0)	1 (% 15)	
Mutant p53						
< 10	13 (% 87)	1 (% 7)	0 (% 0)	1 (% 7)	0 (% 0)	0,456
≥ 10	14 (% 64)	1 (% 5)	2 (% 9)	4 (% 18)	1 (% 5)	
Survivin						
< 10	13 (% 77)	0 (% 0)	1 (% 6)	2 (% 12)	1 (% 6)	0,556
≥ 10	14 (% 70)	2 (% 10)	1 (% 5)	3 (% 15)	0 (% 0)	
mdm2						
Negatif - Zayıf pozitif	12 (% 80)	0 (% 0)	0 (% 0)	3 (% 20)	0 (% 0)	0,345
Orta pozitif - Güçlü pozitif	14 (% 67)	2 (% 10)	2 (% 10)	2 (% 10)	1 (% 5)	
mdm2						
Negatif	7 (% 100)	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)	0,502
Pozitif	19 (% 66)	2 (% 7)	2 (% 7)	5 (% 17)	1 (% 3)	

Mutant p53, mdm-2, survivin ekspresyonunun N evresine etkisi gözlenmemektedir

Tablo 18. Mutant p53, Survivin ve mdm-2'nin Histolojik Grade Üzerine Olan Etkisi

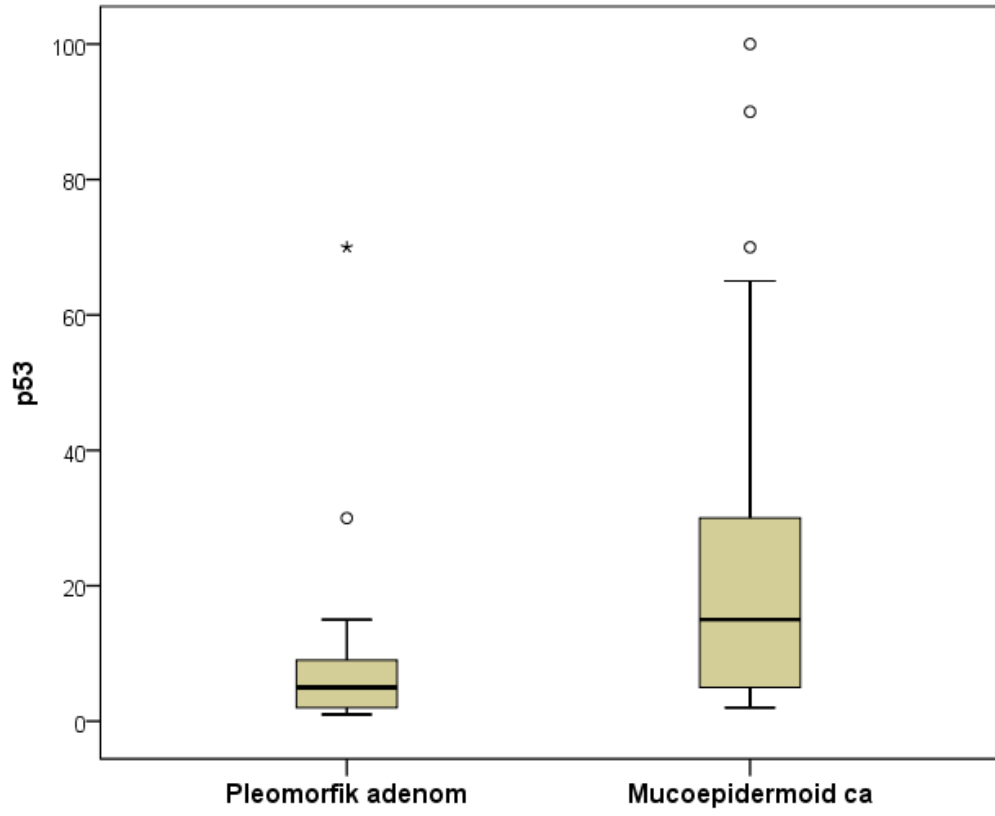
Ölçümler	Grade			P
	Low	Intermediate	High	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Mutant p53*	11,8±17,65 4 (2-60)	18,27±23,1 7 (2-70)	35,88±30,35 20 (5-100)	0,005
Survivin*	15,9±22,34 4 (1-55)	7,36±8,66 3 (1-25)	33,38±23,15 22,5 (1-65)	0,005
mdm2				
Negatif	4 (% 57)	1 (% 14)	2 (% 29)	0,529
Zayıf pozitif	3 (% 30)	2 (% 20)	5 (% 50)	
Orta pozitif	2 (% 17)	4 (% 33)	6 (% 50)	
Güçlü pozitif	1 (% 14)	3 (% 43)	3 (% 43)	
Mutant p53				
< 10	7 (% 47)	6 (% 40)	2 (% 13)	0,008
≥ 10	3 (% 14)	5 (% 23)	14 (% 64)	
Survivin				
< 10	7 (% 41)	8 (% 47)	2 (% 12)	0,002
≥ 10	3 (% 15)	3 (% 15)	14 (% 70)	
mdm2				
Negatif - Zayıf pozitif	7 (% 47)	2 (% 13)	6 (% 40)	0,069
Orta pozitif - Güçlü pozitif	3 (% 14)	8 (% 38)	10 (% 48)	
mdm2				
Negatif	4 (% 57)	1 (% 14)	2 (% 29)	0,153
Pozitif	6 (% 21)	9 (% 31)	14 (% 48)	

* mutant p53 ekspresyonu Low ile High grade arasında, survivin ekspresyonu Intermediate ile High grade arasında farklı bulunmuştur.

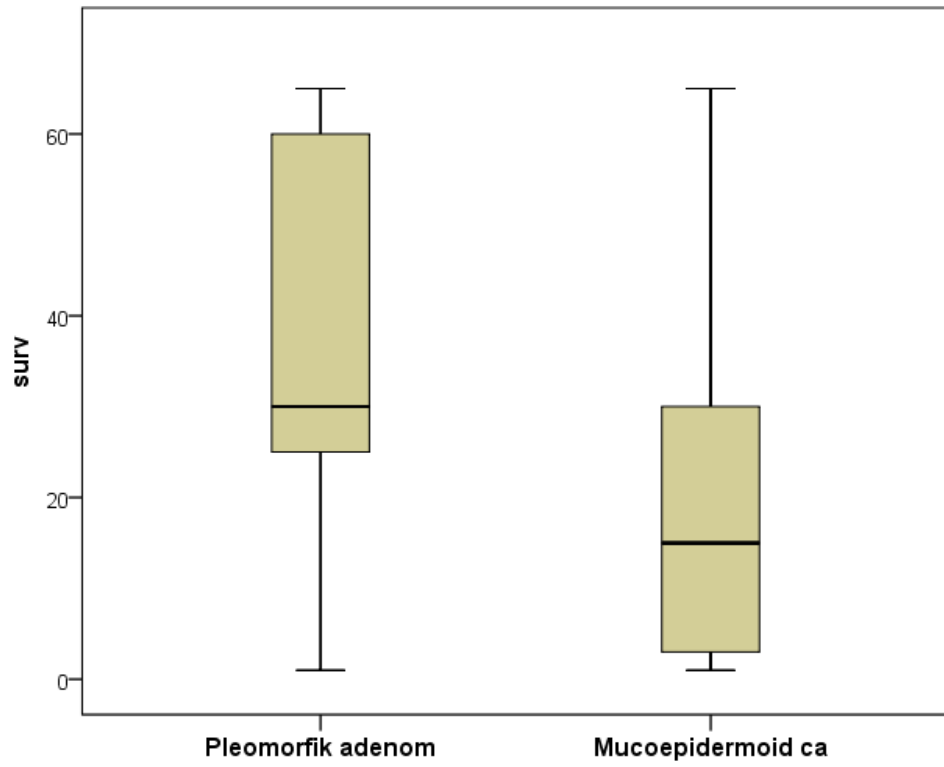
Tablo 19. Mutant p53, Survivin ve mdm-2'nin Pleomorfik Adenom ve MEK Hastalarındaki Ekspresyon Oranları

Ölçümler	Pleomorfik adenom	Mucoepidermoid karsinom	P
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Mutant p53	8,21±13,33 5 (1-70)	24,14±26,9 15 (2-100)	0,001
Survivin	38,03±23,19 30 (1-65)	20,92±22,38 15 (1-65)	0,001
mdm2			
Negatif	5 (% 100)	0 (% 0)	0,009
Zayıf pozitif	0 (% 0)	3 (% 100)	
Orta pozitif	11 (% 48)	5 (% 52)	
Güçlü pozitif	13 (% 65)	1 (% 35)	

Mutant p53 ve survivinin ekspresyonunun pleomorfik adenom ile MEK arasında anlamlı farklılığı mevcut.



Şekil 7. Mutant p53'ün pleomorfik adenom ve MEK hastalarındaki ekspresyon oranları



Şekil 8. Survivin'in pleomorfik adenom ve MEK hastalarındaki ekspresyon oranları

6. TARTIŞMA

Tükürük bezi kanserleri nadir görülen tümörlerdir. Dünyada yılda 100.000 kişide 0,4 ile 0,65 arasında olduğu tahmin edilmektedir.⁽⁴⁸⁾ Tükürük bezi kanserleri tüm baş-boyun kanserlerinin % 6'sını, tüm vücut malignitelerinin % 0,3'nü oluşturmaktadır.⁽⁵⁾ Bu kanserlerin büyük kısmı parotis bezinde ortaya çıkar (% 80).⁽⁴⁹⁾ Dünya sağlık örgütünün en son sınıflamasına göre (2005) tükürük bezi kanserleri 23 çeşittir.⁽⁵⁾ Bu çeşitlilik mikroskopik özelliklerin ortaya çıkmasının, karışık moleküler ve genetik olayların anlaşılmasının ve bu tümörlerin biyolojik davranışının aydınlatılmasının bir sonucudur. En sık görülen tükürük bezi kanseri mukoepidermoid karsinom (MEK) olup tüm tükürük bezi kanserlerinin % 30-35'ini oluşturur.⁽⁵⁰⁾ MEK çoğunlukla 4. ve 6. dekatlar arasında görülüp, genellikle cinsiyet ayırımı yoktur.⁽⁵¹⁻⁵⁹⁾ Çalışmaya dahil ettiğimiz 39 MEK hastasında ortalama yaş 47,8 idi. Hastaların 23'ünü (% 58,9) erkek, 16'sını (% 41,1) kadın cinsiyet oluştuyordu. Catherine ve ark.⁽⁶⁰⁾ yaptığı çalışmada cinsiyetin hem sağkalım hem de hastalıksız sağkalım süresi üzerine önemli etkisi olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada erkek cinsiyetin prognoza olumsuz etkisi olduğu bulunurken, bizim çalışmamızda cinsiyetin prognostik etkisi izlenmedi.

MEK genellikle major tükürük bezi ve intraoral minör tükürük bezlerini tutarken, ancak % 10 vakada diğer baş-boyun bölgesi(nazal kavite, maksiler sinüs, nazofarenks, orofarenks v.s.) tutulur.⁽⁶¹⁻⁶³⁾ Bizim vakalarımızda literatürle uyumlu olarak büyük çoğunluğu parotis (% 56,4) olmak üzere major tükürük bezi ve intraoral yerleşimli minör tükürük bezi kaynaklıydı. Bunların dışında MEK'lerin sadece % 10,6'sı ekstraoral yerleşimli minör tükürük bezi kaynaklıydı.

Otuzdokuz MEK vakasının 14'ü (% 35,9) T1, 13'ü (% 33,3) T2, 9'u (% 23,1) T3, 3'ü (% 7,7) T4 tümördü. 29 (% 74,3) hastada lenf nodu metastazı rastlanmazken 2 (% 5,2) hasta N1, 8 (% 20,5) hasta N2 evresindeydi. Tanı esnasında hiçbir hastada uzak metastaz saptanmadı. Fabio ve ark.⁽⁶⁴⁾ çalışmasında T1-T4 oranları sırasıyla % 17,9, % 32,4, % 18,5, % 16,8 iken, lenf nodu tutulumu izlenen hastaların yüzdesi % 17,9 idi. Catherine H. ve ark.⁽⁶⁰⁾ yaptığı çalışmada T1-T4 oranları sırasıyla % 43,9, % 31,6, % 14, % 10,5 iken N0-N1 oranı sırasıyla; % 84,6, % 5,1, % 10,3 idi. Bu iki çalışmayla kıyaslandığında bizim vaka serimizde ileri evre göstergesi olabilecek T3 ve T4 tümör

yüzdeleri literatürle uyumlu gözlenirken, lenf nodu metastazı saptanan hasta oranı daha yüksek seviyedeydi.

MEK histopatolojik olarak low grade, intermediate grade ve high grade olarak üç gruba ayrılır. Low grade; hastaların % 15-62'sini, intermediate grade; hastaların % 9-48'ini ve high grade ise hastaların % 22-38'ini oluşturur.^(22,24,53,54,56,57,59,61-63,65-67) Takipteki hastalarımızın 10'u (% 25,6) low grade (LG), 11'i (% 28,2) intermediate grade (İG), 18'i (% 46,2) high grade (HG) idi. LG ve İG sayıları literatürle uyumlu iken HG hastalarımızın yüzdesi literatürden daha fazla orandaydı.

Radyoterapi, boyun diseksiyonu ile tamamlanan geniş cerrahi yaklaşım MEK'lerde önerilen tedavi seçeneğidir.^(51-53,58,61,62,66) Daha önceden ya da operasyon esnasında invazyon kanıtı varsa komşu yapıların da rezeksiyonu gerekmektedir. Lenf nodu tutulumu, yüksek TNM evresi, yüksek histolojik evre yada tümörün lenf nodlarına yakınlığı varsa boyun diseksiyonu endikedir.^(57,61,62) Bu kriterlere sadık kalarak opere edilen 37 hastada cerrahi olarak geniş eksizyon amaçladık. 14 hastaya cerrahiye ek olarak boyun diseksiyonu uyguladık. Boyun diseksiyonu uygulanan hastaların yapılan spesmen incelemesinde 9 hastada lenf nodu metastazı saptanırken, 5 hastada lenf nodu tutulumu izlenmedi. Takipteki MEK hastalarından 2'si operasyonu kabul etmedi. Bu hastalardan birincisi parotis yerleşimli T3N0M0, HG tümörü mevcuttu. Radyoterapi (RT) alan, postRT düzelme gözlenmeyen hastada 7 ay sonra exitus gelişti. İkinci hastada ise submandibular gland yerleşimli T2N0M0, HG tümör mevcuttu. Kemoterapi (KT) ve RT aldığı halde düzelme gözlenmeyen bu hastada da 11 ay sonra exitus gelişti.

Adjuvant radyoterapi HG tümörler, stage III ve IV. tümör, aşırı perinöral, lenfovasküler invazyon, ekstrasgladüler uzanım, derin lob kaynaklı parotis tümörleri ve cerrahi sınırdan devam eden tümörlerde önerilmektedir.^(68,69) Tran ve ark.⁽⁷⁰⁾ çalışmasında cerrahi sınırın pozitif olduğu hastalarda postop RT ile lokal kontrolün % 50'den % 71'e çıktığını gözlemlemişler. North ve ark.⁽⁷¹⁾ serisinde sadece cerrahi tedavi uygulanan grupta başarısızlık oranı % 26 iken, ilaveten RT alanlarda bu oran % 4 olarak bildirilmiş. Hosokawa ve ark.⁽⁷²⁾ cerrahi açıdan şüphede kaldıkları veya pozitif cerrahi sınırlı hastalarda verilen RT'nin lokal kontrol ve sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu görülmüş. İG tümörlerde sadece histolojik bulgulara dayanarak verilecek RT tartışma konusudur. Bu yüzden klinik ve patolojik özellikler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bilgiler ışığında opere ettiğimiz 37 hastadan 21'ine adjuvant RT uyguladık. RT

endikasyonunu HG tümör, perinöral-lenfovasküler invazyon, cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu tutulumu, ileri evre tümör olarak belirledik. RT uygulanmasına rağmen bu 21 hastadan 13'ünde nüks, 4'ünde uzak metastaz izlendi. İG tümörlü hastalarımızda adjuvant RT endikasyonlarımız; pozitif cerrahi sınır, perinöral-lenfovasküler invazyon, ekstraplandüler yayılım idi. MEK hastalarımızda İG tümörlerin prognozu LG tümörlerin prognozundan daha kötüydü. Bu durum sadece histopatolojik bulgulara dayanarak İG tümörlere adjuvan RT verilebileceği fikrini doğurmaktadır ancak bu kararı vermek için daha geniş vaka serilerine ihtiyaç vardır.

İleri evre MEK'te kötü prognozu göz önünde alarak postop kemoradyasyon kürü baş-boyun skuamöz hücreli karsinomlarda olduğu gibi^(73,74) etkili olabileceği konusunda soru işaretleri bulunmaktadır. Bu amaçla yapılan çok az çalışma mevcut^(75,76) ve bu çalışmalara dahil edilen hasta sayısı az olduğundan sonuçları anlamlandırmak zordur. MEK'te yeni tedavi stratejileri için geniş çaplı serilere ihtiyaç vardır. Takibimizdeki MEK hastalarının 6'sına postop RT'ye ek olarak KT tedavisi verildi. Bu hastalar ileri evre, yüksek grade, cerrahi sınır pozitif olan vakalardı. Bu hastaların 4'ünde nüks, 1'inde uzak metastaz gelişti.

Literatürde 5 yıllık sağkalım süreleri % 57-92 aralığında değişmektedir^(22,54,58,66) ve bu durum MEK'in iyi prognozlu olduğunu destekler. Bizim hastalarımızda bu oran % 62 olarak ölçüldü. Takibimizdeki hastalarda HG oranı literatürdeki hastalardan daha yüksek orandaydı. Bu sebepten ötürü sağkalım oranı literatürdeki oranın alt sınırına yakın seviyede olduğunu düşünmekteyiz. Catherine ve ark.⁽⁶⁰⁾ yaptığı çalışmada 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı % 76,5 olarak ölçülürken bizim serimizde bu oran % 56'ydı. Catherine ve ark. çalışmasında T3-T4 toplamı (% 24,5), N1-N2 toplamı (% 15) gibi ileri evre hasta sayısı ve HG yüzdesi bizim serimizdeki yüzdelere daha düşük seviyelerdeydi.

Yaş önemli bir prognostik faktördür, çoğu tümör hayatlarının birinci yada ikinci dekatlarındaki genç hastalarda düşük gradeli lezyonlardır.^(22,58,77,78) Fabio ve ark. yaptığı çalışmada da⁽⁶⁴⁾ 40 yaştan büyük olmak tek ve çok değişkenli sağkalım analizlerinde önemli bir prognostik faktör olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda yaşam süresi üzerinde hem univariyant hem de multivariyant analizlerde önemli bir faktör olduğu gözlemlendi. Buna göre yaştaki her birim artış hastanın hazard riskini 1,08 kat (% 95 GA: 1,02-1,15) arttırmaktaydı.

MEK'te T evresi, tümör mobilitesi, komşu yapılara invazyon, metastaz önemli prognostik faktörlerdir, major tükürük bezleri arasında submandibular gland tümörleri en kötü prognozu gösterir.^(52,59,61) Fakat uluslar arası camiada kabul görmemiştir.⁽⁶²⁾ Bizim vaka serimizde tümör lokalizasyonunun hem yaşam süresi ile hastalıksız sağkalım üzerine etkisi olduğu gözlemlendi. Parotis lokalizasyonu en uzun yaşam süresine, sert damak lokalizasyonu en uzun hastalıksız sağkalım süresine (% 83) sahipken, submandibular gland ve gingiva lokalizasyonunun bulunduğu grup en düşük yaşam süresi ve hastalıksız sağkalım süresine sahip olduğu izlendi. Yapılan analizlerde T ve N evresinin yaşam süresi ve hastalıksız sağkalım süreleri üzerine literatürle uyumlu şekilde anlamlı etkisi olduğu izlendi. T1-T3 tümörlerde 5 yıllık yaşam beklentisi sırasıyla % 83, % 88 ve %38 olarak ölçülürken T4 tümörlerde bu oran % 0 olarak bulundu. Catherine H. ve ark.⁽⁶⁰⁾ çalışmasında bu değerler sırasıyla % 95,9, % 90,9, % 67,7, % 12,5 idi. Bizim çalışmadaki 5 yıllık hastalıksız sağkalım beklentisi T1-T4 tümörlerde sırasıyla % 84, % 58, % 19, % 0 iken Catherine H. ve ark.⁽⁶⁰⁾ çalışmasında % 91,7 % 84,5, % 66, % 16.7 olarak belirlendi. Bu iki çalışmada da T değerleri istatistiksel olarak prognoz üzerine etkiliydi, ancak prognozda başka etmenler de rol aldığından iki çalışma arasında farklılık gözlenmesi olağan idi. N0 tümörlerde 5 yıllık yaşam beklentisi ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım beklentisi sırasıyla % 92 ve % 76 olarak ölçülürken bu oranlar N1 ve N2 tümörlerin tamamında % 0 olarak ölçüldü. Metastaz gelişimi hem univariyant hem de multivariyant analizlerde yaşam süresi ve hastalıksız yaşam süresi üzerinde önemli ölçüde etkiliydi.

MEK'te histolojik grade önemli prognostik faktörlerdendir, 5 yıllık genel sağkalım LG'de % 92-% 100, İG'de % 62-92 ve HG'de % 0-43 arasındadır.^(22,52,56,58,61,67,78) Bizim MEK serimizde histolojik grade'nin sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı etkisi izlendi. 5 yıllık genel sağkalım LG, İG, HG tümörlerde sırasıyla % 100, % 71 ve % 32 olup, literatürle uyumluydu. 5 yıllık hastalıksız sağkalım beklentisi de sırasıyla % 100, % 40, % 37 olarak ölçüldü. LG tümörlerin hiçbirinde takipleri süresince ölüm veya nüks izlenmedi. Nance ve ark.⁽⁷⁹⁾ ile Catherine ve ark.⁽⁶⁰⁾ çalışmasında HG tümörlerde kötüleşen sağkalım oranı izlenirken, LG ve İG tümörler arasında gerek yaşam süresi gerekse hastalıksız sağkalım süresi açısından önemli bir farklılık gözlenmediği saptanmış. Bizim serimizde hem HG hem de İG tümörlerin LG tümörlere göre anlamlı şekilde farklı davranışı mevcuttu.

Alexander D. Rapids ve ark.⁽⁸⁰⁾ yaptığı çalışmada % 33 hastada pozitif cerrahi sınır izlenmiş. Bu hastaların hepsi HG yada İG tümörler olup tamamına postop RT uygulanmış. Bu vakaların biri hariç hepsinde nüks izlenmiş. Catherine H. ve ark.⁽⁶⁰⁾ yaptığı çalışmada ise bu oran % 46,9 olarak bulunmuş. Bu çalışmada pozitif cerrahi sınır önemli istatistiksel yaşam süresi farklılığı göstermese de bu hasta grubunda kötüleşen sağkalım eğilimi izlenmiş. Bu duruma ek olarak azalmış hastalıksız sağkalım, artmış nüksetme ve uzak metastaz oranları saptanmış. Bizim çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliği % 13,5 seviyelerindeydi, bunların tamamı İG veya HG tümörlerdi. Bu hastaların hepsine postop RT uygulandı. Cerrahi sınırdaki tümör devamlılığı bizim vaka serimizde hastalıksız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi izlenmezken, yaşam süresi üzerinde hem univariyant hemde multivariyant analizlerde önemli etkisi olduğu izlendi. MEK’de fasiyal siniri korumak amacıyla yapılacak total onkolojik rezeksiyon riske atılmamalıdır. Kalınlaşmış sinir veya siniri çevrelemiş dairesel tümörler gibi şüpheli durumlarda sinir biyopsisi, cerrahi sinir rezeksiyonu kararı vermesine yardımcı olabilir. Sinirin rezeksiyonsuz lokal kontrol şansı düşüktür, buna rağmen tümörün sadece sinire yakın olması rezeksiyon yetkisi vermez. Bu bulgular cerrahi öncesi görüntüleme ve ince iğne aspirasyon biyopsisi ile histolojik evrelemenin önemini ortaya koyar, cerraha tükrük bezi rezeksiyonu ile ilgili önemli bilgiler verir.^(81,82)

Brandwein ve ark.⁽⁶²⁾ yaptığı çalışmada perinöral invazyon önemli bir prognostik faktör olarak izlenirken Catherine H. ve ark.⁽⁶⁰⁾ serisinde de hem yaşam süresi hem de hastalıksız yaşam süresi üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Bizim vaka serimizde univariyant analizde yaşam süresi, hastalıksız sağkalım süresi üzerinde anlamlı prognostik etkisi olduğu izlenirken multivariyant analizde de hastalıksız yaşam süresi üzerinde önemli etkisi olduğu izlendi.

MEK hastalarda uzak metastaz gelişimi de önemli bir parametreydi. Hem univariyant hem de multivariyant analizde yaşam süresi, hastalıksız sağkalım süresi üzerine anlamlı etkisi olduğu izlendi. Benzer durum Catherine H. ve ark.⁽⁶⁰⁾ çalışmasında da incelemeye alınmış, yaşam süresi ve hastalıksız sağkalım süresi üzerinde anlamlı etkisi gözlenmiştir.

Kanserler üzerine yapılan moleküler, biyolojik son çalışmalar tümör süpressör genlerin fonksiyon kaybının tümör oluşumunda önemli bir rol aldığını göstermiştir. En iyi bilinen tümör süpressör genlerinden biri p53'tür. p53 proteini DNA tamiri, hücre döngüsünün kontrolü, genomik kararlılığın sağlanması, kromozom ayrılmasının düzenlenmesi, gen ifadesinin düzenlenmesi, yaşlanma ve programlı hücre ölümü gibi birçok hücreyel olayda rol almaktadır.⁽³³⁾ NIH3T3 hücrelerinde mdm-2 geni overekspresyonu tümörojenik overekspresyonu artırdığı izlenmiş, bu durum mdm-2'nin bir onkogen olarak kabul edilmesini sağlamıştır. mdm-2 geninin aktive olmuş ras onkogeniyle birlikte radların embriyonel fibroblast hücrelerini ölümsüzleştirebildiği görülmüş.⁽³⁶⁾ İnsan osteogenik sarkomlarının % 40-60'ı ve yumuşak doku sarkomlarının % 30'unda bu genin artmış ekspresyonu gözlenmiş.⁽³⁵⁻³⁶⁾ Mdm-2'nin önemli bir görevi de p53 tümör süpressör proteinine bağlanıp bunun bir transkripsiyon faktörü olarak iş görmesini engeller.⁽³⁷⁾ Ayrıca p53, mdm-2 ekspresyonunu artırır. Bu durum bize mdm-2'nin p53 üzerine negatif feedback etkisi olduğunu göstermektedir.⁽³⁸⁾ Survivin potent bir caspase inhibitörüdür. Bunun overekspresyonu birçok apoptotik uyarıya resistans hale getirir. Survivin'in aşırı ekspresyonu p53'ün proteozom aracılı parçalanması ile ilgilidir.⁽⁴³⁾ Ayrıca survivin'in p53 üzerinde regülatör bir etkisi vardır. Bu etkisini mdm-2 üzerinden gerçekleştirir.⁽⁸⁵⁾ Meme kanseri⁽⁸⁶⁾ üzerinde yapılan incelemede survivin ve mutant p53 birlikteliği kötü prognostik faktör olarak bulunurken, pankreas kanseri.⁽⁸⁷⁾ ve renal hücreli karsinomda.⁽⁸⁸⁾ yapılan araştırmada bu birlikteliğin prognoz üzerine anlamlı ilişkisi saptanmamış.

Daha önceki tükürük bezi tümörleriyle yapılan mutant p53 ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen mdm-2 ve survivin ile yapılan çalışmalar henüz net değil.⁽⁸⁹⁾ Bu üç parametrenin MEK prognozunda önemli etkisi olabileceği gibi, bu parametlerin birlikteliği, birbiriyle olan etkileşimi bu hastalığın gidişatına yön verebilir. Bu bağlamda yapılacak olan çalışmalar MEK'in takibi ve tedavisine ışık tutabilir. Literatürde MEK üzerinde mutant p53 ve mdm-2'nin koekspresyonuyla ilgili tek çalışma varken⁽⁹⁰⁾, mutant p53, mdm-2 ve survivin'in birlikteliği ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda MEK prognozunda yaş, grade, klinik evre gibi farklı faktörlerin yanı sıra, bu üç parametrenin de etkisini ve bunların birlikteliğinin prognoza katkısını incelemeyi amaç edindik. Ayrıca pleomorfik adenomlu hastalarda da immünohistokimyasal

yöntemle mutant p53, mdm-2 ve survivin ekspresyonuna bakıldı. Bu ekspresyon yüzdeleri MEK’li hastalarla karşılaştırılıp istatistiksel değerlendirme yapıldı.

MEK’te mutant p53 ekspresyonu % 8 ile % 80’ninde ortaya çıkar. Bazı otörler bunu yüksek histolojik evre, tümör boyutu artışı ve rejyonel metastaz varlığı; dolayısıyla kötü prognozla ilişkilendirir.^(91,92) Fabio ve ark.⁽⁶⁴⁾ çalışmasında MEK’teki mutant p53 ekspresyonu % 16,4 bulunmukla birlikte, kötü prognozla koreleymiş. Bu çalışmada 5 yıllık sağkalım oranı mutant p53(-) hastalarda % 78,4 iken, mutant p53(+) hastalarda % 27,2 olarak bulunmuş. Ehab ve ark.⁽⁹⁰⁾ çalışmasında primer vakaların % 80’ninde, rekürren vakaların % 100’ünde mutant p53 pozitif bulunmuş. Aynı çalışmada mutant p53 ekspresyonu karsinogeneizde erken basamak olmakla birlikte, yüksek histolojik grade, tümör davranışı ve lokal rekürrensle ilişkili bulunmuş. Bizim çalışmamızda mutant p53 pozitifliği % 62,1 olup literatürle uyumlu idi. Mutant p53 pozitifliği mortaliteyle ilişkili bulundu ($p=0,044$) ve exitus gelişen hastalarda mutant p53 değerleri daha yüksek seviyelerdeydi. Ayrıca mutant p53 pozitifliğinin yaşam süresi üzerinde de anlamlı etkisi mevcuttu ($p=0,042$). Buna göre 5 yıllık yaşam beklentisi mutant p53(-) hastalarda % 93 iken, mutant p53(+) hastalarda bu oran % 44’e kadar düşmekteydi. Bununla birlikte mutant p53 pozitifliğinin grade üzerine de etkisi mevcuttu. LG ile İG arasında fark izlenmezken LG ile HG arasında mutant p53 pozitifliği açısından anlamlı derecede fark vardı ($p=0,05$). Ancak mutant p53 ekspresyonunun T ve N evreleri üzerinde anlamlı bir ilişkisi saptanmadı. Pleomorfik adenom ile yapılan karşılaştırmada mutant p53 ekspresyonu MEK’li hastalarda daha yüksek orandaydı ($p=0,001$).

mdm-2 pozitifliği Ehab ve ark.⁽⁹⁰⁾ yaptığı çalışmada % 70 olarak bulunurken, mdm-2’nin histolojik evreyle ilişkisi saptanmış. de Araujo V ve ark.⁽⁹³⁾ minör tükrük bezi tümörlerinde yaptıkları çalışmada, malign ve benign tümörler kıyaslandığında mdm-2 oranları açısından fark saptanmamış. Bizim çalışmamızda mdm-2 pozitifliği % 78,3 olup literatüre yakın seviyelerdeydi. Ancak mdm-2 ekspresyonunun mortalite, yaşam süresi, T, N evresi ve grade üzerinde anlamlı bir ilişkisi saptanmadı. MEK ve pleomorfik adenomlu hastalar kıyaslandığında da mdm-2 pozitifliği açısından anlamlı bir fark izlenmedi.

Markus Stenner ve ark.⁽⁹⁴⁾ çalışmasında MEK hastalarında stoplazmik survivin ekspresyonu % 71,4 olarak saptanmış ve HG ile LG tümörler arasında fark

saptanmamakla birlikte yaş, cinsiyet, stage (T,N) ile stoplazmik survivin arasında anlamlı ilişki bulunmamış. Bu çalışmada tükürük bezi kanserlerinde survivin ekspresyonu ile sağkalım ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım arasında korelasyon gözlenirken bu ilişki izole MEK'te izlenmemiş. Nikitakis ve ark.⁽⁹⁵⁾ yaptığı çalışmada survivin ekspresyonu açısından malign ile benign tükürük bezi tümörleri arasında fark izlenmemiş. Lee J. Ve ark.⁽⁹⁶⁾ 311 cerrahi rezekte gastrik kanser örneklerinde survivin STAT3 aktivasyonu yaparak prognostik role sahip olduğu gözlenmiş. Qi ve ark.⁽⁹⁷⁾ survivin mRNA'nın ekspresyonunu malign tükürük bezi tümörlerinde benign tümörlere oranla daha yüksek bulmuşlar. Tobias Ettl ve ark.⁽⁹⁸⁾ pozitif sitoplazmik survivin ekspresyonu MEK hastaların % 30,6 olarak saptamış. Bu çalışmada sitoplazmik survivin ekspresyonu diğer klinikopatolojik parametreler için herhangi bir korelasyon göstermemesine rağmen, pozitif nükleer survivin MEK'te yaş (>70), ileri T ve N evresi ile ilişkili bulunmuş. Bunun aksine, rekürrens ve uzak metastaz ile ilgili anlamlı olmayan ilişki saptanmış. Ancak nükleer survivin ekspresyonu MEK hastalarında grade ile ilişkili bulunmamış. Nükleer survivin boyaması MEK'te kötü sağkalım ile belirgin şekilde ilişkili saptanırken, pozitif sitoplazmik survivin ekspresyonu istatistiksel anlamlılık değeri olmaksızın MEK içinde daha iyi sağkalım oranları ile ters ilişkili bulunmuş. Bizim çalışmada nükleer survivin ekspresyonu % 54 olarak bulundu. Survivin ekspresyonunun mortalite, yaşam süresi, nüks, T ve N evresi üzerinde etkisi izlenmezken, grade ile anlamlı ilişki saptandı. İG ile HG tümörleri arasında survivin ekspresyonu açısından anlamlı fark mevcuttu ve grade arttıkça ekspresyon yüzdesi artıyordu. Pleomorfik adenom ile MEK arasında yapılan kıyaslamada ise survivinin pleomorfik adenomda daha yüksek oranda eksprese olduğu izlendi.(p<0,001)

Mutant p53 aberran ekspresyonu ve mdm-2 overekspresyonu farklı benign ve malign tükürük bezi tümörleri üzerine etkisi ile ilgili pek çok çalışma yapıldığı görülmektedir.^(93,99) Ancak literatürde MEK üzerinde yapılmış tek çalışma mevcut.⁽⁹⁰⁾ Ehab ve ark. 20 MEK vakasından 4 tanesinde hem mutant p53 hem de mdm-2 pozitifliği izlenmiş olup ikisi arasında ilişki olabileceği düşünülmüş. Bizim çalışmamızda 20 vakada bu iki belirteçin pozitifliği izlenmesine rağmen mutant p53 ve mdm-2 arasında anlamlı korelasyon izlenmedi. Yapılan incelemede mutant p53 ile survivin arasında zayıf olsada anlamlı bir korelasyon saptandı (r=0,334, p=0,043). Buna göre mutant p53 artarken survivin miktarı da artmaktaydı. Aynı inceleme survivin ile

mdm-2 arasında yapıldı, ancak anlamlı korelasyon saptanmadı. Literatürde MEK hastalarında mutant p53 ile survivin veya mdm-2 ile survivin koekspresyonu üzerinde yapılan çalışma mevcut değildi. Bu belirteçlerin MEK prognozuna etkisi üzerine yapılan çalışmalarda da farklı sonuçlar bulunmaktadır.

Çalışmamızda farklı parametreleri inceleyerek bunların MEK prognozuna etkisini göstermeyi amaç edindik. Kanser prognozunda demografik özellikler yanı sıra tümör süpressör genler ve onkogenlerin de etkisi gün geçtikçe aydınlığa kavuşmaktadır. Geniş vaka serileri, farklı parametreler ve farklı metodlarla yapılacak olan incelemeler kanserin takibinde olduğu kadar tedavisine de ışık tutacaktır. MEK tedavisinde etkinliği kanıtlanmış kemoterapotik ajan henüz bulunamamıştır. Moleküler hedefli tedaviler ve genetik analizler ileride MEK tedavisinde de yerini alacaktır. Biz bu bağlamda MEK hastalarında mutant p53, survivin ve mdm-2 ekspresyonunu değerlendirdik. Mutant p53 ve survivin'in istatistiksel olarak prognostik etkisini saptadık. Bu konu üzerinde daha fazla hasta sayısı ve farklı markerlerle yapılacak çalışmalar geleceğe ışık tutacaktır.

7. SONUÇ ve ÖNERİLER

MEK tanısıyla takip ettiğimiz 39 hastanın incelendiği bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Yaşam süresi; tümörün yerleşim yeri, T, N evresi, histolojik grade, cerrahi sınır pozitifliği, perinöral invazyon, yaş, metastaz ve nüks gelişimi ile ilişkilidir.

2. Hastalıksız sağkalım süresi; tümörün yerleşim yeri, T, N evresi, histolojik grade, perinöral invazyon, metastaz gelişimi ile ilişkilidir.

5. Mutant p53 ekspresyonu; histolojik grade, ölüm oranı, yaşam süresi ile ilişkilidir.

6. Survivin ekspresyonu; histolojik grade ile ilişkili iken T, N evresi, ölüm oranı, hastalıksız yaşam süresi, nüks üzerine etkisi izlenmemiştir.

7. mdm-2 ekspresyonunun histolojik grade, stage, ölüm oranı, nüks, hastalıksız sağkalım süresi üzerine etkisi izlenmemiştir.

8. Pleomorfik adenomlarda mukoepidermoid karsinomlara göre mutant p53 ekspresyonu daha az, survivin ekspresyonu daha fazla olup, mdm-2 ekspresyonu açısından fark izlenmemiştir.

9. Mutant p53 ile survivin koekspresyonu açısından anlamlı korelasyon varken, bu ilişki mutant p53 ile mdm-2 ve survivin ile mdm-2 arasında gözlenmemiştir.

KAYNAKLAR

1. **Conley J.** Salivary Gland and Facial Nerve. *Thieme Verlag* **1975**;124-42.
2. **Kaya S.** *Parotis bezi hastalıkları*, kitap
3. **Ünlü Y.** *Tükürük bezi hastalıkları*. Erciyes Ün. Basımevi. Kayseri. **1996**.
4. **Gates GA, Johns ME.** Biochemistry of the salivary glands and Saliva. *Otolaryngology*. Paparella MM, Shumrick DA(ed)WB Saunders co.**1980**.Vol:1, Ch:23, pp56-84
5. **Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D.** World Health Organization Classification of Tumours: *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. IARC Press: Lyon **2005**.
6. **Deschler D, Day T.** TNM Staging of Head and Neck Cancer and Neck Cancer Dissection. *American Academy of Otolaryngology*; Head and Neck Surgery Foundation **2008**.
7. **Lin CC, Tsai MH, Huang CC, Hua CH, Tseng HC, Huang ST.** Parotid tumours: A 10-year experience. *Am J Otolaryngol* **2008**;29:94-100.
8. **Krolls SO, Trodahl JN, Boyers RJ.** Salivary gland lesions in children. A survey of 430 cases. *Cancer* **1972**;30:459-469.
9. **Stennert E.** Histopathology of pleomorphic adenoma in the parotid gland: A prospective unselected series of 100 cases, *Laryngol* **2001**;111:2195- 2200.
10. **Witt RL.** The significance of the margin in parotid surgery for pleomorphic adenoma, *Laryngoscope* **2002**;112:2141-2154.
11. **Seifert G.** Histopathology of malignant salivary gland tumours. *Eur J Cancer B Oral Oncol* **1992**;28B:49.
12. **Okuyucu Ş.** Case Presentation of Carsinoma Ex-Pleomorphic Adenoma. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* **2005**;27:35-38.
13. **Aynacı O, Önder Ç, Yıldız K.** Malignant mixed tumor of salivary gland with a solitary metastasis to the tibia. *Arch Orthop Trauma Surg* **2001**;121:294-296.
14. **Kaya S.** *Tükürük bezi hastalıkları*. 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi **1997**;221-69.
15. **Byrne MN, Spector JG.** Parotid masses: Evaluation, analysis and current management. *Laryngoscope* **1998**;98-99:105.
16. **Yağız C, Karaman E.** Tükürük bezlerinin selim tümörleri. *Türkiye Klinikleri Kulak Burun Boğaz Dergisi* **2007**;3:22-6.
17. **Suen JY, Snyderman NL.** Benign Neoplasms of the Salivary Glands, *Otolaryngology Head and Neck Surgery* **1992**;61:1029-42. 79
18. **Batsakis JG, Luna MA, el-Naggar AK.** Basaloid monomorphic adenomas, *Ann Otol Rhinol Laryngol* **1991**;100:687-690.
19. **Dardick I.** Trabecular and solid-cribriform types of basal cell adenoma: A morphologic study of two cases of an unusual variant of monomorphic adenoma, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **1992**;73:75-83.

20. **Hamperl H.** Benign and malignant oncocytoma. *Cancer* **1962**;15:1019- 1027.
21. **Lopes, M.A., Kowalski, L.P., da Cunha Santos, G., Paes de Almeida, O.** A clinicopathologic study of 196 intraoral minor salivary gland tumours. *J Oral Pathol Med.* **1999**;28:264-267.
22. **Nascimento AG, Amaral ALP, Prado LAF, Kligerman J, Silveira TRP.** Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: a clinicopathologic study of 46 cases. *Head Neck Surg.* **1986**;8:409-417.
23. **Eversole, L.R.** Mucoepidermoid carcinomas: review of 815 reported cases. *J Oral Surg.* **1970**;28:490-494.
24. **Ellis, G.L., Auclair, P.L.** Tumours of the salivary glands. 3rd ed. Armed Forces Institute of Pathology: Washington. **1996**
25. **Ferreiro, J.A., Stylopoulos, N.** Oncocytic differentiation in salivary gland tumors. *J Laryngol Otol.* **1995**;109:569-571.
26. **Urano, M., Abe, M., Horibe, Y., Kuroda, M., Mizoguchi, Y., Sakurai, K., Naito, K.** Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the salivary glands. *Pathol Res Pract.* **2002**;198:305-310.
27. **Monoo, K., Sageshima, M., Ito, E., Nishihira, S., Ishikawa, K.** Histopathological grading and clinic features of patients with mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* **2003**;106:192-198.
28. **Spiro RH.** Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2807 patients. *Head Neck Surg* **1986**;8:177-184.
29. **Eibling DE, Johnson JT, McCoy JP.** Flow cytometric evaluation of adenoid cystic carcinoma: Correlation with histologic subtype and survival. *Am J Surg* **1991**;162-367.
30. **Fordice J, Kershaw C, El-Naggar A and others.** Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **1999**;125:149.
31. **Peel RL.** Diseases of the salivary glands. In Barnes L, editor: Surgical pathology of the head and neck, ed 2, New York, **2001**.
32. **Varley JM, Evans DGR, Birch JM,** Li-Fraumeni syndrome-a molecular and clinical review, *British Journal of Cancer*, **1997**;76(1):1-14
33. **Haris CC.** Structure and function of the p53 tumor suppressor gene: clues for rational cancer therapeutic strategies. *J. Nat. Can. Inst.*, **1996**; 88: 1442-1455
34. **Harris CC, Hollstein M.** Clinical implications of the p53 tumor suppressor gene. *N Engl J Med* **1993**; 329:1318-27.
35. **Chen L, Agarwal S, Zhou W, Zhang R, Chen J.** Synergistic activation of p53 by inhibition of MDM2 expression and DNA damage. *Proc Natl Acad Sci* **1998**; 95:195-200.
36. **Zhang Z, Li M, Wang H, Agarwal S, Zhang R.** Antisense therapy targeting MDM2 oncogene in prostate cancer: Effects on proliferation, apoptosis, multiple gene expression, and chemotherapy. *PNAS* **2003**; 100(20):11636-11641.
37. **Ranju R, Agarwal M, Mathur M, Wasylyk B, Shukla K.** Induction of mdm2-p2 transcripts correlates with stabilized wild-type p53 in betel- and tobacco-related human oral cancer. *Am J Pathol* **2000**; 157:587-596.

38. **Prives C, Hall P.** The p53 pathway. *J Pathol* **1999**; 187:112-126.
39. **Jaskoll T, Chen H, Min ZY, Wu D, Melnick M.** Developmental expression of survivin during embryonic submandibular salivary gland development. *BMC Dev Biol* **2001**;1:5.
40. **Schmitz M, Diestelkoetter P, Weigle B, et al.** Generation of survivin-specific CD8+ T effector cells by dendritic cells pulsed with protein or selected peptides. *Cancer Res* **2000**;60:4845–9.
41. **Yamamoto T, Tanigawa N.** The role of survivin as a new target of diagnosis and treatment in human cancer. *Med Electron Microsc* **2001**;34:207–12.
42. **Qi H, Wang KM, Liang YQ, Yang LL.** Expression and clinic pathological significance of survivin mRNA and protein in salivary gland tumors. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue* **2007**;16:18–23
43. **Mu'nger K, Howley PM.** Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res.* **2002**; 89; 213–228
44. **Preuss SF, Weinell A, Molitor M et al.** Nuclear survivin expression is associated with HPV-independent carcinogenesis and is an indicator of poor prognosis in oropharyngeal cancer. *Br. J. Cancer* **2008**; 98; 627–632.
45. **Altieri DC.** Survivin, cancer networks and pathway-directed drug discovery. *Nat. Rev. Cancer* **2008**; 8; 61–70.18–23.
46. **Li F.** Survivin study: what is the next wave? *J. Cell. Physiol.* **2003**; 197; 8–29.
47. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer; **2010**.
48. **Vander Poorten VL.** Salivary gland carcinoma – stepping up the prognostic ladder. Amsterdam, the Netherlands: University of Amsterdam, **2002**; 222.
49. **Chandana SR, Conley BA.** Salivary gland cancers: current treatments, molecular characteristics and new therapies. *Expert Rev. Anticancer Ther.* **2008**; 8; 645–652.
50. **Rapidis AD, Givalos N, Gakiopoulou H et al.** Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. Review of the literature and clinicopathological analysis of 18 patients. *Oral Oncol.* **2007**; 43; 130–136.
51. **Plambeck K, Friedrich RE, Bahlo M, Bartel-Friedrich S, Klapdor R.** TNM staging, histopathological grading, and tumor-associated antigens in patients with a history of mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. *Anticancer Res.* **1999**; 19:2397 2404.
52. **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. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* **1994**;30B:329-334.
53. **Goode RK, Auclair PL, Ellis GL.** Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: clinical and histopathologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. *Cancer.* **1998**;82:1217-1224.
54. **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. *Mod Pathol.* **2001**;14:1008-1014.

55. Skalova A, Lehtonen H, Von Boguslawsky K, Leivo I. Prognostic significance of cell proliferation in mucoepidermoid carcinoma of the salivary gland: clinicopathological study using MIB1 antibody in paraffin sections. *Hum Pathol*. **1994**; 25:929-935.
56. Yin H-F, Okada N, Takagi M. Apoptosis and apoptotic-related factors in mucoepidermoid carcinoma of the oral minor salivary glands. *Pathol Int*. **2000**;50: 603-609.
57. Healey WV, Perzin KH, Smith L. Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin: classification, clinical-pathologic correlation and results of treatment. *Cancer*. **1970**;26:368-388.
58. Clode AL, Fonseca I, Santos JR, Soares J. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands: a reappraisal of the influence of tumor differentiation on prognosis. *J Surg Oncol*. **1991**;46:100-106.
59. Auclair PL, Goode RK, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands. *Cancer*. **1992**;69:2021-2030.
60. Catherine H. McHugh, Dianna B. Roberts, Adel K. El-Naggar, et al. Prognostic Factors in Mucoepidermoid Carcinoma of the Salivary Glands. *Caner*, **2011**;000:0000 000
61. Spiro RH, Huvos AG, Berk R, Strong EW. Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin: a clinicopathologic study of 367 cases. *Am J Surg*. **1978**;136: 461-468.
62. Brandwein MS, Ivanov K, Wallace DI, et al. Mucoepidermoid carcinoma: a clinicopathologic study of 80 patients with special reference to histological grading. *Am J Surg Pathol*. **2001**;25:835-845.
63. Auclair PL, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR, eds. *Surgical Pathology of the Salivary Glands*. Vol 25. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; **1991**;269-298. Major Problems in Pathology Series.
64. Fabio Ramoa Pires, Oslei Paes de Almeida, Vera Cavalcanti de Araujo, et al. Prognostic Factors in Head and Neck Mucoepidermoid Carcinoma. *Arch Otolaryngolol. Head neck Surg*. **2004**;130:174-180
65. Batsakis JG, Luna MA. Histopathologic grading of salivary gland neoplasms, I: mucoepidermoid carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. **1990**;99:835-838.
66. Suzuki M, Ichimiya I, Matsushita F, Mogi G. Histological features and prognosis of patients with mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland. *J Laryngol Otol*. **1998**;112:944-947.
67. Guzzo M, Andreola S, Sirizzotti G, Cantu G. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands: clinicopathologic review of 108 patients treated at the National Cancer Institute of Milan. *Ann Surg Oncol*. **2002**;9:688-695.
68. Luna MA. Salivary mucoepidermoid carcinoma: Revisited. *Adv Anat Pathol*. **2006**;13:293-307.
69. Kaszuba SM, Zafereo ME, Rosenthal DI, El-Naggar AK, Weber RS. Effect of initial treatment on disease outcome for patients with submandibular gland carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. **2007**;133:546-550.
70. Tran L, Sadeghi A, Hanson D, Juillard G, Mackintosh R, Calcaterra TC et al. Major salivary gland tumors: treatment results and prognostic factors. *Laryngoscope* **1986**;96: 1139–1144.
71. North CA, Lee DJ, Piantadosi S, Zahurak M, Johns ME. Carcinoma of the major salivary glands treated by surgery or surgery plus postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1990**;18: 1319 1326.

72. **Hosokawa Y, Shirato H, Kagei K, Hashimoto S, Nishioka T, Tei K et al.** Role of radiotherapy for mucoepidermoid carcinoma of salivary gland. *Oral Oncol* **1999**;35: 105–111.
73. **Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al.** Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* **2004**;350:1937-1944.
74. **Bernier J, Domette C, Ozsahin M, et al.** European Organisation for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* **2004**;350:1945-1952.
75. **Katori H, Tsukuda M.** Concurrent chemoradiotherapy with cyclophosphamide, pirarubicin, and cisplatin for patients with locally advanced salivary gland carcinoma. *Acta Otolaryngol.* **2006**;126:1309-1314.
76. **Tanvetyanon T, Qin D, Padhya T, et al.** Outcomes of postoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced major salivary gland carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* **2009**;135:687-692.
77. **Hicks J, Flaitz C.** Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands in children and adolescents: assessment of proliferation markers. *Oral Oncol.* **2000**;36:454-460.
78. **Hicks MJ, el-Naggar AK, Flaitz CM, Luna MA, Batsakis JG.** Histocytologic grading of mucoepidermoid carcinoma of major salivary glands in prognosis and survival: a clinicopathologic and flow cytometric investigation. *Head Neck.* **1995**; 17:89-95.
79. **Nance MA, Seethala RR, Wang Y, et al.** Treatment and survival outcomes based on histological grading in patients with head and neck mucoepidermoid carcinoma. *Cancer.* **2008**;113:2082-2089.
80. **Alexander D. Rapids, Nikolaos Givalos, Hariklia Gakiopoulou, et al.** Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. Review of the literature and clinicopathological analysis of 18 patient. *Oral Oncology.* **2007**;43, 130-136
81. **Lin AC, Bhattacharyya N.** The utility of fine needle aspiration in parotid malignancy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* **2007**;136:793-798.
82. **Venook AP, Tseng A Jr, Meyers FJ, et al.** Cisplatin, doxorubicin and 5-fluorouracil chemotherapy for salivary gland malignancies: a pilot study of the Northern California Oncology Group. *J Clin Oncol.* **1987**;5:951-955.
83. **Li F, Ling X.** Survivin study: an update of qwhat is the next waveq? *J Cell Physiol* **2006**;208:476-86.
84. **Lai SY, Johnson FM.** Defining the role of the JAK-STAT pathway in head and neck and thoracic malignancies: implications for future therapeutic approaches. *Drug Resist Updat* **2010**;13:67-78.
85. **Zhanxiang Wang, Seiji Fukuda, Louis M Pelus.** Survivin regulates the p53 tumor suppressor gene family. *Oncogene* **2004**; 23, 8146–8153
86. **Ranade KJ, Nerurkar AV, Phulpagar MD, Shirsat NV.** Expression of survivin and p53 proteins and their correlation with hormone receptor status in Indian breast cancer patients. *Indian J Med Sci.* **2009 Nov**;63(11):481-90.
87. **Ansari D, Rosendahl A, Elebro J, Andersson R.** Systematic review of immunohistochemical biomarkers to identify prognostic subgroups of patients with pancreatic cancer. *Br J Surg.* **2011 Aug**;98(8):1041-55.

88. **Baytekin F, Tuna B, Mungan U, Aslan G, Yorukoglu K.** Significance of P-glycoprotein, p53, and survivin expression in renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* **2011 Sep-Oct**;29(5):502-7. Epub 2009 Nov 27.
89. **Giordana M, Duo D, Gasverde S, Trevisan E, Boghi A, Morra I, Pradotto L, Mauro A.** Mdm-2 overexpression is associated with short survival in adults with medulloblastoma. *Neuro-oncol* **2002**; 4:115-122.
90. **Ehab S Abd-Elhamid, Mohamed H Elmalahy.** Image cytometric analysis of p53 and mdm-2 expression in primary and recurrentmucoepidermoid carcinoma of parotid gland: immunohistochemical study. *Diagnostic Pathology* **2010**; 5:72
91. **Sompuram R, Kodela V, Zhang K, Ramanathan H, Radcliffe G, Falb P, Bogen A.** A novel quality control slide for quantitative immunohistochemistry testing. *J Histochem & Cytochem* **2002**; 50:1425-1434
92. **Sheikh M, Shao Z, Hussain A, Fontana J.** The p53 binding protein mdm2 gene is differentially expressed in human breast carcinoma. *Cancer Res* **1993**; 53:3226-3228
93. **de Araujo V, Martins M, Leite R, Gomez N.** Immunohistochemical mdm-2 expression in minor salivary gland tumors and its relationship to p53 gene status. *Oral Oncol* **2000**; 36:67-69.
94. **Markus Stenner, Antje Weinell, Tobias Ponert, et al.** Cytoplasmic expression of survivin is an independent predictor of poor prognosis in patients with salivary gland cancer. *Histopathology* **2010**; 57, 699–706
95. **Nikitakis NG, Scheper MA, Papanikolaou VS, Sklavounou A, Sauk JJ.** Immunohistochemical expression of the oncogenic molecules active Stat3 and survivin in benign and malignant salivary gland tumours. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* **2009**; 107; 837–843.
96. **Lee J, Kang WK, Park JO et al.** Expression of activated signal transducer and activator of transcription 3 predicts poor clinical outcome in gastric adenocarcinoma. *APMIS* **2009**; 117; 598–606
97. **Qi H, Wang KM, Liang YQ, Yang LL.** [Expression and clinic pathological significance of survivin mRNA and protein in salivary gland tumours]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue* **2007**;16
98. **Tobias Ettl, Clemens Stiegler, Katharina Zeitler et al.** EGFR, HER2, survivin, and loss of pSTAT3 characterize high-grade malignancy in salivary gland cancer with impact on prognosis. *Human Pathology* **2012**; 43, 921–931
99. **Gallo O, Franchi A, Bianchi S, Boddi V, Giannelli E, Alujmo E.** p53 oncoprotein expression in parotid gland carcinoma is associated with clinical outcome. *Cancer* **1995**; 75(8):2037-2044.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Murat DOĞRUSÖZ
Doğum Tarihi / Yeri : 19.11.1979 / HATAY
Medeni Durumu : Evli
Adres : Toros Mh. 78090 Sk. Hikmet Temel Apt. K:3 D:6
Çukurova / ADANA
Telefon : 0 (505) 575 85 74
Faks : -
E-mail : muratdogrusoz@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Kızılay Kan Merkezi / Hatay
Yenikent Devlet Hastanesi/SAKARYA
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
KBB Anabilim Dalı / ADANA
Dernek Üyelikleri : Çukurova KBB Derneği
Alınan Burslar : -
Yabancı Dil(ler) : İngilizce
Diğer Hususlar : -