

T.C.

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI



**PAROTİS TÜMÖR TANILI HASTALARDA KLİNİK VE
HİSTOPATOLOJİK VERİLERİN SİSTEMİK İNFLAMASYON
PARAMETRELERİ VE DİFÜZYON AĞIRLIKLİ MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET UFUK KILIÇTAŞ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. ÖZLEM ÇELEBİ ERDİVANLI

RİZE-2022

BEYAN

Tarafımdan hazırlanan ‘**Parotis tümör tanılı hastalarda klinik ve histopatolojik verilerin sistemik inflamasyon parametreleri ve difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleri ile değerlendirilmesi**’ başlıklı bu tezin, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim.

/ /2022

Dr. Ahmet Ufuk KILIÇTAŞ

Uyarı: Bu tezde kullanılan özgün ve/veya başka kaynaklardan sunulan içeriğin kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanma sürecinde beni yönlendiren ve desteğini hiç esirgemeyen, tezimin danışmanlığını üstlenen sevgili hocam Doç. Dr. Özlem ÇELEBİ ERDİVANLI'ya,

Kulak burun boğaz ve baş-boyun cerrahisi pratiğimin gelişmesinde emekleri olan hocalarım; Prof. Dr. Engin DURSUN'a, Prof. Dr. Münir DEMİRCİ'ye, Doç. Dr. Suat TERZİ'ye, Doç. Dr. Metin ÇELİKER'e, Doç. Dr. Zerrin ÖZERGİN COŞKUN'a, Doç. Dr. Emine DEMİR'e,

Asistanlık sürecini beraber geçirdiğim, birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım, değerli büyüklerim Op. Dr. Mehmet BİRİNCİ'ye, Op. Dr. Şeyma KAYA BAYSAL'a, Op. Dr. Gökhan ŞAFAK'a ve Op. Dr. Ebru AYDIN'a

Asistanlık sürecim boyunca klinikte beraber çalıştığım asistan doktor arkadaşlarım Dr. Gökçe AYDIN BALABAN, Dr. Oğuz GÜL, Dr. Turgay ZIRIH, Dr. Zekeriya Berk ÖZNAY, Dr. Elif Ayten TARAKÇI, Dr. Zeynep SOYTÜRK, Dr. Mehmet AY, Dr. Yunus GÜNEŞER, Dr. Ömer SEVİM'e

Tezimin hazırlanması sürecinde desteklerini esirgemeyen Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Fatma BEYAZAL ÇELİKER'e, yine tez yazımda emeği geçen Radyoloji Anabilim Dalı'ndan asistan doktor arkadaşım Esat KABA'ya

Mesai saatlerini paylaştığım ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım servis, poliklinik, radyoloji ve ameliyathane ekibine;

Hayatımın hiçbir döneminde beni yalnız bırakmayan, varlık ve desteklerini hep yanımda hissettiğim, beni bugünlere getiren, emeklerini ödeyemeyeceğim canım aileme,

İlgisiyle, sevgisiyle her zaman yanımda olan, desteğini hep hissettiğim sevgili eşim Dr. Bilgeşah KILIÇTAŞ'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLOLAR DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
KISALTMA DİZİNİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Embriyoloji.....	2
2.2. Tükürük Bezleri Histoloji, Anatomi ve Fizyolojisi	3
2.2.1. Histoloji.....	3
2.2.2. Anatomi.....	4
2.2.2.1.Parotis Bezi.....	4
2.2.2.2. Submandibuler Bez	7
2.2.2.3. Sublingual Bez	9
2.2.2.4. Minör Tükürük Bezleri.....	10
2.2.3. Tükürük Bezlerinin Fizyolojisi.....	10
2.3. Tükürük Bezi Tümörleri Genel Bilgiler	11
2.3.1. Major Tükürük Bezi Tümörü Semptomları	14
2.3.2. Minör Tükürük Bezi Tümörü Semptomları	15
2.4. Tükürük Bezi Malignitelerinde Tanı Yöntemleri.....	15
2.5 Sistemik İnflamatuvar Belirteçler	16

2.6 Görünür Difüzyon Katsayısı (ADC).....	17
2.7. Major Tükürük Bezi Malignitelerinde Evreleme	17
2.8. Tedavi.....	19
2.9. Tükürük Bezi Tümörleri.....	21
2.9.1. Benign Tümörler.....	21
2.9.1.1. Pleomorfik Adenom.....	21
2.9.1.2. Warthin Tümörü	22
2.9.1.3. Bazal Hücreli Adenom	23
2.9.1.4 Onkositom	24
2.9.2 Malign Tümörler	24
2.9.2.1. Mukoepidermoid Karsinom	24
2.9.2.2. Adenoid Kistik Karsinom	25
2.9.2.3. Asinik Hücreli Karsinom	25
2.9.2.4. Karsinoma Ex-Pleomorfik Adenom.....	26
2.9.2.5. Skuamöz Hücreli Karsinom	26
2.9.2.6. Lenfoma.....	27
2.9.2.7 Sekretuar Karsinom	28
2.9.2.8 İntraduktal Karsinom	28
2.9.2.9 Polimorf Adenokarsinom.....	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Hasta Verilerinin Toplanması	30
3.2. Etik Kurul Onayı	31
3.3. İstatistiksel Analiz.....	31
4.BULGULAR	32
5.TARTIŞMA.....	41
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	54
7.KAYNAKLAR.....	56

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tükürük bezi tümörlerinin sınıflandırılması (WHO 2017)	14
Tablo 2. Tükürük bezi tümörleri için T sınıflaması	17
Tablo 3. Tükürük bezi tümörleri için N sınıflaması	18
Tablo 4. Tükürük bezi tümörleri için M sınıflaması	19
Tablo 5. Tükürük bezi tümörleri için prognostik evre grupları	19
Tablo 6. Olguların Tümör Tipine Göre Demografik ve Klinik Bulgularının Dağılımı	33
Tablo 8. Tru-cut için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değer ile doğruluk oranı değerleri	34
Tablo 9. Tümör Gruplarının Histopatolojik Tanı ve Cinsiyete Göre Dağılımı	35
Tablo 10. Tümör Gruplarında Ölçülen ADC Değerlerinin Dağılımı	36
Tablo 11. NLO ve PLO için ROC Analiz Sonuçları	38
Tablo 12. ADC Değeri için ROC Analiz Sonuçları	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tam gelişmiş tükürük bezinin şematik şekli	3
Şekil 2. Parotis ve diğer majör tükürük bezleri lokalizasyonu ve komşulukları.	6
Şekil 3. Submandibuler üçgen	7
Şekil 4. Submandibular bez ve sublingual bez lokalizasyonu ve komşulukları.	9
Şekil 5. Benign ve malign grup arasındaki ortalama ADC sonuçları.....	37
Şekil 6. Pleomorfik adenom, Whartin tümörü, Mukoepidermoid karsinom, diğer benign ve diğer malign tümör arasındaki ortalama ADC sonuçları.....	37
Şekil 7. Malign tümöre göre NLO değeri ROC analizi	38
Şekil 8. Malign tümöre göre PLO değeri ROC analizi.....	39
Şekil 9. Pleomorfik adenoma göre Whartin tümörü ROC analizi	40
Şekil 10. Pleomorfik adenoma göre Mukoepidermoid karsinom ROC analizi.....	40

KISALTMALAR DİZİNİ

ADC	Görünür Difüzyon Katsayısı
AJCC	American Joint Commitee on Cancer
AKK	Adenoid Kistik Karsinom
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
EKA	Eksternal Karotis Arter
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KEPA	Karsinoma Ex Pleomorfik Adenom
MEK	Mukoepidermoid Karsinom
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NLO	Nötrofil Lenfosit Oranı
NPD	Negatif Prediktif Değer
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PLO	Platelet Lenfosit Oranı
PPD	Pozitif Prediktif Değer
SHK	Skvamöz Hücreli Karsinom
SKM	Sternokleidomastoid
SMAS	Süperfisiyal Muskuloaponörotik Sistem
USG	Ultrasonografi

ÖZET

PAROTİS TÜMÖR TANILI HASTALARDA KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK VERİLERİN SİSTEMİK İNFLAMASYON PARAMETRELERİ VE DİFÜZYON AĞIRLIKLİ MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Tükürük bezi tümörleri, tüm baş ve boyun tümörlerinin %3'ünü oluşturur. Tüm tükürük bezi tümörlerinin yaklaşık %70 ila %80'i parotis bezinde yer alır. Parotis bezi tümörlerinde benign-malign ayrımı ve alt grup tayini, tedavi planlanması ve cerrahi yöntem seçimi açısından önemlidir. Çalışmamızda; parotis bezi tümör tanısı olan hastalarda, sonucun öngörülmesinde Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme ile elde edilen Görünür Difüzyon Katsayısı - Apparent Diffusion Coefficient (ADC) ölçümünün ve sistemik inflamasyonun rolünün değerlendirilmesi ve bunun klinik ve histopatolojik verilerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada Ocak 2013– Aralık 2021 tarihleri arasında kliniğimizde parotis tümör tanısı almış ve tarafımızca cerrahi yapılmış hastalar retrospektif olarak toplandı. Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, sigara ve alkol kullanımı, preoperatif hemogram ve biyokimya verileri, preoperatif ve postoperatif patolojik tanıları ve görüntüleme verileri kaydedildi. Preoperatif hemogram verilerinden Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO) ve Platelet Lenfosit Oranı (PLO) değerleri hesaplandı. Boyun MR görüntüleri 1.5 Tesla tarayıcı (Siemens Magnetom Aera, Erlangen, Almanya) ile elde edildi ve ADC haritaları oluşturuldu. Tümörlerin ADC ölçümü 1 cm² lik yuvarlak ilgi alanları-region of interest (ROI) kullanılarak solid kısımlardan yapıldı.

Bulgular: Çalışma kapsamında değerlendirmeye 108 benign (%78,3) ve 30 malign (%21,7) tümörlü olmak üzere toplam 138 olgu dahil edildi. En sık görülen benign tümör pleomorfik adenom iken en sık görülen malign tümör mukoepidermoid karsinom idi. Olguların tümör tipine göre (benign, malign) demografik verileri, kan parametreleri, ADC ve diğer bulguları incelendiğinde iki grup arasında yaş, lenfosit sayısı ve PLO bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık/ilişki bulundu. Malign tümörlü bireylerin ortalama yaşları ve PLO değerleri benign tümörlü olgulara göre daha yüksek bulunurken lenfosit sayısı benign tümörlü olgularda daha yüksek görüldü. Diğer demografik veriler ve klinik bulgular açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık/ilişki görülmedi. Malign

tümör grubunun benign tümör grubuna göre risk faktörleri değerlendirildiğinde yaş, tümör çapı, lenfosit sayısı, NLO ve PLO değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Benign, malign tümör grupları arasında ölçülen ADC değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmedi. Tümörler histopatolojik olarak alt gruplara ayrıldığında pleomorfik adenom, whartin tümörü, mukoepidermoid karsinom, diğer benign ve diğer malign gruplar arasında ADC değerleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi. Pleomorfik adenom grubunda ADC değeri en yüksek iken whartin tümörü grubunda en düşük çıktı. Pleomorfik adenoma göre warthin tümörü ve mukoepidermoid karsinom için ADC parametresinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülürken ($p<0,05$) pleomorfik adenomu warthin tümöre göre ayırt etmedeki duyarlılık oranının %82,9, özgüllük oranın ise %81,6 olduğu; pleomorfik adenomu mukoepidermoid karsinoma göre ayırt etmede ise duyarlılık oranının %76,9, özgüllük oranın ise %76,3 olduğu belirlendi. Malign tümöre göre NLO ve PLO parametrelerinde sınır değer hesaplanması için ROC analizi yapıldı. Malign tümöre göre NLO parametresinde eşik değer hesaplanmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). PLO parametresinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülürken PLO için duyarlılık oranının %62,1, özgüllük oranının ise %63,9 olduğu belirlendi.

Sonuç: Parotis bezi tümörlerinde ADC ölçümlerinden elde edilen kantitatif değerler ile konvansiyonel MR görüntü bulgularının birleştirilmesinin, parotis tümörlerini birbirinden ayırt etmede faydalı bir yöntem olacağını ve preoperatif tanınırlığa katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Parotis tümörleri için elde edilen ADC ölçümlerinin değerlendirilmesi, preoperatif invazif tanı yöntemlerinden kaçınmayı sağlayabilir. İnflamasyon ile kanser arasındaki ilişki göz önünde bulundurulduğunda özellikle histopatolojik tanı öncesinde PLO, NLO ve lenfosit sayısı gibi parametrelerin ucuz, kolay erişilebilir ve non-invazif olması ve malign benign ayırımında yönlendirici özellikler taşıması nedeniyle bu hasta grubunda risk tayininde ve prognozu öngörmede hekimlere yol gösterici olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: parotis tümörleri, benign, malign, sistemik inflamasyon, difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT

EVALUATION OF CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL DATA IN PATIENTS DIAGNOSED WITH PAROTID GLAND TUMOR WITH SYSTEMIC INFLAMMATION PARAMETERS AND DIFFUSION-WEIGHTED MAGNETIC RESONANCE IMAGES

Objective: Salivary gland tumors constitute 3% of all head and neck tumors. About 70% to 80% of these are located in the parotid gland. Benign-malignant differentiation and subgroup determination are important in terms of treatment planning and surgical method selection. This study aimed to evaluate the correlation of systemic inflammation markers and Apparent Diffusion Coefficient (ADC) measurement obtained by Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging with clinical and histopathological data in patients with a diagnosis of parotid gland tumor, and to evaluate their usability in the benign-malignant differentiation and subgroup determination.

Methods: Patients who were diagnosed with parotid tumor between January 2013 and December 2021 and underwent surgery were screened retrospectively. Demographic data, smoking and alcohol use, preoperative hemogram and biochemistry data, pre- and postoperative pathological diagnoses and imaging data were obtained from patients who were both diagnosed and surgically performed in this clinic. Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet Lymphocyte Ratio (PLO) values were calculated. ADC maps were created from images obtained with neck MR images (Siemens Magnetom Aera, 1.5 Tesla). Measurements were made using 1 cm² circular areas of interest in solid regions of the tumors.

Results: A total of 138 cases (108 benign [78.3%], 30 malignant [21.7%]) were included in the study. The most common benign tumor was pleomorphic adenoma, while the most common malignant tumor was mucoepidermoid carcinoma. While the mean age and PLR values of individuals with malignant tumors were higher than those with benign tumors, the lymphocyte count was found to be higher in patients with benign tumors. Tumor diameter, NLR and PLO values were different, while ADC values were similar. ROC analysis was performed to calculate the cutoff value in NLR and PLO parameters according to the benign-malignant distinction. NLR parameter was similar ($p>0.05$), PLO parameter was statistically different. The sensitivity rate for PLO was 62.1%, and the specificity rate was 63.9%. Analysis of histopathological subgroups showed that the ADC value was highest in

pleomorphic adenomas and lowest in whartin tumors. The ADC values found in pleomorphic adenomas were significantly higher than both warthin tumors and mucoepidermoid carcinomas ($p<0.05$). The sensitivity rate of ADC value in differentiating pleomorphic adenoma from warthin tumor was 82.9%, and the specificity rate was 81.6%. Sensitivity rate was 76.9% and specificity rate was 76.3% in differentiating pleomorphic adenoma from mucoepidermoid carcinoma.

Conclusion: This study showed that combining the quantitative values obtained from ADC measurements with conventional MR imaging findings may be a useful method in the differentiation of benign and malignant parotid tumors. We are in opinion that this may avoid use of invasive diagnostic methods. Considering the relationship between inflammation markers and cancer, we believe that using inexpensive, easily accessible and non-invasive markers such as PLR, NLR and lymphocyte count, especially before histopathological diagnosis, can be a guide in determining risk and predicting prognosis in this patient group.

Keywords: Parotid neoplasms, benign, malign, systemic inflammation, diffusion magnetic resonance imaging

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tükürük bezi tümörleri, morfolojik ve klinik olarak çeşitli neoplazmları içerir ve batı dünyasında yılda 100.000'de yaklaşık 2,5-3,0 genel insidansa sahiptirler [1]. Tükürük bezi tümörleri, tüm baş ve boyun tümörlerinin % 3'ünü oluşturur. Tüm tükürük bezi tümörlerinin yaklaşık %70 ila %80'i parotis bezinde yer alır [2].

Parotis bezi tümörlerinin %80'i benignedir. Benign tümörlerden en sık görülenler pleomorfik adenom ve warthin tümörleridir. Parotis bezi tümörlerinin %20'si maligndir. En yaygın olanları mukoepidermoid karsinomlar olup, bunu adenoid kistik karsinomlar takip eder [3].

Parotis bezi tümörlerinde benign-malign ayrımı ve alt grup tayini, tedavi planlanması ve cerrahi yöntem seçimi açısından önemlidir [4]. Parotis tümörlerinde tedavi yaklaşımının belirlenebilmesi için kitlenin benign ya da malign olması ve histolojik alt tipi önem arz etmektedir. Parotis tümörlerinin ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile preoperatif teşhisi, cerrahi ve rezeksiyonun kapsamı hakkındaki kararlara rehberlik edebilir. Özellikle malign tümörlü hastalarda uygun cerrahi prosedürün seçimine olanak sağlamak için operasyondan önce doğru patolojik tanı ve histopatolojik derecesinin bilinmesi gerekir [5].

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), lezyonu tanımlamada ve çevre doku arayüzünü göstermede ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografiye (BT) göre daha üstündür. Son yıllarda tümörün mikro-dolaşım ve damarlanma fizyolojisi hakkında bilgi veren Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) ile elde edilen Görünür Difüzyon Katsayısı (ADC) ölçümünün, benign-malign tümör ayrımı ve alt gruplarını tanımlamada yüksek potansiyele sahip olduğunu bildirir çalışmalar bulunmaktadır [6][7][8][9].

Son yıllarda, kanser ile bağışıklık sistemi ilişkisi üzerine yapılan çalışmaların sayısı artmıştır. Birçok çalışmada inflamasyon ile kanser arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda da sistemik inflamatuvar belirteçlerin baş-boyun kanserlerinin tanı ve prognozunda önemli bir belirteç olduğu rapor edilmiştir [10][11].

Biz de çalışmamızda; parotis bezi tümörü tanısı olan hastalarda, sonucun öngörülmesinde difüzyon ağırlıklı MRG ile elde edilen ADC ölçümünün ve sistemik inflamasyon rolünün değerlendirilmesi, bunun klinik ve histopatolojik verilerle karşılaştırılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

3 çift major tükürük bezi vardır: parotis bezleri, submandibuler bezler ve sublingual bezler. Bunlara ek olarak başta ağız boşluğunda olmak üzere yüzlerce submukozal minör tükürük bezi vardır. Bu bezler sindirim enzimlerini, antikorları, büyüme faktörlerini ve yemek yeme, konuşma, tatma ve ağız hijyeni için gerekli olan tükürük salgısını üretir [12][13].

Tükürük bezlerinin embriyolojik gelişimi oral epitel ve altta yatan mezenkimal hücreler arasındaki karmaşık bir etkileşimin sonucu olarak 2 farklı doku yoluyla [14][15]. Tükürük bezleri, oral ektodermal epitel hücrelerinin proliferasyonu olarak ortaya çıkar ve altta yatan mezenkimal hücrelere doğru büyüyen bir fokal kalınlaşmayla oluşmaya başlar [16].

Salgı birimleri (asini) ve her bir bezin duktal sistemi, bu epitelyal büyümlerden meydana gelmektedir. Ektodermal kökenli epitelyal büyüme sonucunda parotis bezleri, submandibular bezler ve sublingual bezler oluşurken minör tükürük bezleri için ektodermal ve endodermal kaynaklı epitelyal hücre büyümlerinin birlikte olduğu görülmüştür [17].

Mezenkimal hücreler, bu bezlerin dallanma modeli için gerekli bilgiyi içerirken epitelyal hücreler, üretilecek tükürük salgılarının türü hakkında bilgi taşımaktadırlar [18][19].

Her bir bezin kapsülünün yanı sıra bezi loblara ve lobüllere ayıran septaları içeren stroma, nöral tüp epitelinin dorsal kısmından kaynaklanan hücreler olan kranial nöral krest hücrelerinden gelişir [20].

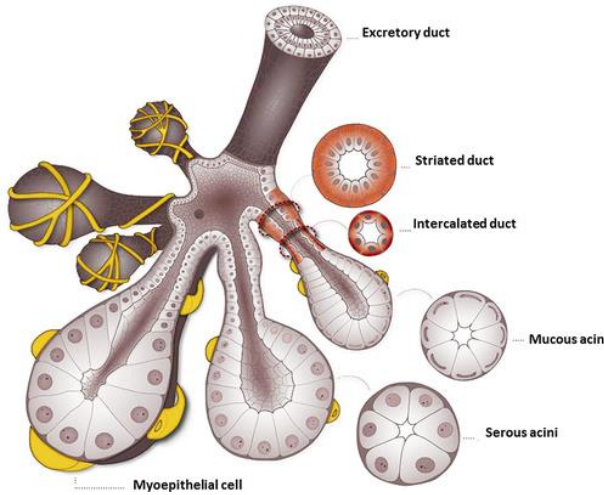
Embriyonik yaşamda parotis bezleri 4 ila 6 haftalar arasında, submandibuler bezler 6. haftada, sublingual ve minör tükürük bezleri 8 ila 12 haftalar arasında gelişmeye başlar. Sekretuar kısımların distal parçaları ve tükürük kanal hücreleri gebeliğin son 2 ayında olgunlaşır. Bezler doğum sonrası büyümeye devam eder [21].

2.2. Tükürük Bezleri Histoloji, Anatomi ve Fizyolojisi

Tükürük bezleri sindirim sisteminin bir parçasıdır. Temel fizyolojik işlevleri; besinleri ıslatma, sindirim, bağışıklık ve homeostazisin sürdürülmesi için gerekli olan tükürüğü oral kaviteye salgılamaktır [22].

2.2.1. Histoloji

İnsanlarda üç majör tükürük bezi vardır; parotis, submandibular ve sublingual bezler. Oral kaviteye açılan duktal dallar ve tükürük üreten asiner hücreler olmak üzere üç bezin anatomik yapısı benzerlik göstermektedir. Asiner hücreler hücre dışı bir matriks, miyoepitelyal hücreler, miyofibroblastlar, immünite hücreleri, endotel hücreleri, stromal hücreler ve sinir lifleri ile çevrilidir [23].



Şekil 1. Tam gelişmiş tükürük bezinin şematik şekli [24].

Major tükürük bezi kanallarının ince dallarının uçlarında tükürük salgılayan epitel hücrelerinin koleksiyonları olan, asini (üzüm benzeri) olarak adlandırılan salgı bezi uç parçaları bulunur. Asiner hücrelerin histolojik görünümü, hücreler tarafından sentezlenen ve sitoplazmayı doldurabilen büyük granüllerde depolanan salgı proteinlerinin türleri tarafından belirlenir. Depolama granüllerinin içeriği, genel olarak müsin içeren ve müsin içermeyen şeklinde olup bu duruma göre üretilen tükürük türleri arasında ayrım yapılmaktadır. Müsinler, vücuttaki çoğu mukozal yüzeyde bulunan koruyucu bir tabaka olan mukusun ana bileşenleridir ve yüksek miktarlarda müsin içeren tükürükler viskoelastik olma eğilimindedir. Bu oral mukozal yüzeylerde tükürüğün tutulması, lubrikasyonun ve yüzeylerin hidrasyonunun korunması için önemli bir özelliktir.

Parotis bezi asiner hücreleri, çok az müsin içeren veya hiç müsin içermeyen seröz tükürük üretir. Karakteristik olarak rutin olarak kullanılan hematoksilen ve eozin ile güçlü bir şekilde boyanır. Submandibuler bez, bazıları müsin üreten ve hematoksilen-eozin ile zayıf bir şekilde boyanan karışık bir asiner hücre popülasyonu içerir. Sublingual bezlerdeki asiner hücrelerin çoğu müsin üretir ve sonuç olarak salgılanan tükürük viskoelastik olma eğilimindedir. Oral submukozalardaki küçük tükürük bezlerinin çoğu müsin üretir ve bu bezlerin asiner hücreleri sublingual bezlere benzer şekilde boyanmaktadır [25].

2.2.2. Anatomi

2.2.2.1.Parotis Bezi

Parotis bezi, majör tükürük bezlerinin en büyüğüdür. Her biri preaurikular bölgede bulunur ve masseter kasından, mandibulanın arka sınırına kadar uzanır. Bez, fasiyal sinir tarafından yüzeyel ve derin loblara ayrılır. Yüzeyel lob, bezin lateral kısmı olarak tanımlanır ve masseter kasının lateral yüzeyini örter. Derin lob ise fasiyal sinirin medialinde bulunur ve temporal kemiğin mastoid proçesi ile ramus mandibula arasında yer alır. Derin kenarları parafarengial boşluğun prestiloid bölmesinde bulunur [26].

Parotis bezinin üst sınırı zigomatik arktır. Altta, parotis bezinin kuyruğu sternokleidomastoid kasına kadar uzanır. Parotis bezinin kuyruğu sternokleidomastoid (SKM) kasın üst sınırı üzerinden arkaya doğru mastoid tipe doğru uzanır ve derin lob parafarengial boşluk içinde yer alır [27].

Benign neoplazmların çoğu yüzeyel lobda bulunur ve yüzeyel parotidektomi ile çıkarılabilir. Derin lob tümörleri ise laterale doğru büyümedikçe fark edilmeyebilir. Derin lob tümörleri parafarengial boşlukta bulunur ve tipik olarak dambıl şeklindedir. Çünkü stilomandibular tünel boyunca büyümektedirler [26].

Aksesuar parotis dokusu, popülasyonun yaklaşık %20'sinde mevcuttur. Genellikle ana parotis bezinin yaklaşık 6 mm önünde bulunur ve masseterin üzerinden geçerken genellikle stensen kanalına komşudur. Birden fazla aksesuar bez mevcut olabilir. Aksesuar glandüler doku, genellikle parotis bezinde bulunan seröz asiner hücrelere ek olarak müsinöz asiner hücreler içerebildiğinden histolojik olarak parotis dokusundan farklıdır [28].

Parotis fasyası veya parotidomasseterik fasya; parotis bezi üzerinde yoğun, elastik olmayan kapsül oluşturur ve masseter kasını derinden kaplar. Bu fasya, altta platisma ile devam eden süperfisiyal muskuloaponevrotik sistem (SMAS) ve üstte süperfisiyal temporal

fasya ile karıştırılmamalıdır. Daha ziyade parotis fasyası, üst sınırdaki devam eden derin servikal fasyanın bir devamıdır. Parotis bezine ulaştığında bu fasya parotis bezini sarmak için yüzeysel ve derin katmanlara ayrılır. Yüzeysel fasya daha kalındır. Masseter ve SKM'den zigomatik arka doğru uzanır. Daha ince olan derin katman, derin lob tümörlerinin rezeksiyonu düşünüldüğünde önemli bir cerrahi işaret olan stilomandibular ligamente uzanır [29][30].

Servikal pleksusun bir dalı olan aurikularis magnus siniri, SKM'nin lateral yüzeyi boyunca parotis bezinin kuyruğuna doğru eksternal juguler vene paralel uzanır. Daha sonra pinna ve lobülün arka kısmına duyu sağlamak için ön ve arka dala ayrılır. Parotidektomi sırasında yaralanırsa bu bölgelerde duyu kaybına neden olabilir. Aynı zamanda uygun bir sinir grefti görevi görebilir. Aurikulotemporal sinir, trigeminal sinirin üçüncü alt bölümü olan mandibuler sinirin bir dalıdır (V3). Foramen ovale'den çıktıktan sonra sinir, cildi ve skalpi preauriküler bölgede inerve eder. Süperfisiyal temporal damarlara paralel ve dış kulak yolunun anteriorunda uzanır [30].

Parotis bezinin duktal organizasyonu 2 kısma ayrılabilir: proksimal ve distal. Proksimal olarak stensen kanalından terminal asiniye doğru giderken ağaç benzeri bir dallanma paterni gelişir ve kanallar, daha fazla dalla birlikte giderek küçülür. Distal olarak stensen kanalı parotis bezinin ön sınırından çıkar ve masseter kası boyunca anterior yönde 1 cm aşağı ve zigomaya paralel olarak hareket eder. Daha sonra üst ikinci molar diş hizasında buccinator kası delerek oral kaviteye girer [31][32].

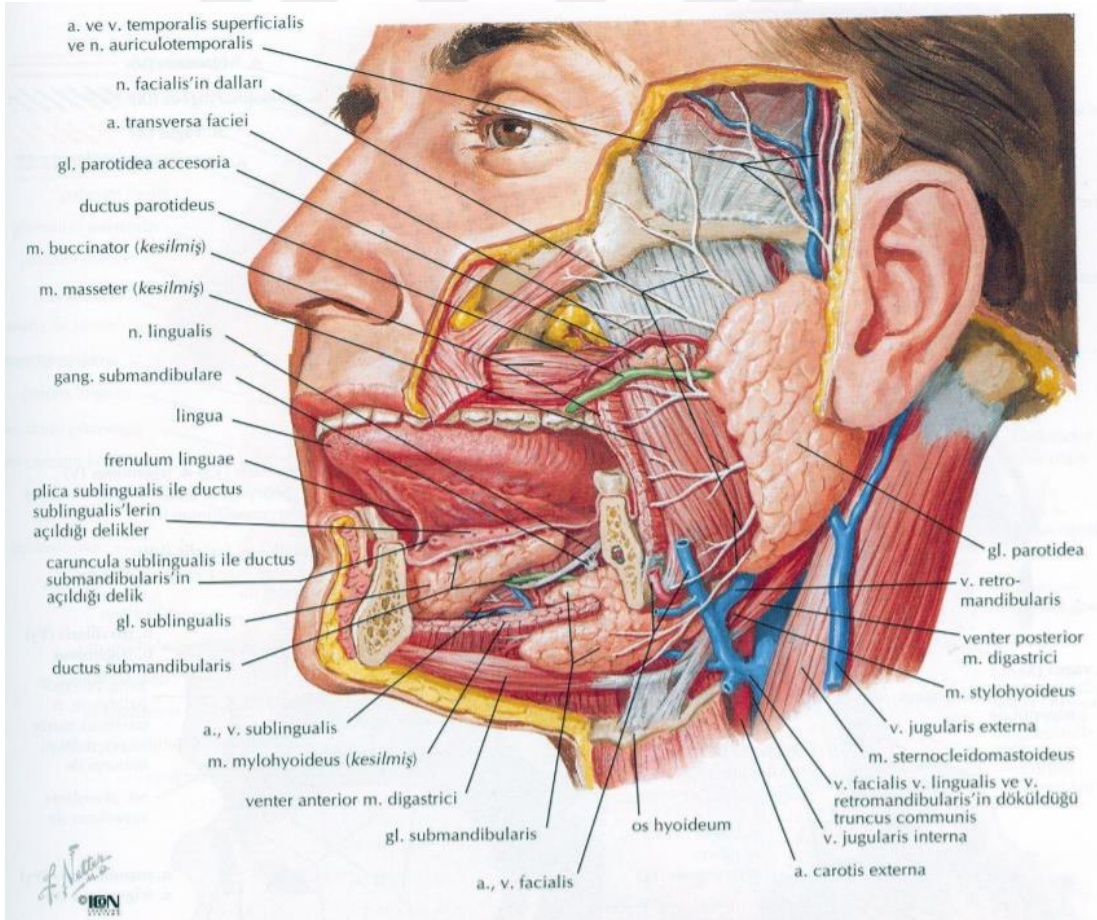
Eksternal karotis arter (EKA), parotis bezinin arteriyel kan beslemesini sağlar. EKA, karotis bifurkasyonundan, digastrik kasın posterior karnının medialine geçmeden önce mandibulaya paralel ve süperiora doğru hareket eder. Eksternal karotid arter parotis bezi medialinde 2 terminal dalına, süperfisiyal temporal ve maksiller arterlere ayrılır. Süperfisiyal temporal arter, parotis bezinin üst kısmından pretragal bölgedeki skalpe doğru uzanır. Maksiller arter ise parotis medial kısmından çıkarak infratemporal fossa ve pterygopalatin fossaya ulaşır. Transverse fasiyal arter, süperfisiyal temporal arterin bir dalıdır. Parotis bezi, parotis kanalı ve masseter kasını beslemek için anteriorda zigoma ve parotis kanalı arasında uzanır [27].

Venöz dolaşım, maksiller ve süperfisiyal temporal venlerin oluşturduğu retromandibular venden oluşur. Bu ven anterior ve posterior dallara ayrılmaktadır. Anterior dal, common fasiyal veni oluşturmak için posterior fasiyal vene katılır. Posterior fasiyal ven,

fasiyal sinirin marjinal mandibular dalının hemen derinine uzanır ve bu nedenle sıklıkla marjinal sinir dalının tanımlanması için bir landmark olarak kullanılır. Retromandibular venin posterior dalı SKM üzerindeki postauriküler ven ile birleşip daha sonra eksternal juguler vene drene olmaktadır [30][33].

Parotis bezinin içinde (intraglandüler) ve çevresinde (paraglandüler) lenf nodları vardır. Lenf nodları süperfisiyal ya da derin lenf nodları olarak ayrılmaktadır. Süperfisiyal olanların yaklaşık %90'ı glandüler doku ile kapsülü arasındaki yüzeysel tabakada yer alır. Dış kulak yolu, kulak kepçesi, skalp, göz kapakları ve lakrimal glandların tümü bu yüzeysel nodlar tarafından drene edilir. Derin olanlar ise bezi, dış kulak yolunu, orta kulağı, nazofarenksi ve yumuşak damağı drene etmektedir [34].

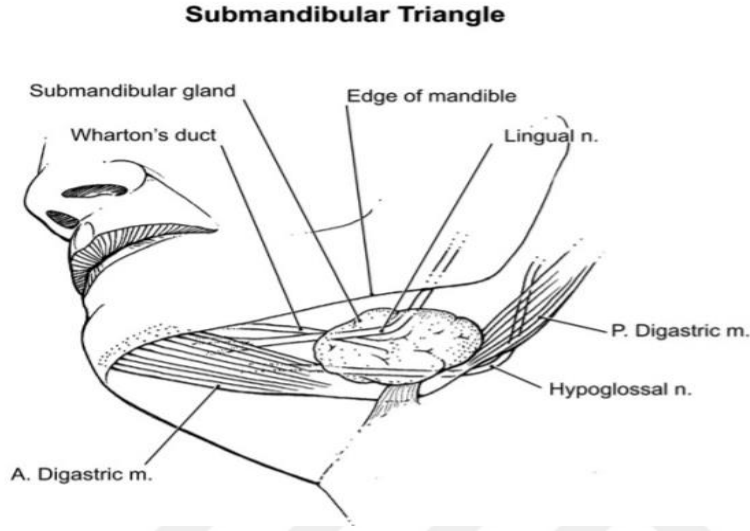
Glossofaringeal sinir, tükürüğün parotis bezinden salgılanması için gerekli innervasyon sağlar [30].



Şekil 2. Parotis ve diğer majör tükürük bezleri lokalizasyonu ve komşulukları [35].

2.2.2.2. Submandibuler Bez

Submandibuler bez (eski metinlerde bu bez bazen "submaksiller bez" olarak da geçmektedir) ikinci en büyük tükürük bezidir. Bez mandibulanın alt kenarı, digastrik kasın ön ve arka karınlarının oluşturduğu submandibular üçgende bulunur [36].



Şekil 3. Submandibuler üçgen [37].

Önde, üçgenin tabanı mylohyoid kas; arkada hyoglossus kasıdır. Submandibuler bez, mylohyoid kasın inferiorunda bu üçgenin çoğunu kaplar. Bezin bir kısmı, mylohyoid kasın serbest kenarı etrafında 2 kısma ayrılmaktadır; daha küçük olan anterior ve daha büyük olan posterior kısım. Boyun diseksiyonu veya submandibuler bez eksizyonu sırasında mylohyoid kas, lingual siniri ve submandibuler ganglionu ortaya çıkarmak için nazikçe anteriora retrakte edilmelidir.

Submandibular kanal veya " Wharton kanalı " yaklaşık 5 cm uzunluğundadır ve bezin anterior kısmından çıkmaktadır. Mylohyoid ve genioglossus kasları arasında ağız tabanına ulaşır. Frenulum tabanına, alt kesici dişlerin hemen arkasında submandibuler karünkül üzerine bir ila üç orifis aracılığıyla açılır [38].

Üçgenin içinde ayrıca submandibuler lenf nodları, fasiyal arter ve ven, mylohyoid kas ve lingual, hypoglossal ve mylohyoid sinirler bulunur. Submandibuler bezin büyük bir kısmı, mylohyoid kasın posterolateraline uzanır [36].

Sublingual boşluk, dil ile sublingual bezinin derin kısmını içeren mandibular ramus arasında uzanan önemli bir anatomik bölgedir. Wharton kanalının ön kısmı ve parasempatik sinir liflerini salgı bezine taşıyan lingual sinir de burada yer alır. Seyri sırasında lingual sinir, submandibuler kanalın altında lateralden mediale doğru döner; bezin derinine ve süperioruna gider. Mylohyoid kasın posterior kısmında kolayca tanımlanır [39].

Ayrıca digastrik kasın arka karnının altında bezin alt üçte birlik kısmına inferior ve medialde uzanan hipoglossal sinir de önemlidir [40].

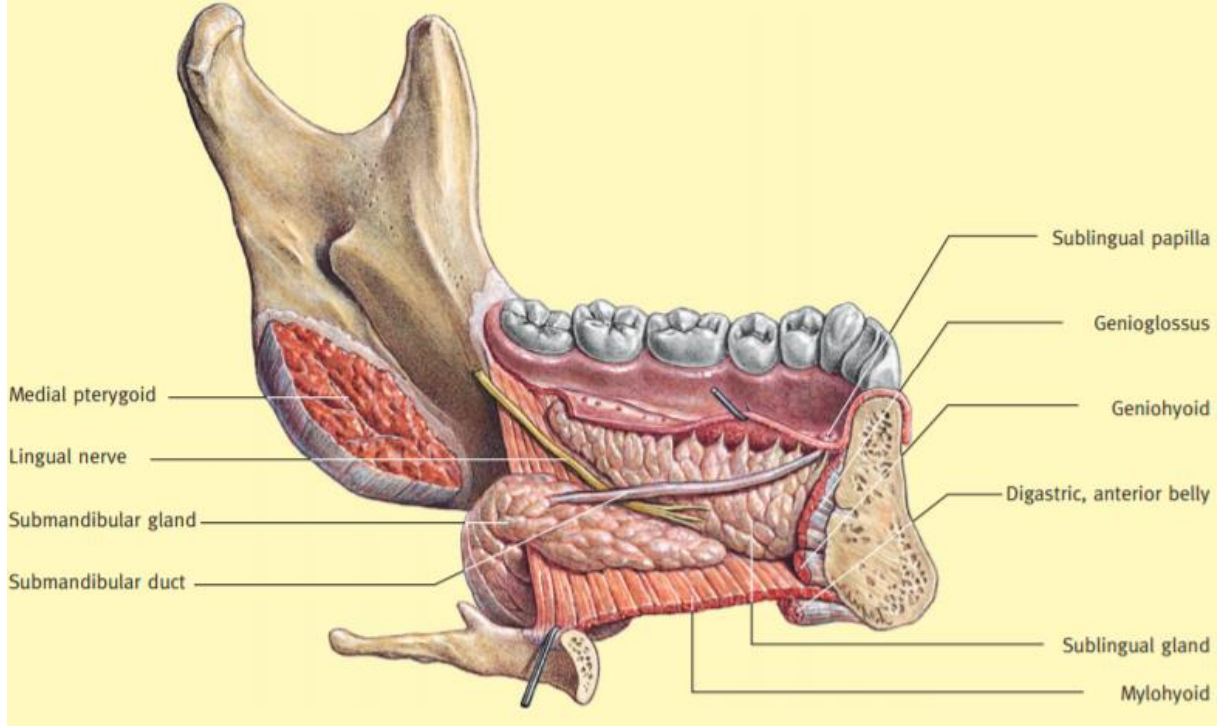
Submandibuler bez, derin servikal fasiyanın yüzeyel kısmı tarafından sarılmıştır. Marjinal mandibular sinir, submandibuler bezin yüzeyel fasiyası üzerinde seyrettiği için önemli bir işarettir [41]. Submandibular bez fasyasındaki cerrahi diseksiyon, marjinal mandibular sinir için risk oluşturur. Bezin beslenmesi ve drenajı, fasiyal arter ve ven tarafından olmaktadır. Bu damarların tanımlanması ve ligasyonu, herhangi bir cerrahi yaklaşımda bezin tamamen serbest kalmasına izin verir [39].

Lingual sinir, kanalın altında lateralden mediale doğru döner, buradan submandibular bezin derinine ve süperioruna ilerler. Hipoglossal sinir, digastrik kasın arka karnının altında, bezin alt üçte birlik kısmına kadar inferior ve medialde uzanır [37], [Şekil-3]. Hem submandibuler hem de sublingual bezler, lingual ve fasiyal arterlerin dalları olan submental ve sublingual arterler tarafından beslenir. Submandibuler bez rezeksiyonu sırasında fasiyal arter, önce mandibulanın alt sınırında ve yine digastrik kasın arka karnının hemen üstünde olmak üzere iki kez bağlanmalıdır.

Venöz drenaj marjinal mandibular sinirin daha derininde olan anterior fasial ven aracılığıyla olur.

Lenfatik drenaj ilk olarak submandibuler lenf nodlarına, oradan da derin servikal lenf nodlarına doğru olmaktadır. Bu lenf nodları sıklıkla oral kavite, özellikle yanak mukozası ve ağız tabanındaki malignitelerle ilişkilidir [42].

Hem submandibular hem de sublingual bezler, fasiyal sinirin sekretomotor lifleri tarafından inerve edilir [36].



Şekil 4. Submandibular bez ve sublingual bez lokalizasyonu ve komşulukları [43].

2.2.2.3. Sublingual Bez

Major tükürük bezlerinin en küçüğüdür. Esas olarak mukozal asiner hücrelerinden oluşan bu yapı; anterior ağız tabanında submukozal düzlemde, mylohyoid kasın süperiorunda ve lingual frenulumun karşısındaki sublingual foldun derininde düz bir yapı olarak uzanır. Lateralinde mandibula ve genioglossus kası bulunur. Bezi çevreleyen gerçek bir kapsül yoktur bunun yerine süperiorda oral mukoza ile kaplıdır. Sublingual bezin süperior kısmından birkaç kanal (Rivinus) aracılığıyla ya doğrudan ağız tabanına tükürük salgılanır ya da Bartholin kanalına boşaltılır [44], [Şekil 4].

Arteriyel beslenme, lingual ve fasiyal arterlerinin dalları tarafından sırasıyla submental ve sublingual arterler aracılığıyla olur. Venöz drenaj ilgili arteriyel kaynağa paraleldir.

Sublingual bezler esas olarak submandibuler lenf nodlarına drene olur.

Hem submandibular hem de sublingual bezler, fasiyal sinirin sekretomotor lifleri tarafından inerve edilir [36].

2.2.2.4. Minör Tükürük Bezleri

Boyutları 1 ila 5 mm arasında değişen yaklaşık 600 ila 1.000 minör tükürük bezi, oral kavite ve orofarinkste yer alır. Bu bezlerin büyük miktarı dudaklarda, dilde, bukkal mukozada ve damakta olmakla birlikte tonsiller, supraglottis ve paranasal sinüslerde de bulunabilirler. Her bezin doğrudan oral kaviteye seröz, müköz veya mikst olan salgısını yapabileceği tek bir kanalı vardır [44].

Oral kaviteye dağılmış yüzlerce minör tükürük bezi vardır. Bu bezlerin en önemlileri labial, bukkal, glossopalatin, palatin ve lingual bezlerdir. Labial ve bukkal bezler, dudaklarda ve yanaklarda bulunur ve seromüköz tiptedir; glossopalatin bezleri saf müköz bezleridir ve glossopalatin foldun isthmusunda bulunurlar, palatin bezler de saf müköz bezleridir. Lingual bezler iki gruba ayrılabilir, dilin apeksine yakın ön grup; müköz karakterdedir ve seromüköz tipte olan; posterior grup, bunların kanalları frenilum linguaya yakın dilin ventral yüzeyine açılır [45].

Minör tükürük bezleri salgılarını parasempatik yolla yaparlar, innervasyonları başlıca lingual sinir ile olmaktadır. Palatin bezlerin innervasyonu ise sfenopalatin gangliondan palatin sinir aracılığıyla olmaktadır [46].

2.2.3. Tükürük Bezlerinin Fizyolojisi

Tükürüğün çoğu üç major bez tarafından üretilir; submandibular (yaklaşık %65), parotis (yaklaşık %23) ve sublingual (yaklaşık %4). Ek olarak yüzlerce küçük tükürük bezi oral mukozaya rastgele dağılmıştır ve toplam tükürük hacminin yaklaşık %8'ini üretmektedir. Sağlıklı kişiler tarafından her gün yaklaşık 1-1,5 litre tükürük salgılanır; esas olarak su, iyonlar ve proteinlerden oluşur. Ancak salgılanan tükürük hacmi ve bileşiminde yaşa ve cinsiyete bağlı olarak bazı farklılıklar vardır. Asiner hücreler tarafından salgılanan ilk sıvı izotonik olmasına rağmen oral kaviteye salgılanan son tükürük, duktal elektrolit geri emilimi nedeniyle hipotoniktir.

İnsan tükürüğünün %98'i sudan oluşur ve kalan %2'si elektrolitler (sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, klorür, bikarbonat, fosfat, iyot, florür), lubrikanlar (müsinler, prolin açısından zengin proteinler) antimikrobiyal bileşikler (sekretuar immünoglobulin A, aglutinin, lizozim, laktoferrin, laktoperoksidaz, sistatinler, histatinler, statherin), çeşitli enzimler (amilazlar, lipaz, ribonükleaz, proteaz) ve büyüme faktörleri (epidermal growth faktör transforming growth faktör- α , transforming growth faktör- β ,

fibroblast growth faktör, insulin-like growth faktör-I, insulin-like growth faktör-II ve nerve growth faktör) gibi diğer bileşiklerden oluşur. Bu bileşenler sayesinde tükürük; konuşmayı, çiğnemeyi ve yutmayı kolaylaştırır. Çeşitli enzimlerle bazı besin türlerinin sindirim sürecini başlatır. Ayrıca ağız mukozasını ve dişleri korur, yüzeyleri temizler. Bu nedenle salgılanan tükürüğün bileşimini ve hacmini etkileyen herhangi bir durum ağız ve farengeal bölgeleri olumsuz etkileyebilir [47].

Tükürük bezlerinden tükürük salgılanması, beze kan akışı ve bezin büyümesi çoğunlukla otonom sinir sisteminin her iki dalı tarafından kontrol edilir. Parasempatik sinir sistemi, tükürük bezlerinin salgılanma hızı üzerinde sempatik sistemden daha fazla etkiye sahip olmasına rağmen salgı her iki dal tarafından da uyarılmaktadır.

Major tükürük bezlerinin parasempatik innervasyonu, fasial ve glossofaringeal sinirlerin dalları aracılığıyla olur. Parasempatik stimülasyon, hem asiner aktiviteyi hem de duktal taşıma mekanizmalarını aktive ederek glandüler vazodilatasyona ve miyoepitelyal hücre kasılmasına yol açar.

Tükürük bezinin sempatik innervasyonu esas olarak süperior servikal ganglionun torasik spinal sinirlerinden gelir. Parasempatik innervasyon gibi miyoepitelyal hücre kasılmasıyla sonuçlanır. Bununla birlikte kan akışındaki değişiklikler bifaziktir: α -adrenerjik reseptör aktivasyonuna bağlı vazokonstriksiyonu, vazodilatör metabolitlerin birikmesine bağlı vazodilatasyon izler. Bu yolla tükürük miktarı görece olarak daha az artarken tükürük salgısı içinde artmış mukus içeriğiyle sonuçlanır. Ağızda yemek bulunması, çiğneme eylemi ve mide bulantısı tükürük salgısını uyarırken uyku, yorgunluk, dehidratasyon ve korku engeller [48].

2.3. Tükürük Bezi Tümörleri Genel Bilgiler

Tükürük bezi tümörleri nadir görülen tümörlerdir. Bu neoplazmların çoğu benign karakterde olup ortalama %20'si malign karakterdedir. Tükürük bezi kanserlerinin yıllık insidansı dünyanın farklı yerlerinde 100.000'de 0,5 ile 2 arasında değişmektedir [49].

Tükürük bezi kanserleri için cinsiyet dağılımı eşittir ve vakaların çoğu altıncı dekatta ortaya çıkar [50].

Tümörler hem majör hem de minör tükürük bezlerinde ortaya çıkabilir. Majör tükürük bezi tümörlerinin %80'i parotis bezlerinde meydana gelirken çoğu minör tükürük bezi tümörleri damak bölgesinde yerleşmiştir [1].

Klinik uygulamada genel bir kural olarak tükürük bezi ne kadar küçükse, tümörün malign olma olasılığı o kadar yüksektir. Parotis bezi tümörlerinin %20-25'i maligndir. Bu, submandibuler bezler için %40'a yükselir ve sublingual bez tümörlerinin %90'ından fazlası maligndir [51][52].

Tükürük bezi kanserlerinin etiyolojik ajanları belirsizliğini halen korumaktadır. Diğer baş ve boyun kanserlerinin çoğu sigara içmeyle güçlü bir şekilde ilişkiliyken tükürük bezi tümörlerinde ilişkisi net değildir. Bazı araştırmalar, C vitamini yönünden zengin ve kolesterol yönünden düşük bir diyetin tükürük bezi kanserini önlemede etkili olabileceğini bulmuştur [53]. Diğer yandan olası risk faktörleri arasında diğer baş ve boyun kanserleri için terapötik radyasyon, lastik imalatında ve ağaç işçiliğinde mesleki maruziyet, kuaförlerde veya güzellik merkezlerinde çalışma yer almaktadır [54]. Epstein-Barr virüsü ile ilişki, radyasyon öyküsü, immünsupresyon, geçirilmiş kanser öyküsü de tükürük bezi kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmektedir. İsveç'te yapılan bir çalışmada, tükürük bezi kanseri riski Hodgkin lenfoma hastalarında 4 kat artmıştır [55]. HIV enfeksiyonunun ayrıca tükürük bezi kanseri riskini artırdığı da bulunmuştur [56].

Parotis veya submandibuler bezlerdeki tümörler genellikle genişleyen bir kitle olarak ortaya çıkmaktadır. Minör tükürük bezi tümörleri, ilk olarak submukozal intraoral kitle ile, daha sonra bu kitlenin ülserasyonu ile saptanmaktadır. Malignite için şüpheli klinik özellikler arasında ipsilateral fasiyal sinir paralizisi, ani tümör büyümesi, ağrı, üstteki deriye veya altta yatan kasa tümör fiksasyonu ve servikal lenfadenopati bulunmaktadır [57].

Hem majör hem de minör tükürük bezlerinde en sık görülen benign neoplazi pleomorfik adenomdur. Benign mikst tümör olarak da adlandırılan pleomorfik adenom, parotis bezinin derin lobundan meydana gelip parafarengeal boşluğa uzanabilir. Bu da onu buradaki tümörlerin %40'ını oluşturan en yaygın parafarengeal boşluk tümörü yapabilmektedir [36].

Pleomorfik adenomların rekürrens ve malign transformasyon ihtimali nedeniyle özenle yönetilmesi gerekir. Eksizyon sırasında kapsül rüptürü ve sonrasında tümör saçılımı, nüks için en önemli risk faktörüdür. Malign transformasyon riski %10 olarak bildirilmiştir. Malign transformasyonu öngören özellikler arasında yaş, tümör boyutu, uzun süreli kitle öyküsü, submandibuler yerleşim ve hiyalinize stroma varlığı yer alır [58].

Malign tükürük bezi tümörleri için genel olarak en yaygın tip mukoepidermoid karsinomdur. Adenoid kistik karsinom, submandibuler ve minör tükürük bezlerinde en sık görülen kanserdir ve %42-49'unu oluşturur [59].

Mukoepidermoid karsinom, klinik davranış olarak geniş bir varyasyona sahip bir histolojik tiptir. Bu nedenle histolojik derecelendirme, bu hasta grubunun prognozunu tahmin edilmesinde özellikle önemlidir. Tümör intrakistik komponent, nöral invazyon, nekroz, mitoz, lenfovasküler invazyon ve kemik invazyonu gibi çeşitli histopatolojik kriterlere göre düşük, orta veya yüksek dereceli olarak sınıflandırılır [60].

Düşük dereceli tümörler için beş yıllık hastalıksız sağkalım %80-95 olarak bildirilirken, yüksek dereceli tümörler için bu oran %30-50'dir [61].

Adenoid kistik karsinom, uzun süreli hastalık öyküsü olan daha yavaş bir tümördür. Bu tümörler, perinöral invazyon ve hematolojik yayılma eğilimleri nedeniyle oldukça erken metastaz yaparlar ve akciğerler en sık metastaz görülen bölgedir. Uzak metastazlarla bile hastalar 15 ila 20 yıl yaşayabilir. Genel sağkalım oranları beş yılda %50-90 ve 10 yılda %30-67'dir [62].

Asinik hücreli karsinom ise düşük dereceli bir tümör olarak kabul edilir ve nadiren fasiyal siniri invaze eder. Bölgesel rekürrensler bu tümörde geç dönemde ortaya çıkar, ancak hastaların %16-20'si bu hastalık nedeniyle ölür [59].

Tükürük bezi tümörleri için 2017 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yeni bir sınıflandırma oluşturulmuştur [63], (Tablo 1).

Tablo 1. Tükürük bezi tümörlerinin sınıflandırılması (WHO 2017)

Malign Tümörler	Benign Tümörler
Asinik hücreli karsinom Sekretuar karsinom Mukoepidermoid karsinom Adenoid kistik karsinom Polimorf adenokarsinom Epitelyal-miyoepitelyal karsinom Clear cell karsinom Bazal hücreli karsinom Sebaseöz adenokarsinom İntraduktal karsinom Kistadenokarsinom Adenokarsinom, NOS Tükürük bezi kanalı karsinomu Miyoepitelyal karsinom Karsinoma ex pleomorfik adenoma Karsinosarkom Az diferansiye karsinom Nöroendokrin ve non-nöroendokrin Undiferansiye karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Küçük hücreli nöroendokrin karsinom Lenfoepitelyal karsinom Skumöz hücreli karsinom Onkositik karsinom	Pleomorfik adenom Miyoepitelyoma Bazal hücreli adenom Warthin Onkositom Lenfadenom Kistadenom Siyaladenoma papilliferum Duktal papillom Sebaseöz adenom Kanaliküler adenom ve diğer duktal adenomlar
Borderline Tümörler	Diğer Epitelyal Lezyonlar
Siyaloblastom	Sklerozan polikistik adenozis Nodüler onkositik hiperplazi Lenfoepitelyal lezyonlar İnterkalat kanal hiperplazisi Yumuşak doku lezyonları Hemanjiom Lipom/Siyalolipom Nodüler fasiit Hematolenfoid tümörler Ekstranodal marjinal zon lenfoma (MALT)
	Sekonder Tümörler

2.3.1. Major Tükürük Bezi Tümörü Semptomları

Her ağrısız tükürük bezi şişliği, özellikle inflamasyon belirtisi yoksa şüphe uyandırılmalıdır. Malign tümörler, parotis bezi tümörlerinin %15-32'sini, submandibuler bez tümörlerin %41-45'ini ve sublingual bez tümörlerin %70-90'ını oluşturur. Bu tümörlerin, özellikle 40 yaşın altındaki gençlerde, yaklaşık %40'ı ağrısızdır ve yavaş büyüyen şişlikler olarak ortaya çıkar. Uzun sürede ağrı veya erken sinir tutulumu olabilir. Tümörlerin yaklaşık %40'ı, özellikle yaşlılarda, daha agresiftir. Fasiyal paralizi veya yakın zamanda hızla büyümüş bir kitle olarak ortaya çıkabilir [64].

Malign tükürük bezi tümörünü düşündüren klinik göstergeler; hızlı büyüme, ağrı, fasiyal sinir tutulumu, fiksasyon ve servikal lenfadenopatidir. Komplet ya da parsiyel fasiyal paralizi her zaman lokal olarak infiltre olan bir parotis kanserinin işaretidir [65][66].

Ayrıca klinik belirtiler parafarengeal bölge veya damakta dolgunluk ile de karakterize olabilir. Çok ilerlemiş malignitelerde trismus, deri ülseri ve fistüller görülebilir. Öte yandan, asemptomatik bir kitlenin yavaş büyüme hızı malign doğayı dışlamaz [31].

2.3.2. Minör Tükürük Bezi Tümörü Semptomları

Belirti ve semptomlar, tümör boyutuna ve konumuna bağlıdır. Minör tükürük bezi tümörleri üst solunum ve sindirim yolunda, damakta, paranazal sinüslerde ve nazal kavitede, dilde, ağız tabanında, diş eti, farenks, larenks ve trakeada olabilir. Bunların %50'den fazlası intraoraldır ve genellikle ağrısız submukozal şişliğe neden olur. Mukozal tabaka ve kitle sıklıkla birbirine yapışık olup, üzerinde küçük ülser bir alan bulunur. Orofarengeal bölgede ortaya çıkan tümörler ağrısız bir şişliğe neden olabilir. Nazofarenks veya nazal kavitenin infiltrate olması fasiyal ağrıya, burun tıkanıklığına veya epistaksise neden olabilir. Tümör larenks veya trakeada ise ses kısıklığına veya nefes darlığına neden olabilir [67].

2.4. Tükürük Bezi Malignitelerinde Tanı Yöntemleri

Tükürük bezi tümörlerinin tanısında sıklıkla radyolojik değerlendirmeler kullanılır. Tümörün intraglandüler veya ektraglandüler olduğunu tanımlamak, parotis bezinin yüzeysel veya derin lobunda olup olmadığını belirlemek, malign özellikleri tespit etmek, çevre dokuya lokal uzanımını ve invazyonunu tanımlamak, bölgesel lenf nodu tutulumu ve sistemik metastazı tespit etmek için kullanılır.

Yüzeysel parotis ve submandibuler bezdeki tümörlerin değerlendirmesinde ultrason ilk tercih edilen araçtır. Bu yapıların ultrasonda görüntü çözünürlüğü oldukça iyi olup herhangi bir radyasyon riski taşımaz. Ayrıca ince iğne aspirasyon sitolojisi için iğneye kılavuzluk etmek için de kullanılabilir.

Parotis bezi, derin lojunda veya minör tükürük bezlerinde bulunan tümörler için BT ve MRG daha kullanışlıdır. İki yöntemi karşılaştırdığımızda, MR görüntülemesinin maligniteyi öngörmede BT'ye göre üstünlüğü vardır ve ayrıca küçük tümörleri yakalamada daha duyarlıdır.

Benign tümörler genellikle T2 sekansta yüksek sinyal gösterirken malign lezyonlar genellikle orta ila düşük sinyal gösterir. MRG; derin lob uzanımını, kemik iliği infiltrasyonunu ve fasiyal sinirin perinöral yayılımını ve tutulumunu saptamada daha yararlıdır.

MR spektroskopisi, malign ve benign tükürük bezi tümörlerini ayırt etmede ve ayrıca Warthin tümörünü pleomorfik adenomdan ayırt etmede kullanılmaktadır [4].

BT'nin rolü genellikle kortikal kemik tutulumu ve aynı zamanda taş varlığının değerlendirilmesi ile sınırlıdır. Tükürük bezi hastalığında Pozitron emisyon tomografisi/Bilgisayarlı tomografi (PET/BT) rolü halen tartışılmaktadır. Karakteristik olarak Warthin tümörü ve onkositomalar güçlü bir şekilde teknesyum perteknetat tutulumu gösterir [68].

PET/ BT parametrelerinin uzak metastazları saptamada faydalı olduğu ancak benign, malign ve metastatik parotis lezyonları arasında ayırım yapamadığı da bildirilmektedir [69].

İİAB sıklıkla kullanılan başka bir tanısal yöntemdir. İİAB'nin tanısal açıdan %85'e kadar duyarlılık ve %99'a kadar özgüllük gösterdiği geniş çalışma serileriyle bildirilmektedir [70]. İİAB üzerine yapılan başka bir çalışmada duyarlılık %94; özgüllük %100 olarak bulunmuştur [71].

Ultrason eşliğinde tru-cut biyopsi, tükürük bezi tümörlerinin değerlendirilmesinde İİAB'ye kıyasla kısmen artmış duyarlılık ve özgüllük sunsa da kanama, fasiyal sinir yaralanması ve tümör ekimi gibi komplikasyon riskleri nedeniyle faydalarına karşı zararları tartışılmalıdır [72].

Son yıllarda kanser ile bağışıklık sistemi ilişkisi üzerine yapılan çalışmaların sayısı artmıştır. Birçok çalışmada inflamasyon ile kanser arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda da sistemik inflamatuvar belirteçlerin baş-boyun kanserlerinin tanı ve prognozunda önemli bir belirteç olduğu rapor edilmiştir [10][11].

2.5 Sistemik İnflamatuvar Belirteçler

Nötrofiller ve plateletler, tümör progresyonunda rol alan anjiyogenik, epitelyal ve stromal büyüme faktörleri sağlar [73][74]. Lenfositlerin bir kısmı proliferasyonu ve metastazı engelleyen inflamatuvar faktörler salgırlar [75]. Bu nedenle konak inflamasyon belirteçleri olan nötrofiller, plateletler ve lenfositlerin kombinasyonu, farklı malignitelere bağımsız bir prognostik faktör olarak tanımlanır [76]. Çeşitli araştırmalarda C-reaktif protein, albümin düzeyi, nötrofil-lenfosit oranı ve platelet-lenfosit oranının kanser evreleri ile ilişkili olduğu ve kanser hücrelerinin neden olduğu bir immün yanıt sonucu olduğu düşünülmüştür [75] [76]. Günümüzde konakçının tümöre karşı inflamatuvar yanıtının ve tümörün dolaylı olarak neden olduğu inflamasyonun anjiyogenezi arttırdığı, DNA'ya zarar

verdiği ve apoptozu önleyerek tümör ve metastaz proliferasyonunu kolaylaştırdığı varsayılmaktadır [78].

2.6 Görünür Difüzyon Katsayısı (ADC)

Konvansiyonel MRG sekanslarının doku karakterini belirlemede yetersiz kaldığı durumlarda fonksiyonel MRG yöntemlerinden yararlanılabilmektedir. Bu yöntemlerden biri de DAG'dir. DAG doku içindeki mikroskobik su difüzyon hızını değerlendiren bir tekniktir. ADC, DAG'nin kantitatif bir parametresidir [79].

Su difüzyonunun varlığında DAG'de sinyal kaybı ve ADC'de yüksek değer olarak ortaya çıkarken kısıtlanmış difüzyon durumunda, DAG yüksek sinyal intensitesi ve düşük ADC değerleri ile ortaya çıkar [80].

Son yıllarda ADC ölçümünün benign-malign tümör ayrımı ve alt gruplarını tanımlamada yüksek potansiyele sahip olduğunu bildirir çalışmalar bulunmaktadır [6][7][8][9].

2.7. Major Tükürük Bezi Malignitelerinde Evreleme

Majör tükürük bezlerinin malign tümör evrelemesinde, 2017 yılında güncellenen American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından önerilen evreleme sistemi kullanılmaktadır [81], (Tablo 2-3-4-5).

Tablo 2. Tükürük bezi tümörleri için T sınıflaması

Tx	Primer tümör değerlendirilememiştir.
T0	Primer tümöre ait bulgu yoktur.
Tis	Karsinoma in situ
T1	≤ 2 cm tümör boyutu, ekstraparenkimal uzanım* yok
T2	>2cm ≤4 cm tümör boyutu, ekstraparenkimal uzanım* yok
T3	>4 cm tümör boyutu ve/veya ekstraparenkimal uzanım* var
T4	T4a: Orta derecede ileri hastalık Cildi, mandibulayı, dış kulak yolunu ve/veya fasiyal siniri invaze etmiş tümör T4b: Çok ileri hastalık Kafa tabanı ve/veya pterigoid çıkıntıları ve/veya karotid arteri invaze eden tümör

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

Tablo 3. Tükürük bezi tümörleri için N sınıflaması

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

Tablo 4. Tükürük bezi tümörleri için M sınıflaması

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 5. Tükürük bezi tümörleri için prognostik evre grupları

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

2.8. Tedavi

Cerrahi, tükürük bezi tümörlerinin tedavisinin temelidir. Parotis bezi tümörlerinde yüzeyel parotidektomi standart tanı prosedürüdür. Bu operasyon, parotisin yüzeyel lobuyla sınırlı iyi huylu veya küçük malign tümör vakalarında yeterli terapötik prosedürdür. Tümör parotis bezinin derin lobundan köken aldıysa yeterli tümör klirensini sağlamak için tercih edilen prosedür, total parotidektomidir. Fasiyal siniri korumak, sinir tümör tarafından invaze edilmedikçe veya fasiyal parezi belirtisi olmadıkça gelenekseldir.

Submandibuler bez tümörlerinde lezyon küçükse, bez parankimi ile sınırlıysa ve ayrıca benign veya düşük grade malign natürde ise bezin komplet eksizyonu yeterli tedavidir. Daha yaygın tümörler, supraomohyoid boyun diseksiyonu gibi; bez yatağının ve ayrıca bitişik yumuşak dokuların eksizyonunu gerektirmektedir [82].

Parotis tümörlerinde lenf nodu diseksiyonu, klinik N0 boyundaki yüksek grade ve yüksek evreli tümörler ve görüntüleme ile tespit edilen tüm klinik pozitif ve/veya şüpheli lenf nodu tutulumu olan hastalarda yapılmalıdır. Klinik N0 boyunda elektif boyun diseksiyonunun rolü konusunda hala tartışmalar olsa da deneyimli bir cerrahın cerrahi prosedür sırasında seviye II-a'ya süperselektif boyun diseksiyonunu gerçekleştirmesi ve rezeke edilen lenf nodlarından frozen kesit istemesi kolaydır; bu durum morbiditeyi artırmadan peroperatif yararlı bilgiler verir. Lenf nodu tutulumu varsa IIB, III ve IV seviyeleri, aynı vaka esnasında selektif olarak diseke edilebilir. Birden fazla lenf nodu tutulumu veya ekstrakapsüler yayılma durumunda postoperatif radyoterapi önerilecektir [83].

Tükürük bezi maligniteleri için histolojik alt tipin okült metastaz oranını anlamlı şekilde öngördüğü gösterilmiştir [84][85]. Histolojik grade'in, yüksek grade mukoepidermoid karsinom ve adenokarsinom için nodal metastazın önemli bir prediktörü olduğu ancak asinik hücreli karsinom veya diğer alt tipler için olmadığı bulunmuştur [84][86]. Diğer çalışmalar; yüksek grade tümörlerin histolojik tipine bakılmaksızın, düşük veya orta grade tümörlere kıyasla önemli okült nodal metastaz riski taşıdığını göstermektedir [87].

Pre-operatif dönemde İİAB'nin yüksek grade tümörü tespit etmede yeterince spesifik olmadığından elektif boyun diseksiyonun rolü sınırlıdır. Bu nedenle tüm tükürük bezi karsinomları için rutin olarak yapılmamalıdır. Bununla birlikte standart bir parotidektomi seviye IB, II ve III boyun seviyelerini ortaya çıkarmaktadır. Yüksek grade bir maligniteye dair kuvvetli intraoperatif şüphe varsa bu lenf nodları cerrahi rezeksiyona kolayca dahil edilebilir. Majör tükürük bezi karsinomlarında, en sık seviye II ve III'te yer alan lenf nodları tutulur ve bu da selektif boyun diseksiyonu seviyeleri için seviye II-IV'ün uygun olduğunu düşündürür [86].

Submandibuler bez karsinom için seviye I-III selektif boyun diseksiyonu yapılmalıdır.

Parotis tümörlerinde boyuna radyasyonun bölgesel kontrolde selektif boyun diseksiyonu ile benzer faydaya sahip olduğu gösterilmiştir. Gross bölgesel hastalık varsa boyun diseksiyonu ve ardından radyoterapi ile takip edilmelidir [88].

Primer RT, ameliyat edilemeyen tümörlerde palyasyon amaçlı uygulanabilmektedir [89].

Artan tümör boyutuyla birlikte okült metastaz riski artar ve tümör boyutu uzak metastazın ana belirleyicisidir. 4 cm'den büyük tümörler (T3 ve T4), yüksek riskli tümör olarak değerlendirilir ve adjuvan RT önerilmektedir. Post-operatif RT, ameliyattan sonraki altı hafta içinde başlanmalıdır.

Post-operatif RT endikasyonları:

- Lokal rekürrens riski yüksek olan high grade veya ileri evre tümörler,
- Rezidüel boyun hastalığı veya lenf nodlarında mikroskopik ekstrakapsüler yayılım,
- Cerrahi sonrası rekürren hastalık,
- Adenoid kistik karsinomlar (AKK),
- Perinöral invazyon varlığında;
- Yakın veya pozitif sınırlar ve/veya lenfatik/vasküler invazyon durumlarında [82][87][90].

Tükürük bezi kanserlerinde sistemik kemoterapinin kullanımı genel olarak ileri evre, metastatik ve kür olamayacak hastalığı olan hastalarla sınırlıdır. Bu hastaların azlığı nedeniyle, kemoterapi kullanımı ile ilgili randomize Faz III çalışmaları eksiktir. Cisplatin ve cisplatin bazlı rejimler sıklıkla kullanılmış ve araştırılmış ancak yanıt oranları kısıtlı olmuştur ve eğer varsa sağkalım üzerindeki etkisinin değerlendirmek imkânsız olmaktadır [91].

2.9. Tükürük Bezi Tümörleri

2.9.1. Benign Tümörler

2.9.1.1. Pleomorfik Adenom

Pleomorfik adenom, tükürük bezlerinin en sık görülen benign tümörüdür.

Mikst bir histolojiye sahiptir ve 3 parçadan oluşur; epitel, miyoepitelial ve stromal (mezenkimal) bölüm. Epitel ve miyoepitelyal elemanlardan oluşan mikst görüntüsü nedeniyle benign mikst tümör olarak da adlandırılmaktadır.

Etiyolojisi net bilinmemektedir, ancak radyasyona maruz kalma ve simian virüsün (SV40) önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Epidemiyolojik değerlendirmede hem çocuklarda hem de yetişkinlerde en sık görülen benign tümör olup tüm tükürük bezi neoplazmlarının %45-75'ini oluşturmaktadır[92].

Yıllık insidans 100.000 kişide yaklaşık iki ila üç buçuk vakadır. İnsidansı kadınlarda erkeklere göre daha fazladır [93].

Parotis bezinde %80 oranında görülürken %10 kadarı submandibuler bezlerde ve geri kalanı da minör tükürük bezlerinde izlenmektedir [94]. Minör tükürük bezlerinde, damak ( zellikle yumuşak ve sert damak birleşim bölgesi), dudak, nazal kavite, farenks, larenks ve trakea pleomorfik adenom için en yaygın tutulan bölgeler olmaktadır [92].

Hastalar genellikle ağrısız, yavaş büyüyen bir kitle ile başvurur. Semptomların süresi değişkendir. İlerleme yavaş olmasına rağmen tedavi edilmeden bırakılan tümörler önemli derecede morbiditeye ve nadiren  l me neden olabilmektedir. Malign transformasyon olasılığı lezyonun süresi ile doğru orantılı olarak artmaktadır.

Pleomorfik adenomların yaklaşık %3-4' , metastaz yapma eğilimine sahip ve  l me neden olabilen agresif bir malignite olan karsinoma ex-pleomorfik adenoma dönüşebilmektedir [95].

Pleomorfik adenomlarda en uygun tedavi, negatif sınırlı geniş eksizyondur. Minör tükürük bezleri kaynaklı olanlarda tercih edilen tedavi, periost ve tutulan kemik ile birlikte geniş lokal eksizyon ile bölgenin çıkarılmasıdır [92].  oğunluğu parotis bezinden köken alan bu tümörlerde tercih edilen tedavi yüzeyel parotidektomi veya fasiyal sinirin korunduğu total parotidektomi olmaktadır [96][97].

2.9.1.2. Warthin Tümörü

Papiller kistadenoma lenfomatozum olarak da bilinen Warthin tümörü, ikinci en yaygın parotis neoplazmıdır. Tüm parotis tümörlerinin %14-30'unu oluşturmaktadır [98].

Warthin tümörü en çok erkek hastalarda (4: 1 erkek: kadın oranı) yaşamın altıncı ve yedinci dekadında görülür [99].

Warthin tümörü histolojik olarak yoğun bir lenfoid stroma ve papiller, kistik paternli çift katmanlı onkositik epitel ile karakterizedir [100].

Etiyolojik faktörler arasında tütün kullanımı ve otoimmün bozuklukların olduğu ifade edilmektedir [101].

Aynı anda veya farklı zamanlarda ortaya çıkabilen multifokal ve bilateral tutulumun olması, Warthin tümöründe diğer tükürük bezlerine göre daha sıktır. En fazla köken aldığı büyüme noktası parotis bezinin alt kutbudur, genellikle yüzeyel lobu tutmaktadır. Bununla birlikte başka bölgelerde de gözlenmektedir. Bunlar arasında submandibuler bez, tonsil, dudak, damak, mandibula, oral kavite ve farenks bulunur [98]. Genellikle yavaş büyüyen, ağrısız ve hareketli kitle olarak görünmektedir [102].

Malign dönüşüm son derece nadir olup vakaların sadece %0,1'inde görülmektedir. Cerrahi tedavi sonrası nüks insidansı oldukça nadirdir [99]. Tedavide de tutulan anatomik bölgeye göre fasiyal sinirin korunduğu parsiyel, totale yakın ve total parotidektomi yöntemlerinden biri uygulanmaktadır [103].

2.9.1.3. Bazal Hücreli Adenom

Tükürük bezi bazal hücreli adenomu, tüm tükürük bezi tümörlerinin yaklaşık %1-2'sini oluşturur.

Bazaloid epitel hücrelerinin monomorfik popülasyonundan oluşan nadir bir neoplazmdır [104].

Bu tümörler sıklıkla beşinci ve yedinci dekadlar arasında görülmektedir. Kadın hastalarda daha sık görülmektedirler [105].

Histolojik olarak şu alt tiplere sınıflandırılabilir: bazal hücre, tübüler, trabeküler ve papiller. Klasik bazal hücre adenomunda, bazal hücre tipi baskın olarak görülmektedir [106].

Genellikle sert, hareketli ve yavaş büyüme paterni gösteren bir kitle olarak görünür. Pleomorfik adenomun aksine multipl olma eğilimindedir ve cerrahi olarak eksizyonu sonrasında rekürrens oranı yüksek olmaktadır [104].

Bazal hücreli adenomlar soliddir ancak bazen kistik ve genellikle sınırları iyi olan kapsüllü bir tümördür. Literatürde birkaç tane bilateral bazal hücreli adenom vakası bildirilmiştir [107].

En sık yerleşim bölgesi parotis bezidir. Ayrıca üst dudak, alt dudak, yanak mukozası damak ve nazal septum gibi başka yerlerden de köken alabilmektedir [108].

Tedavisi; parotis kaynaklı vakalarda yüzeyel veya total parotidektomi ile cerrahi eksizyondur. Ağız mukozasında minör tükürük bezlerinden kaynaklanması durumunda ekstrakapsüler eksizyon yapılır [104].

2.9.1.4 Onkositom

Onkositom, parlak eozinofilik granüler sitoplazmaya sahip büyük epitel hücrelerinden oluşan (onkositik hücreler) nadir görülen benign bir tükürük bezi neoplazmidir [109].

Histolojik olarak üç farklı tip vardır: onkositoma (en yaygın form), onkositoz ve onkositik karsinom [110].

Onkositomların oluşumunda altta yatan neden henüz bilinmemektedir ancak radyasyona maruziyeti ile bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir [111].

Çoğu hastada, cinsiyet tercihi olmaksızın altmış ila seksen yaşları arasındadır [110].

Esas olarak parotis bezlerinde görülmektedir ve tüm tükürük bezi neoplazmlarının yaklaşık %0,4-1'ini oluşturmaktadır. Küçük bir yüzdesi ise damak, tonsiller, larinks, nazal kavite, maksiller sinüs ve lakrimal bez gibi minör tükürük bezlerinde görülmektedir [109].

Genellikle tek taraflıdır ancak bazen multifokal veya bilateral olarak da görülmektedirler [110].

Warthin tümörü ile onkositomlar her ikisi de mitokondri bakımından zengin hücre tiplerini içerdiğinden, 2 tümörün histopatolojik açıdan değerlendirilmesi tanısal bir zorluk oluşturmaktadır [111].

Komplet cerrahi eksizyon onkositomlarda tercih edilen tedavidir. Parotis bezi onkositomu durumunda yüzeyel veya total parotidektomi gerekebilir. Minör tükürük bezi kaynaklı onkositomlarda, tümörün komplet çıkarılması tercih edilen tedavi yöntemidir [110].

Onkositler radyasyona dirençli olduğundan radyasyon tedavisi endike değildir. Nüks beklenmeyen bir durumdur ve ilk rezeksiyonda kitlenin komplet çıkarılamamasından kaynaklanmaktadır. Malign transformasyon nadiren bildirilmektedir [112].

2.9.2 Malign Tümörler

2.9.2.1. Mukoepidermoid Karsinom

Mukoepidermoid karsinom (MEK), major tükürük bezlerini etkileyen en yaygın malignitedir [113]. Çoğunlukla parotis bezini, ardından submandibuler ve sublingual bezleri tutar. Histolojik olarak müsin salgılayan hücreler, intermediate hücreler ve epidermoid hücrelerden oluşur ve histolojik grade tümör davranışını belirler [114].

Düşük ve orta grade MEK'ler sıklıkla asemptomatik, yavaş büyüyen kitleler olarak bulunur ve negatif sınırlarla cerrahi rezeksiyon tedavi için yeterli olabilir. 5 yıllık genel sağkalım %80 ile %90 arasında değişmektedir [115]. Yüksek grade MEK'ler daha malign seyirde olup lokorejyonel ve uzak metastazlar için artmış riske sahiptir. 5 yılda %40 ila %50'ye yaklaşan kötü genel sağkalım ile ilişkilidir [115][116].

Yüksek grade MEK'ler için önerilen tedavi, cerrahi rezeksiyonu ve ardından adjuvan radyoterapiyi içerir. Preoperatif olarak yüksek grade MEK tanısı konulduğunda elektif nodal diseksiyonu da tedaviye eklenmelidir [115].

2.9.2.2. Adenoid Kistik Karsinom

Adenoid kistik karsinom, tükürük bezi maligniteleri içerisinde %10-22'lik kısmı temsil etmektedir [36][113].

Hastalar genellikle asemptomatik kitle ile başvurur ancak erken dönemde perinöral invazyon eğiliminin fazla olması sebebiyle ağrı veya nöropatiler görülebilmektedir. Okült metastazlar hastaların ortalama %24'ünde mevcut olabilmektedir [117]. Uzak metastazlar çoğunlukla akciğerdir ve erken evre tümörlerin %20'sinde görülebilir. Genelde yavaş büyürler ancak agresif olmaktadır[118].

Evresi klinik davranışı öngörmede güçlü bir belirteç olmasına rağmen histolojik büyüme paternleri de prognostik önem taşıyabilmektedir. Kribriform modeli en sık görülendir. En az görülen solid tip en agresif olanıdır ve uzak metastaz eğilimi daha yüksektir. Tübüler tip, genel olarak en iyi prognozda olmaktadır [118][119].

Adenoid kistik karsinomda cerrahi rezeksiyon primer tedavi seçeneğidir. Bazı kanıtlar adjuvan radyoterapinin lokal başarısızlık riskini azaltabileceğini ve hastalıksız sağkalımı arttırabileceğini göstermektedir [120].

2.9.2.3. Asinik Hücreli Karsinom

Asinik hücreli karsinom, tüm malign tükürük bezi neoplazmalarının yaklaşık %8-%14'ünü oluşturur [36][113]. Parotis bezi en sık tutulan bezdir ve bazı hastalar bilateral tümör ile gelebilir [121].

Asinik hücreli karsinom genelde yavaş ilerler, az sayıda semptom gösterir. Nadiren sinirleri veya bölgesel lenf nodlarını tutar. Tedavi cerrahi rezeksiyondur ve primer hastalıkta

genelde radyoterapi gerekmez. Genel sağkalım oranları 5, 10 ve 15 yılda; %97, %93 ve %89'a yaklaşmaktadır [122].

2.9.2.4. Karsinoma Ex-Pleomorfik Adenom

Karsinoma ex pleomorfik adenom (KEPA) genellikle parotis bezini etkiler [36]. KEPA, pleomorfik adenomda ortaya çıkan bir maligniteyi temsil eder. Tüm tükürük bezi malignitelerinin %12'sini oluşturmaktadır. Pik insidansı; pleomorfik adenomdan yaklaşık 10-20 yıl sonra, 6 ila 7. dekattadır. Tipik olarak var olan primer veya rekürrens göstermiş bir pleomorfik adenomda hızlı büyüme, ağrı ve/veya nöropatilerle ortaya çıkar [123].

Nodal metastaz varlığı, tümör grade'i, uzak metastaz, kapsüler ve nöral invazyon ve cerrahi sınır durumu önemli prognostik faktörlerdir. Adjuvan radyoterapi, lokal kontrol oranlarını iyileştirmek için değerlendirilmelidir [124].

Tedaviye rağmen genel 5 yıllık sağkalım %40 ile zayıf kalmaktadır [125].

Yapılan bazı çalışmalarda, KEPA'nın artık bağımsız bir tanı olarak kabul edilmemesi gerektiği, tümör davranışının hem boyut hem de karsinom alt tipi tarafından belirlendiği açıkça belirtilmiştir. Çoğunluğu tükürük kanalı karsinomları olarak kabul edilirken miyoepitelyal karsinom ve epitelyal-miyoepitelyal karsinom gibi diğer morfolojik alt tipler de mevcuttur ve prototip olarak KEPA'dan daha az saldırgan davranışa sahiptirler [126].

KEPA sıklıkla parotis bezini tuttuğundan ablatif cerrahi genellikle parotidektomiye içerir. Yüzeyel parotidektomi, parotis bezinin yüzeyel lobuna lokalize intrakapsüler veya minimal invaziv KEPA için kullanılır. Total veya radikal parotidektomi, açık bir şekilde invaziv KEPA için endikedir. Total parotidektomi esnasında fasiyal sinir tutulmuşsa parotisin derin ve yüzeyel lobları ile fasiyal siniri de içeren radikal parotidektomi yapılır. Servikal lenf nodu metastaz bulgusu varsa eş zamanlı boyun diseksiyonu gerekebilir. Boyun diseksiyonu fonksiyonel, modifiye veya radikal olabilir. Literatür, bu prosedürlerden hangisinin hasta için en yararlı olduğu konusunda sınırlıdır [125] [127].

2.9.2.5. Skuamöz Hücreli Karsinom

Tükürük bezinin primer skuamöz hücreli karsinomu (SHK), tükürük bezi neoplazmalarının %1,6'sını (%0,3-%6,9) oluşturan nadir bir hastalıktır [128]. Tükürük bezinin primer SHK'sının, kronik inflamasyona sekonder duktal epitelden kaynaklandığına inanılmaktadır [36].

Vakaların üçte ikisinden fazlasında kanser, parotis bezinden ve geri kalan vakaların çoğu submandibuler bezden kaynaklanmaktadır [129]. Parotis bezinin primer SHK'sı, mortalite oranı yüksek, nadir görülen malignitedir. Baş ve boyundaki primer başka bir bölgeden metastazı dışlanmalıdır. Ek olarak SHK ile histopatolojik olarak karışan yüksek grade mukoepidermoid karsinom için dikkatli bir ayırıcı tanı yapılmalıdır [130].

Bu tümör erkeklerde daha yaygındır ve genellikle asemptomatik olarak ortaya çıkmaktadır. Bazen başvuru anında ağrı, nöropati ve lenf nodu tutulumu görülebilir. Tedavi, cerrahi ve boyun diseksiyonu ile adjuvan radyoterapiyi içermektedir [131].

Agresif bir tümördür ve genellikle radikal rezeksiyon ile boyun diseksiyonu endikedir. Fasiyal sinir, tümör tarafından infiltre değilse korunabilir. Hastaların %75 kadarı histolojik olarak pozitif servikal lenf düğümlerine sahiptir. Bazı durumlarda postoperatif radyasyon tedavisinin kullanılmasına yol açan önemli bir lokorejyonel nüks insidansı vardır. Hastaların %20-30'unda uzak metastazlar görülür. 5 yıllık sağkalım oranı ortalama %25'tir [36].

2.9.2.6. Lenfoma

Tükürük bezi lenfoproliferatif bozuklukları, iyi huylu lenfoepitelyal lezyonlardan agresif lenfomalara kadar değişen birçok klinik tabloyu içermektedir. Reaktif lezyonları, maligniteden ayırmak zor olabilir. Neyse ki tükürük bezi primer lenfomaları, tüm tükürük bezi neoplazmlarının %1,7-3'ünü temsil eden nadir tümörlerdir [132].

Baş-boyun bölgesi lenfomalarının kliniği tutulum bölgesine göre farklılık göstermektedir. Parotis lenfomaları için literatürde en sık başvuru yakınması lokal kitle ve ağrı olarak bildirilmiştir [133].

Tükürük bezinin primer lenfomaları neredeyse tamamen ektranodal Non-Hodgkin lenfomalardır. Tükürük bezinin primer ektranodal lenfomaları, yakın ilişkili birçok lenf nodundan veya intra-parankimal lenf nodlarından ortaya çıkabilen lenfomalardan ayırt edilmelidir [134].

Ayrıca, sistemik lenfomalı hastalar için sekonder bir ektranodal tutulum bölgesi olabilir. Primer tükürük bezi lenfomaları genellikle parotis bezinde meydana gelir; bilateral olabilir ve çoğu, ektranodal marjinal zon B hücreli lenfoma (MALT) olarak sınıflandırılır [135]. Sjogren sendromunda, tükürük bezi lenfoma riski artmıştır [136].

2.9.2.7 Sekretuar Karsinom

Sekretuar karsinom, meme analogu sekretuar karsinomu olarak 2010 yılında tanımlanmıştır. Morfolojik ve immünohistokimyasal özellikler açısından memenin sekretuar karsinomuna önemli ölçüde benzerlik gösteren tükürük bezinin yeni tanınan bir tümörüdür.

Sekretuar karsinom için en önemli ayırıcı tanı asinik hücreli karsinomdur. Sekretuar karsinom erkek hastalarda daha sık görülürken asinik hücreli karsinom esas olarak kadınlarda daha sık görülür. [137]. Sekretuar karsinom, minör tükürük bölgelerinde asinik hücreli karsinomdan daha sık ortaya çıkmaktadır. Histolojik olarak hemen hemen aynı büyüme modellerini paylaşmaktadırlar [138]. Tipik olarak asinik hücreli karsinom gibi ağrısızdır ancak rölatif olarak hafifçe yüksek bir lenf nodu metastaz oranı (%25'e kadar) gösterebilmektedir [139].

2.9.2.8 İntraduktal Karsinom

"Düşük grade tükürük kanalı karsinomu" olarak da bilinen düşük grade kribriform kistadenokarsinom ve in-situ tükürük kanalı karsinomu artık intraduktal karsinomlar ana başlığı altında, sırasıyla düşük grade ve yüksek grade olarak kategorize edilmektedir [63].

Sıklıkla parotis bezinde görülürler. Düşük grade intraduktal karsinom; atipik meme duktal hiperplazisine veya mikropapiller / kribriform intraduktal karsinomaya benzemektedir. Bu durum yüksek grade tükürük kanalı karsinomundan ayrılmasını sağlar. Bu tümörler sıklıkla yetişkinlerde görülmektedir ve tutulum sıklığı kadınlarda daha fazladır. Hastalar genellikle asemptomatik ve yavaş büyüyen, fasiyal sinir tutulumu olmayan kitle ile başvurmaktadır [140].

Düşük grade tükürük kanalı karsinomunun prognozu oldukça iyidir. Tedavisi genellikle komplet rezeksiyon ile sağlanmaktadır [141].

2.9.2.9 Polimorf Adenokarsinom

Genellikle (%90'dan fazlası) minör tükürük bezlerini tutmaktadır. En sık damakta ardından dilde görülürler. Bayanlar erkeklerden neredeyse iki kat daha fazla etkilenmektedir [142][143]. Mukoepidermoid karsinomdan sonra ikinci en yaygın intraoral tükürük bezi malignitesidir.

Genel sağkalım %95'ten daha iyi olmasına rağmen bireysel bazda davranışları öngörmek mümkün olmayabilir. %5-33 arasında nüks ve yaklaşık %10 lenf nodu metastazları gösterebilmektedir [143].

Büyüme paterni ve stromal özellikler adenoid kistik karsinomu taklit eder ve ayırt etmek tanısal açıdan zorlayıcıdır. Adenoid kistik karsinom ile karşılaştırıldığında daha sessiz davranışa sahiptirler. Histolojik olarak infiltratiftirler ve dikkate değer derecede nörotropizm sergilerler [144].

En sık kullanılan tedavi yöntemi cerrahi olup sonrasında adjuvan radyoterapi de gerekebilir [142].



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2013-2021 yılları arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran, benign ve malign parotis bezi tümörü teşhisi konup cerrahi müdahale yapılan hastalar dahil edildi.

3.1. Hasta Verilerinin Toplanması

2013-2021 yılları arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda parotis tümör tanısı almış ve tarafımızca cerrahi yapılmış hastalar, hastane otomasyon sistemi Akgün yazılımı kullanılarak retrospektif inceleme yapılarak toplandı. Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet gibi demografik verileri; sigara ve alkol kullanımı, preoperatif hemogram ve biyokimya verileri, preoperatif ve postoperatif patolojik tanıları ve görüntülüne verileri kaydedildi.

Preoperatif hemogram verilerinden NLO ve PLO değerleri elde edildi.

Boyun MR görüntüleri 32 kanallı bir baş bobini ve 1.5 T tarayıcı (Siemens Magnetom Aera, Erlangen, Almanya) ile elde edildi. Kontrast öncesi aksiyel T1 görüntüleri (TR 1/4 400, TE 1/4 8.6, FOV 1/4 256x320, FOV faz 1/4 100, kalınlık 1/4 3 mm, NEX 1/4 1) ve aksiyel T2 görüntüleri (TR 1/4 3820, TE 1/4 96, FOV 1/4 256 x 320, FOV faz 1/4 100, kalınlık 1/4 3 mm, NEX 1/4 2) elde edildi. 0,1 mmol/kg intravenöz gadolinyum kontrast madde dozundan sonra (DTPA, Magnevist, Bayer Schering Pharma, Leverkusen, Almanya), yağ baskılı T1 aksiyel (TR 1~4 400, TE 1~4 8.6, FOV 1~4 240x320, FOV fazı 1/4 100, kalınlık 1/4 3mm, NEX 1/4 3) ve T1 koronal (TR 1/4 471, TE 1/4 12, FOV 1/4 224x320, FOV fazı 1/4 100, kalınlık 1/4 3mm, NEX 1/4 3) görüntüler alındı. DWI, aksiyel düzlemde (TR/TE 9000/79 ms), b değerleri 0 ve 1000 ve 2000 ve 3000 s/mm² olan bir eko-planar tek atış spin-eko dizisi kullanılarak yapıldı. ADC haritaları otomatik olarak oluşturuldu.

Bütün görüntüler iş istasyonuna aktarıldı. Tümörlerin ADC ölçümü 1 cm² lik yuvarlak ROİ kullanılarak solid kısımlardan yapıldı. Tümör heterojen ise ROİ kistik nekrotik alanlara konulmadı. Difüzyon kısıtlılığı bulunmayan tümörlerde artmış difüzyon alanlarından ölçüm yapıldı. Ortalama ölçüm değeri için her lezyondan 2 ölçüm yapıldı. ADC ölçümü bu kriterlere uymayan lezyonlar çalışma dışı bırakıldı. Bütün ölçümler 4 yıllık genç radyolog ve baş boyun görüntülemesinde 17 yıllık deneyime sahip iki radyolog tarafından yapıldı.

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 27.12.2021 tarih 2021/223 karar numarası ile bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur ve etik kurul onayı alınmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) paket programı ile analiz edildi. Verilerin normallik kontrolü “Kolmogorov-Smirnov Testi” ile değerlendirildi. Kategorik veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için medyan, minimum ve maksimum tanımlayıcı değer olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda iki grup için “Mann Whitney-U Testi”, üç grup için “Kruskal Wallis H Testi” ve kategorik verilerin karşılaştırılmasında “Student’s T Testi” kullanıldı. NLO, PLO ve ADC parametreleri için sınır değer, eğri altında kalan alan (AUC), sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özgüllük) oranları belirlenirken “ROC analizi” kullanıldı. Malign tümör grubunun Benign tümör grubuna göre risk faktörlerin hesaplanması “Lojistik Regresyon Analizi” ile değerlendirildi. Sonuçlar, p değerinin 0,05’ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza Ocak 2013- Aralık 2021 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na başvuran, benign ve malign parotis bezi tümörü teşhisi konup cerrahi müdahale yapılan hastalar dahil edildi.

Çalışma kapsamında değerlendirmeye 108 benign (%78,3) ve 30 malign (%21,7) tümörlü olmak üzere toplam 138 olgu dahil edilmiştir. Olguların tümör tipine göre demografik ve klinik bulgularının dağılımı Tablo 6'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde benign ve malign grup arasında yaş, lenfosit sayısı ve platelet lenfosit oranı (PLO) bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık/ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Malign tümörlü bireylerin ortalama yaşları ve PLO, benign tümörlü olgulara göre daha yüksek görülürken lenfosit sayısı benign tümörlü olgularda daha yüksek görülmüştür. Diğer demografik ve klinik bulgular açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık/ilişki görülmemiştir ($p>0,05$).

Malign tümör grubunun benign tümör grubuna göre risk faktörlerinin değerlendirilmesinde yaş, tümör çapı, lenfosit sayısı, nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO) istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Yaştaki bir birimlik artış benign tümöre göre malign tümör riskini 1,05 kat arttırdığı görülmektedir. Benzer şekilde tümör çapındaki artış 1,5 kat, NLO oranındaki artış 1,5 kat ve PLO oranındaki artış 1,01 kat benign tümöre göre malign tümör riskini arttırmaktadır. Lenfosit sayısındaki artış ise 0,38 kat benign tümöre göre malign tümör riskini azalttığı belirlenmiştir.

Tablo 6. Olguların Tümör Tipine Göre Demografik ve Klinik Bulgularının Dağılımı

Karakteristikler	Toplam (n=138)	Benign (n=108)	Malign (n=30)	p	OR (%95GA)	p*
	N (%) veya Medyan (Min-Maks)	N (%) veya Medyan (Min-Maks)	N (%) veya Medyan (Min-Maks)			
Yaş, yıl	61 (15-93)	59 (15-83)	72 (16-93)	0,001 ⁹	1,05 (1,02-1,08)	0,004
Cinsiyet				0,819		
Erkek	83 (60,1)	66 (61,1)	17 (56,7)		0,83 (0,37-1,89)	0,660
Kadın	55 (39,9)	42 (38,9)	13 (43,3)		Referans	-
ADC, mm ²	0,84 (0,43-2,4)	0,87 (0,43-2,2)	0,77 (0,6-2,4)	0,532 ⁹	0,85 (0,23-3,22)	0,812
Sigara kullanımı	56 (40,6)	47 (43,5)	9 (30,0)	0,261	0,56 (0,23-1,33)	0,186
Alkol kullanımı	7 (5,1)	7 (6,5)	0 (0,0)	0,346	0,66 (0,32-1,37)	0,556
Tümör En Büyük Çap, mm	2,5 (0,6-7,0)	2,5 (0,6-7,0)	2,6 (1,0-6,5)	0,133 ⁹	1,51 (1,10-2,10)	0,013
Nötrofil sayısı	7,79 (3,13-17,54)	7,7 (3,58-17,54)	8,08 (3,13-11,08)	0,992 ⁹	1,10 (0,89-1,35)	0,370
Platelet sayısı	257 (98-540)	259 (98-457)	242 (132-540)	0,628 ⁹	0,99 (0,98-1,01)	0,729
Lenfosit sayısı	2,38 (0,6-5,9)	2,51 (0,9-5,9)	1,93 (0,6-3,69)	0,004 ⁹	0,38 (0,20-0,74)	0,004
NLO	3,1 (1,49-15,78)	3,07 (1,49-6,6)	3,33 (2,2-15,78)	0,052 ⁹	1,45 (1,05-2,01)	0,023
PLO	105,99 (34,68-538,64)	103,17 (34,68-372,22)	115,79 (69,71-538,64)	0,015 ⁹	1,01 (1,00-1,02)	0,012

ADC: Aşikâr difüzyon katsayısı, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı, P: Student's t test, P⁰: Mann Whitney U Test, P*: Lojistik Regresyon; OR: Odds Oranı, GA: Güven aralığı.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi sonucu ile histopatolojik tanı sonuçları arasındaki uyum sonuçları Tablo 7'de yer almaktadır. İİAB sonucu benign olarak bildirilen 58 hastanın 53'ünde histopatoloji sonucu benign iken, 5'inde malign olduğu gözlenmiştir. İİAB sonucu malign olarak bildirilen 15 hastanın 7'sinde histopatoloji sonucu benign iken, 8'inde malign olduğu gözlenmiştir. Malign vakaları saptamada İİAB'nin duyarlılığı %61,5, özgüllüğü %88,3, pozitif prediktif değer (PPD) %53,3 ve negatif prediktif değer (NPD) %91,4 idi. Toplam doğruluk %83,6 iken 7 hastada yanlış pozitif, 5 hastada ise yanlış negatif sonuç görülmüştür.

Benign vakaları saptamada İİAB'nin duyarlılığı %88,3, özgüllüğü %61,5, PPD %91,4 ve NPD %53,3 idi. Toplam doğruluk %83,6 iken 5 hastada yanlış pozitif, 7 hastada ise yanlış negatif sonuç görülmüştür.

Tablo 7. İİAB için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değer ile doğruluk oranı değerleri

		Histopatoloji		
		Malign	Benign	Toplam
İİAB	Malign	8	7	15
		Gerçek pozitif hastalar	Yanlış pozitif hastalar	
	Benign	5	53	58
		Yanlış negatif hastalar	Gerçek negatif hastalar	
	Toplam	13	60	73
	Duyarlılık: %61,5 (GA: %35,0-%88,0)		Pozitif Prediktif Değer: %53,3 (GA: %28,1-%78,5)	
Özgüllük: %88,3 (GA: %80,2-%96,4)		Negatif Prediktif Değer: %91,4 (GA: %84,2-%98,6)		
		Doğruluk oranı: %83,6 (GA: %75,1-%92,1)		

* İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi, GA: Güven aralığı.

Tru-cut sonucu ile histopatolojik tanı sonuçları arasındaki uyum sonuçları Tablo 8'de yer almaktadır. Tru-cut sonucu benign olarak bildirilen 44 hastanın 41'inde histopatoloji sonucu benign iken, 3'ünde malign olduğu gözlenmiştir. Tru-cut sonucu malign olarak bildirilen 9 hastanın histopatoloji sonucunda da hepsinin malign olduğu gözlenmiştir. Malign vakaları saptamada tru-cut duyarlılığı %75, özgüllüğü %100, PPD %100 ve NPD %93,2 idi. Toplam doğruluk %94,3 iken 12 hastada yanlış negatif sonuç görülmüştür. Benign vakaları saptamada tru-cut duyarlılığı %100, özgüllüğü %75, PPD %93,2 ve NPD %100 idi.

Tablo 8. Tru-cut için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değer ile doğruluk oranı değerleri

		Histopatoloji		
		Malign	Benign	Toplam
Tru-cut	Malign	9	0	9
		Gerçek pozitif hastalar	Yanlış pozitif hastalar	
	Benign	3	41	44
		Yanlış negatif hastalar	Gerçek negatif hastalar	
	Toplam	12	41	53
	Duyarlılık: %75,0 (GA: %50,5-%99,5)		Pozitif Prediktif Değer: %100,0	
Özgüllük: %100,0		Negatif Prediktif Değer: %93,2 (GA: %85,8-%99,9)		
		Doğruluk oranı: %94,3 (GA: %88,1-%99,9)		

* GA: Güven aralığı.

Olguların histopatolojik tanıları ile cinsiyet dağılımı Tablo 9’da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde tümörlerin %78,3’ü (108 kişi) benign, %21,7’si (30 kişi) malign idi. Benign tümörler arasında en sık pleomorfik adenom (%50,9), ikinci sıklıkta ise whartin tümörü (%39,8) görüldü. Malign tümörlerde ise en sık mukoepidermoid karsinom (%53,3), ikinci sıklıkta ise skuamöz hücreli karsinom (%13,3) görülmüştür.

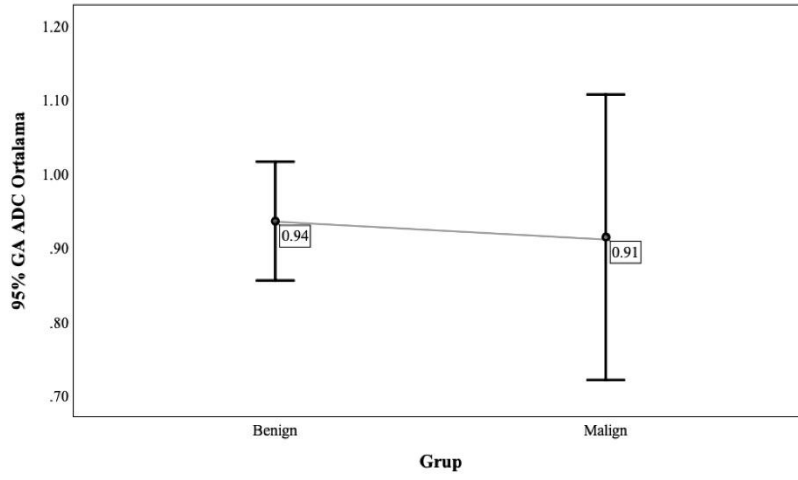
Tablo 9. Tümör Gruplarının Histopatolojik Tanı ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Histopatolojik Tanı	Hastalar, n (%)	Kadın, n	Erkek, n
Benign Tümörler	108 (78,3)	42	66
Bazal hücreli adenoma	4 (3,7)	4	-
Hemanjiom	1 (0,9)	1	-
Lenfoma	2 (1,9)	1	1
Lipom	2 (1,9)	-	2
Mukosel	1 (0,9)	-	1
Pleomorfik adenom	55 (50,9)	31	24
Warthin tümörü	43 (39,8)	5	38
Malign Tümörler	30 (21,7)	13	17
Adenoid kistik karsinom	1 (3,3)	1	-
Onkositik karsinoma	1 (3,3)	1	-
Malign melanom	2 (6,7)	2	-
Mukoepidermoid karsinom	16 (53,3)	7	9
Polimorfoz adenokarsinom	3 (10)	2	1
Skuamöz hücreli karsinom	4 (13,3)	-	4
Tükürük bezi duktus karsinomu	3 (10)	-	3
Toplam	138 (100,0)	55	83

Tümör gruplarına göre ölçülen ADC değerlerinin dağılımı Tablo 10’da ve benign malign grup arasındaki ortalama ADC değerleri şekil 5’te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde benign tümörlerde medyan ADC değeri 0,87 (Min:0,43-Maks:2,20), malign tümörlerde ise 0,77 (Min:0,60-2,40) bulundu. ADC değerleri bakımından tümör grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmedi ($p:0,532>0,05$).

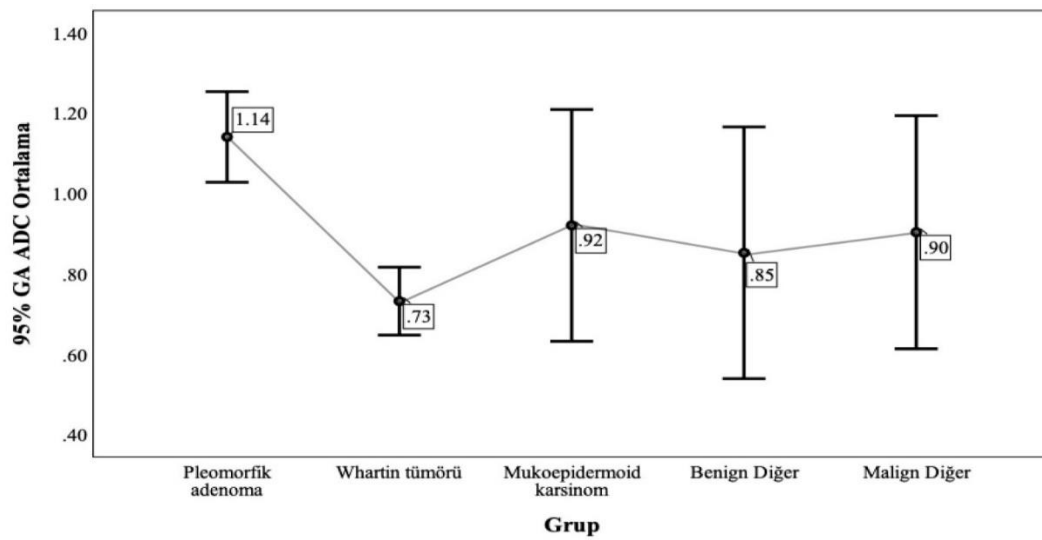
Tablo 10. Tümör Gruplarında Ölçülen ADC Değerlerinin Dağılımı

Tümör Grupları	Sayı	ADC Medyan (Min-Maks)
Benign Tümörler	81	0,87 (0,43-2,20)
Bazal hücreli adenoma	3	0,81 (0,70-1,00)
Hemanjiom	1	0,72 (0,72-0,72)
Lenfoma	2	1,05 (0,43-1,67)
Lipom	1	0,59 (0,59-0,59)
Mukosel	1	0,90 (0,90-0,90)
Pleomorfik adenom	38	1,10 (0,67-2,20)
Warthin tümörü	35	0,68 (0,43-1,60)
Malign Tümörler	21	0,77 (0,60-2,40)
Adenoid kistik karsinom	1	0,71 (0,71-0,71)
Malign melanom	2	0,74 (0,69-0,78)
Mukoepidermoid karsinom	13	0,77 (0,60-2,40)
Polimorfoz adenokarsinom	1	1,70 (1,70-1,70)
Skvamöz hücreli karsinom	2	0,75 (0,72-0,77)
Tükürük bezi karsinomu	2	0,93 (0,76-1,10)



Şekil 5. Benign ve malign grup arasındaki ortalama ADC sonuçları

Histopatolojik alt gruplar en yüksek dağılım gösteren üç tümör ve diğer tümörler olmak üzere beş grupta tekrar değerlendirilmiştir. Pleomorfik adenom, whartin tümörü, mukoepidermoid karsinom, diğer benign ve diğer malign gruplar arasında ADC değerleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmiştir. Pleomorfik adenom grubunda ADC değeri en yüksek iken, whartin tümörü grubunda en düşük çıkmıştır. Pleomorfik adenom, whartin tümörü, mukoepidermoid karsinom, diğer benign ve diğer malign tümör arasındaki ortalama ADC sonuçları şekil 6’de yer almaktadır.



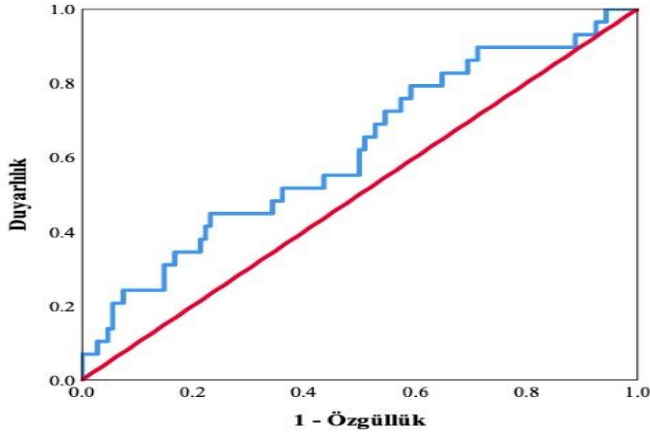
Şekil 6. Pleomorfik adenom, Whartin tümörü, Mukoepidermoid karsinom, diğer benign ve diğer malign tümör arasındaki ortalama ADC sonuçları

Malign tümöre göre NLO ve PLO parametrelerinde sınır değeri hesaplanması için yapılan ROC analizi sonuçları Tablo 11’de ve şekil 7-8’de yer almaktadır. NLO ve PLO parametreleri için eğri altında kalan alan, sınır değeri, duyarlılık ve özgüllük oranları tabloda görülmektedir. Tablo incelendiğinde Malign tümöre göre NLO parametresinde eşik değeri hesaplanmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). PLO parametresinde ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülürken, PLO için duyarlılık oranının %62,1, özgüllük oranı ise %63,9 olduğu belirlenmiştir.

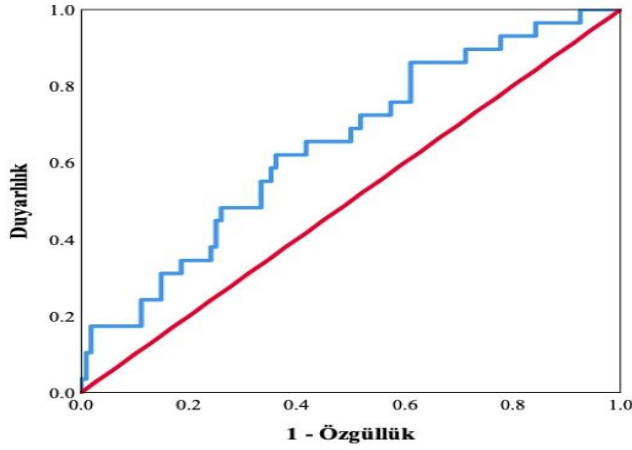
Tablo 11. NLO ve PLO için ROC Analiz Sonuçları

Risk Faktörü	AUC (95% CI)	Sınır Değeri	p	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Benign (NLO)					
Malign (NLO)	0,617 (0,501-0,734)	>3,1982	0,052	55,2	56,5
Benign (PLO)					
Malign (PLO)	0,647 (0,536-0,757)	> 112,67	0,015	62,1	63,9

AUC: Eğri altında kalan alan.



Şekil 7. Malign tümöre göre NLO değeri ROC analizi



Şekil 8. Malign tümöre göre PLO değeri ROC analizi

Malign tümör ve pleomorfik adenoma göre ADC parametresinde sınır değeri hesaplanması için yapılan ROC analizi sonuçları Tablo 12’de, pleomorfik adenoma göre whartin tümörü ve mukoepidermoid karsinom ROC analizleri şekil 9-10’da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde malign tümöre göre ADC parametresinde eşik değeri hesaplanmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

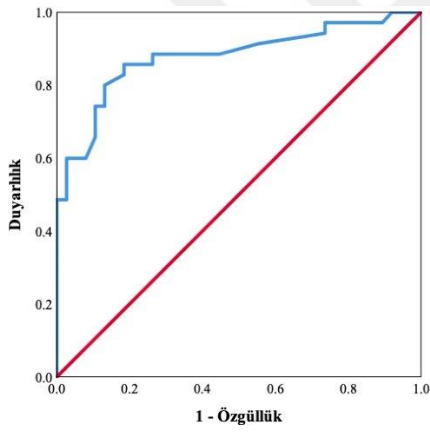
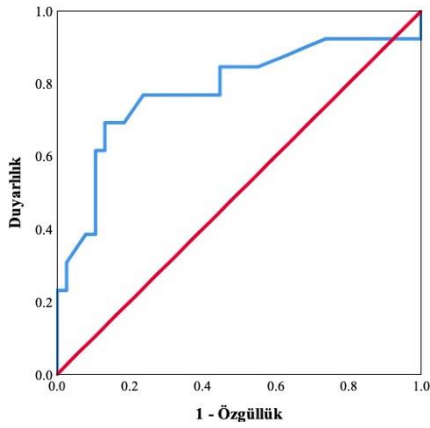
Pleomorfik adenoma göre warthin tümörü ve mukoepidermoid karsinom için ADC parametresinde ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülürken ($p<0,05$), pleomorfik adenomu warthin tümöre göre ayırt etmede duyarlılık oranının %82,9, özgüllük oranı ise %81,6 olduğu, pleomorfik adenomu mukoepidermoid karsinoma göre ayırt etmede ise duyarlılık oranının %76,9, özgüllük oranı ise %76,3 olduğu belirlenmiştir.

Pleomorfik adenomun, warthin tümörüne göre hesaplanan ADC sınır değerinin 0,875 üzerinde olması, mukoepidermoid karsinomaya göre hesaplanan ADC sınır değerinin de 0,915 üzerinde olması pleomorfik adenomu göstermektedir.

Tablo 12. ADC Değeri için ROC Analiz Sonuçları

Risk Faktörü	AUC (95% CI)	Sınır Değer	p	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Benign					
Malign	0,544 (0,417-0,671)	>0,795	0,532	66,7	58,0
Warthin Tümörü					
Pleomorfik Adenom	0,878 (0,795-0,962)	> 0,875	<0,001	82,9	81,6
Mukoepidermoid karsinom					
Pleomorfik Adenom	0,782 (0,613-0,952)	> 0,915	0,003	76,9	76,3

AUC: Eğri altında kalan alan.

**Şekil 9.** Pleomorfik adenoma göre Whartin tümörü ROC analizi**Şekil 10.** Pleomorfik adenoma göre Mukoepidermoid karsinom ROC analizi

5.TARTIŞMA

Bu çalışmanın primer amacı, parotis bezi tümörlerinde non invaziv tanı yöntemlerinden olan MRG'deki DAG'de yer alan ADC değerlerinin preoperatif histopatolojik tanı koymaya katkısını belirlemek ve sistemik inflamatuvar belirteçlerin benign-malign tümör ayrımı açısından kullanımını değerlendirmektir. İkinci olarak da invaziv tanı yöntemlerinden İİAB ve tru-cut biyopsinin preoperatif tanıya katkılarını değerlendirmektir. Çalışmamızda en sık görülen malign tümör grubu olan mukoepidermoid karsinom ve pleomorfik adenomdan sonra en sık görülen benign tümör olarak whartin tümörünün, pleomorfik adenom ile ayırt edilebilirliğini değerlendirdik. Pleomorfik adenoma göre warthin tümörü ve mukoepidermoid karsinom için ADC parametresinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğunu bulduk. Malign tümöre göre NLO ve PLO parametrelerinde sınır değer hesaplanması için yapılan ROC analizi sonuçlarına göre değerlendirme yaptığımızda, malign tümöre göre NLO parametresinde eşik değer hesaplanmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Ancak PLO parametresinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık mevcuttur (PLO için duyarlılık oranı %62,1, özgüllük oranı ise %63,9). Ek olarak verilerimiz tru-cut biyopsinin yüksek pozitif prediktif değeri, özgüllüğü ve NPV'sinin malign lezyonları ayırmada İİAB'ye kıyasla güvenilir bir preoperatif tanı yöntemi olduğunu da göstermektedir.

Pleomorfik adenomu whartin tümöre göre ayırt etmede duyarlılık oranının %82,9, özgüllük oranı ise %81,6 olduğu; pleomorfik adenomu mukoepidermoid karsinoma göre ayırt etmede ise duyarlılık oranının %76,9, özgüllük oranı ise %76,3 olduğunu belirledik. ADC ölçümlerinden elde edilen kantitatif değerler ile konvansiyonel MRG bulgularının birleştirilmesi pleomorfik adenomun hem whartin tümöründen hem de mukoepidermoid karsinomdan ayırt edilebilmesi için faydalı bir yöntemdir ve preoperatif tanınırlığına katkı sağlayacaktır. En sık görülen parotis tümörü pleomorfik adenom olduğundan, parotis tümörlerinin çoğunda ADC ölçümleri preoperatif invazif tanı yöntemlerinden kaçınmayı sağlayabilir

Parotis tümörlerinde tedavi yaklaşımının belirlenebilmesi için kitlenin benign ya da malign olup olmadığı ve histolojik alt tipi önem arz etmektedir. Parotis tümörlerinin İİAB/tru-cut ile preoperatif teşhisi, cerrahi ve rezeksiyonun kapsamı hakkındaki kararlara rehberlik edebilir. Özellikle malign tümörlü hastalarda uygun cerrahi prosedürün seçimine olanak sağlamak için operasyondan önce doğru patolojik tanı ve derecenin bilinmesi gerekir.

Son yıllarda, kanser ile bağışıklık sistemi ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda inflamasyon ile kanser arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda da sistemik inflamatuvar belirteçlerin baş-boyun kanserlerinin tanı ve prognozunda önemli bir belirteç olduğu rapor edilmiştir. Literatüre bakıldığında baş-boyun bölgesinde, bu konuda yapılan birçok çalışma olmasına rağmen parotis bezinde yapılan çalışma sayısının az olması nedeniyle çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bu verinin literatüre benign ve malign parotis bezi tümörü ayırımında katkısı olacağını düşünmekteyiz.

Parotis tümörlü hastaların radyolojik olarak değerlendirilmesinde; Manyetik rezonans görüntüleme tümörün mikro-dolaşım ve damarlanma fizyolojisi hakkında bilgi veren Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) ile elde edilen Görünür Difüzyon Katsayısı (ADC) ölçümünün, benign-malign tümör ayırımı ve alt gruplarını tanımlamada yüksek potansiyele sahip olduğunu bildirir çalışmalar bulunmaktadır.

Parotis tümörlerine ait literatür verileri demografik açıdan incelendiğinde; Upton ve ark. araştırmasında kadın olgular %42, erkek olgular %58 oranında izlenmiştir. Çalışmamızda yer alan 138 vakadan oluşan serimizde kadın olgular %39,9 ve erkek olgular %60,1 olarak gözlenmiş, literatürdeki verilerle benzer veriler olduğu görülmüştür [145]. Venkatesh S ve ark. araştırmasında erkekler, kadınlardan daha çok etkilenmiş ve erkek-kadın oranı 1.3:1 idi, bizim çalışmamızda da 1.5:1 oranıyla literatür verileriyle benzerlik göstermektedir [146]. Maahs GS ve ark. araştırmasında benign tümörlü hastaları %78,5, malign tümörlü hastaları %21,5 bulmuş olup çalışmamızda 108 benign (%78,3) ve 30 malign (%21,7) tümörlü hasta gözlenmiş ve literatürdeki verilerle benzer olduğu görülmüştür [147].

Tükürük bezi tümörlü hastalarda yaşa göre bir değerlendirme yapıldığında literatürdeki bazı çalışmalarda bu hastaların ortalama yaşı 45 olup yaşamın altıncı ve yedinci dekatlarında pik yaptığı görülmüştür [145][146]. Bizim çalışmamızda ortalama yaş 61(15-93) bulunmuş olup 6. ve 7. dekatlardaki piki destekler niteliktedir. Öte yandan Satho ve ark. parotis tümörüne sahip hastalardaki ortalama yaşı 53, [150] Takahama ve ark. ortalama yaşı 48.4 bulmuşlardır [151]. Çalışmamızda bulunan ortalama yaş ile literatür verileri kısmen benzerlik gösterse de hasta grubumuzda ortalama yaş literatüre göre daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi olarak çalışmayı yaptığımız bölgedeki insanların yaşam sürelerinin uzun olması ve dolayısıyla başvuru yaşlarının da daha ileri olması olarak gösterilebilir.

EJ Dunn ve ark. araştırmasında malign tümörlü hastalarda ortalama yaşı, benign tümörlü hastalardan 10 yıl daha büyük bulmuş olup çalışmamızda benign tümörlü hastalarda ortalama yaş 59 iken malign tümörlü hastalarda 72 olarak gözlenmiş ve literatürdeki verilerle benzer olduğu görülmüştür [152].

Çalışmamızda ayrıca yaş bakımından benign ve malign grup arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık/ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Yaş arttıkça malignite ihtimali artmaktadır.

Histopatoloji sonuçları literatürdeki çalışmalara göre değerlendirildiğinde; Takahama ve ark., Lin C. ve ark ve Kawata ve ark. yaptığı çalışmalarda benign tümörler arasında en sık pleomorfik adenom (%51-66,5) ve Warthin tümörü (%23-25) olduğu görülmüştür [2][151][153].

Pleomorfik adenom literatürle uyumlu olarak 55 hasta (%50,9) ile bizim çalışmamızda da en sık rastlanan benign tümördür ve çalışmamızda görülme oranı literatürle benzer değerlerdedir. İkinci en sık benign lezyon olan Warthin tümörü ise çalışmamızdaki 43 vakayla (%39,8) literatürdeki ortalamanın %15-20 üzerinde tespit edilmiştir [2][148][150]. Çalışmamıza dahil olan benign tümörlü hastaların sigara içme yoğunluğu göz önüne alındığında, Warthin tümörlü hasta sayısının buna bağlı olarak sayıca fazla olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızdaki 43 Warthin tümörlü hastanın 27'si sigara içmekteydi.

Takahama ve ark.nın yaptığı çalışmada parotis malignitelerinde en sık mukoepidermoid karsinom (%29) görülürken bunu undifferansiye karsinom, adenoid kistik karsinom, adenokarsinom NOS, asiner hücreli karsinom, karsinom ex pleomorfik adenom ve skuamöz hücreli karsinom izlemiştir [151]. Wahlberg ve ark.nın yaptıkları çalışmada, 2062 parotis karsinomunu içeren serilerinde, en sık mukoepidermoid karsinom (%21) olduğunu raporlamışlardır. Ardından adenokarsinom, asinik hücreli karsinom, adenoid kistik karsinom, karsinoma ex pleomorfik adenom ve undiferansiye karsinom olduğunu belirtmişlerdir [154]. Lin C. ve ark. yaptığı çalışmada en sık görülen malign tükürük bezi tümörü mukoepidermoid karsinom iken (%24), bunu tükürük bezi kanalı karsinomu ve karsinom ex plemorfik adenom izlemiştir [2]. Bizim serimizde ise malign tümörler arasında en sık mukoepidermoid karsinom (n=16, %53,3), ikinci sıklıkta skuamöz hücreli karsinom (n=4, %13,3), ardından tükürük bezi duktus karsinomu (n=3, %10) ile polimorfoz adenokarsinom (n=3, %10) olduğu bulundu. Vakalarımızda literatürle uyumlu şekilde en sık mukopeidermoid karsinom görülürken yüzde olarak kıyaslandığında %53,3

ile literatürden daha yüksek oran izlenmiştir. Çalışmamızda yer alan malign vaka sayımızın azlığının bu orana sebep olmuş olabileceğini düşünüyoruz.

Sigara ve alkol literatürde birçok kanserin etiyolojisinde yer alan bir kanserojen olarak tanımlanmıştır. Diğer baş ve boyun kanserlerinin çoğu sigara içmeyle güçlü bir şekilde ilişkiliyken tükürük bezi tümörlerindeki ilişkisi net değildir. Horn-Ross ve ark.nın yaptığı çalışmada, erkeklerde mevcut sigara ve aşırı alkol tüketimi tükürük bezi kanserini artıran riskle ilişkilendirildi. Ancak bu faktörler kadınlarda tükürük bezi kanseri ile güçlü bir şekilde ilişkili değildi [155]. Sadetzki ve ark. yaptığı çalışmada sigara içme ile parotis bezi tümörü riski arasında güçlü ve muhtemelen nedensel bir ilişki olduğunu göstermektedir. Sigara içimi ile ilişkili tükürük bezi kanseri riskini değerlendiren çalışmaların çoğu kanıtlanmış bir ilişki rapor etmese de sigara içen erkeklerde riskte 2 katlık bir artış tanımlanmıştır [156]. Ru ve ark.nın yaptığı, Warthin tümörünün diğer majör tükürük bezi tümörleriyle karşılaştırıldığı çalışmada, Warthin tümörlü hastalar arasında çok yüksek oranda sigara içildiği vurgulanmıştır [157]. Biz de, çalışmamızda ikinci en sık benign lezyon olan Warthin tümörünün literatürdeki ortalamanın %15-20 üzerinde tespit edilme nedeninin bu hastalarda sigara içme yoğunluğuna bağlı olduğunu düşünüyoruz. Literatür verilerine bakıldığı zaman sigara ve alkolün maligniteyi artıran bir risk etmeni olduğu bilinmektedir. Her ne kadar çalışmamızda sigara ve alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak benign ve malign grup arasında anlamlı bir fark bulamasak da bu veriler gerçeği yansıtmamış olabilir. Malign hasta grubumuzda sigara ve alkol kullanımının az görülmesinin, anamnezdeki yetersizlik veya hastaların bu bilgileri verirken doğru ifadeler kullanmaması nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz.

Parotis tümörlerinde tedavi yaklaşımının belirlenebilmesi için kitlenin benign ya da malign olup olmadığı ve histolojik alt tipi önem arz etmektedir. Parotis tümörlerinin İİAB ile preoperatif teşhisi, cerrahi ve rezeksiyonun kapsamı hakkındaki kararlara rehberlik edebilir. Özellikle malign tümörlü hastalarda uygun cerrahi prosedürün seçimine olanak sağlamak için operasyondan önce doğru patolojik tanı ve derecenin bilinmesi gerekir [5]. Ultrason rehberliğinde tru-cut biyopsinin de tükürük bezi tümörlerinin değerlendirilmesinde İİAB'ye kıyasla kısmen artmış duyarlılık ve özgüllük sunsa da kanama, fasiyal sinir yaralanması ve tümör ekimi gibi komplikasyon riskleri nedeniyle faydalarına karşı zararları tartışılmalıdır [72]. Çalışmamızda preoperatif olarak 73 hastaya İİAB, 53 hastaya tru-cut

biyopsi olmak üzere 126 hastaya işlem yapıldı. 6 hastanın preoperatif İİAB/tru-cut'u yoktu. 6 hastanın (%4) İİAB sonucu tanısal olmayan sitoloji (non-diagnostik) olarak raporlandı.

Zbären ve ark. yaptığı çalışmada tanısal olmayan sitoloji (non-diagnostik) %5,7 olarak bulunmuş olup [158], Tew ve ark. yaptığı çalışmada %34 olarak bulunmuştur [159]. Bizim çalışmamızda %4 ile literatürdeki verilerin alt sınırındaki değere yakın olarak bulunmuştur. Çalışmamızda sitolojik değerlendirmelerin büyük çoğunluğunun İİAB ile yapıldığı göz önüne alındığında tanısal olmayan sitoloji sonuçlarımızın düşük olmasının nedeni, girişimsel radyolog ve patoloğlarımızın bu konuda tecrübeli olmalarıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda İİAB sonucu ile histopatolojik tanı sonuçları değerlendirildiğinde; benign olarak bildirilen 58 hastanın 53'ünde histopatoloji sonucu benign iken, 5'inde malign olduğu gözlenmiştir. İİAB sonucu malign olarak bildirilen 15 hastanın 7'sinde histopatoloji sonucu benign iken, 8'inde malign olduğu gözlenmiştir. Malign vakaları saptamada İİAB'nin duyarlılığı %61,5, özgüllüğü %88,3, PPD %53,3 ve NPD %91,4 idi. Toplam doğruluk %83,6 iken 7 hastada yanlış pozitif, 5 hastada ise yanlış negatif sonuç görülmüştür. Benign vakaları saptamada İİAB'nin duyarlılığı %88,3, özgüllüğü %61,5, PPD %91,4 ve NPD %53,3 idi. Toplam doğruluk %83,6 iken 5 hastada yanlış pozitif, 7 hastada ise yanlış negatif sonuç görülmüştür. Javadi ve ark. yaptıkları çalışmada parotis kitlelerinin tanısında İİAB'nin genel doğruluğu %86 idi.[160] Bizim çalışmamızda toplam doğruluk %83,6 olup literatürle benzerlik göstermektedir. Literatüre bakıldığında çoğu çalışmada parotis bezinde İİAB'nin malignite tanımlama duyarlılığı %54-98 ve özgüllüğü %86–100 aralığında görülmektedir [161]–[163]. Schmidt ve ark. tarafından 6.169 vaka içeren bir meta-analize göre ortalama duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %80 ve %97 [164], Alwagdani ve ark. yaptığı çalışmada maligniteyi saptama duyarlılığı %85,7, özgüllüğü %93,8, PPD %75 ve NPD %96,7 [165], Zbären ve ark.'nın yaptığı çalışmada duyarlılık %64, özgüllük %95 PPD %83 ve NPD %87 idi [158]. Altın ve ark.'nın yaptığı çalışmada malignite tespitindeki İİAB'nin duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %68,96 ve %89,63, PPD %54,05, NPD %94,23 idi [153]. Bizim çalışmamızda da İİAB'nin duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %61,5 ve %88,3, PPD %53,3 ve NPD %91,4 olarak bulunmuş olup literatürle ve özellikle Altın ve ark.'nın yaptığı çalışma ile oldukça benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda İİAB'nin histopatolojisi benign olan hastalarda daha yüksek güvenilirlikle benign tanısı koyabildiği ancak histopatolojisi malign olan hastalarda malignite tahmininde bulunma oranının zayıf olduğu sonucuna

ulaşılmıştır. Duyarlılığın literatürdeki farklı çalışmaların sonuçlarının sınırları içerisinde olduğu görülmüştür. Öte yandan İİAB ile ilgili sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, histopatolojik sonuç konusunda mükemmel bir başarıya sahip olmadığı ve özellikle malignite tespitinde duyarlılığın nispeten düşük olduğunun göz ardı edilmemesi önem taşımaktadır.

Tru-cut sonucu ile histopatolojik tanı sonuçları arasındaki uyum sonuçları Tablo 3'te yer almaktadır. Tru-cut sonucu benign olarak bildirilen 44 hastanın 41'inde histopatoloji sonucu benign iken, 3'ünde malign olduğu gözlenmiştir. Tru-cut sonucu malign olarak bildirilen 9 hastanın histopatoloji sonucunda da hepsinin malign olduğu gözlenmiştir. Malign vakaları saptamada Tru-cut duyarlılığı %75, özgüllüğü %100, PPD %100 ve NPD %93,2 idi. Toplam doğruluk %94,3 iken 12 hastada yanlış negatif sonuç görülmüştür. Benign vakaları saptamada tru-cut duyarlılığı %100, özgüllüğü %75, PPD %93,2 ve NPD %100 idi. Çalışmalarda tükürük bezi tru-cut biyopsisinin duyarlılığı ve özgüllüğünün sırasıyla %83-%94 ve %99-100 arasında olduğu bildirilmektedir [165][166][169]. Wan ve ark.'nın yaptığı çalışmada, tru-cut'un parotis malignite teşhisinde doğruluğu %97, duyarlılığı %83, özgüllüğü %100, PPD'si %100 ve NPD'si %96 [169]; Walsh ve ark. yaptığı çalışmada tru-cut'un parotis bezindeki maligniteyi öngörme duyarlılığı %87, özgüllüğü %95, PPD'si %69 ve NPD'si %98 idi [170]. Bizim çalışmamızda saptadığımız toplam doğruluk, duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri literatürle uyum göstermektedir. Verilerimiz tru-cut biyopsinin yüksek pozitif prediktif değeri, özgüllüğü ve NPV'sinin malign lezyonları ayırmada İİAB'ye kıyasla güvenilir bir preoperatif tanı yöntemi olduğunu göstermektedir.

Huang ve ark.'nın yaptığı çalışmada tru-cut, benign lezyonları malign lezyonlardan ayırt etmede İİAB'den (%94,1'e karşı %55,6) ($p < 0.05$) anlamlı olarak daha yüksek bir duyarlılığa sahipti. Tru-cut özgüllüğü ve genel doğruluğu, İİAB'den daha yüksekti (sırasıyla %93,3 ve %86,9'a karşı %100 ve %98,4). Tru-cut, İİAB'den daha spesifik tanı sağladı (%100'e karşı %93,3, $p < 0.05$) [171]. Bu çalışmaya göre tru-cut biyopsinin İİAB'den daha spesifik bir tanı sağladığını görüyoruz. Cengiz ve ark.'nın İİAB ve tru-cut örneklerinin preoperatif patolojik değerlendirmesinin tanı oranlarını sırasıyla %68,2 ve %91,5 olarak buldular. İİAB'nin malign lezyonları saptamadaki duyarlılığı, özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri sırasıyla %40, %100 ve %100 ve tru-cut için sırasıyla %100, %100 ve %100 idi [172]. Pratap ve ark.'nın çalışmasında benign lezyonları saptamadaki İİAB duyarlılığı, pozitif prediktif değeri ve tanısal doğruluğu sırasıyla %76,2, %84,2 ve %87,5 iken tru-cut biyopsi

sonuçları sırasıyla %91,7, %98.2 ve %96.4 idi. Malign lezyonlar için İİAB duyarlılığı, pozitif prediktif değeri ve tanısallığı sırasıyla %60, %75 ve %75 iken, tru-cut biyopsiler için sırasıyla %89, %100 ve %100 idi [173]. Song ve ark. yaptıkları 228 tru-cut ve 371 İİAB prosedürüyle ilgili çalışmalarında, tükürük bezi tümörlerini teşhis etmede tru-cut biyopsinin, İİAB'ye göre duyarlılık (%88,2'ye karşı %58,2), özgüllük (%99,4'e karşı %98,6), PPD (%97.8'e karşı %88.9), NPD (%96.6'ya karşı %92.6) ve doğru tümör alt tiplmesi (%88.3'e karşı %70.7) açısından üstünlüğünü göstermektedir. Bu parametreler arasında, duyarlılık ve tümör tiplme oranındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı [174]. Biz de çalışmamızda tru-cut biyopsinin İİAB'ye göre toplam doğruluk, duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD açısından üstünlüğünü saptadık ve literatürle uyumlu sonuçlar elde ettik. Sonuç olarak, tru-cut biyopsi tükürük bezi lezyonlarının teşhisinde doğru ve güvenli bir yöntem olup, doğru tümör alt tiplendirmesinde İİAB'ye göre bir üstünlük sağlamaktadır. Özellikle tükürük bezindeki kitlerde maligniteden şüphelenildiğinde preoperatif birincil tanı aracı olarak tru-cut biyopsi kullanılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz. Yapılan daha büyük örneklemli çalışmalarda tru-cut ve İİAB açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar varken çalışmamız matematiksel olarak benzerlik gösterse de istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir. Bunun sebebi olarak örneklem grubumuzun küçük olması gösterilebilir. Örneklem büyümesi durumunda benzer sonuçlara varılabileceğini düşünmekteyiz.

Parotis bezi benign tümörü olan hastalarda fasiyal sinir korunmasına rağmen ameliyat sonrası fasiyal sinirde parezi veya paralizisi görülebilmektedir. Lin ve ark. yaptıkları çalışmada tümörün 4 cm'den büyük olması durumunda geçici fasiyal parezi olasılığının yüksek olduğunu saptadılar; ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi [2]. Bizim çalışmamızda benign tümör grubunda tümör çapı açısından ≤ 2 cm, 2-4cm ve ≥ 4 cm olarak sınıflandırıldığında gruplar sırasıyla 39, 59 ve 10 hasta içeriyordu. Geçici fasiyal parezi açısından bu gruplar değerlendirildiğinde 1. Grupta(n=39) 2 hasta, 2. Grupta (n=59) 4 hasta, 3 grupta(n=10) 1 hasta olup istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Bu açıdan verilerimiz literatür verileri ile benzerlik göstermektedir.

Lim ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre tümörün boyutunun artması, malignite riskinin artmasıyla ilişkili değildi [175]. Bizim çalışmamızda ise malign tümör grubunun benign tümör grubuna göre risk faktörlerinin değerlendirilmesinde tümör çapı istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Buna göre tümör çapındaki artış 1,5 kat, benign tümöre göre malign

tümör riskini arttırmaktadır. Malign kitlelerin hızlı büyüme potansiyelleri bilinen bir gerçek olduğu için bulduğumuz bu sonuç şaşırtıcı değildir. Ancak bu sonuca ulaşmamızda ki bir diğer nedenin de malign tümörlü hastaların ameliyatı kabul etmeyip kitleleri büyüyünce opere olmaya karar vermelerinden kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Son yıllarda, kanser ile bağışıklık sistemi ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda inflamasyon ile kanser arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda da sistemik inflamatuvar belirteçlerin baş-boyun kanserlerinin tanı ve prognozunda önemli bir belirteç olduğu rapor edilmiştir [10][11]. Mao ve ark. larenks kanserli 899 hastanın evrelerine göre PLO açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında, ileri evre larenks kanserinde PLO'nun istatistiksel olarak önemli ölçüde yüksek olduğunu bulmuşlardır [176]. Chen ve ark. oral skuamoz hücreli kanserlerde NLO ve PLO üzerine yaptıkları çalışmada PLO'nun hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalımı öngörmeye NLO'ya üstün olduğunu bulmuşlardır [177]. Kara ve ark.'nın larenks kanserli hastalarda yaptıkları çalışmalarında mortalite için PLO önemli bir prognostik faktör olmasına rağmen, NLO prognostik faktör olarak bulunmamıştır. Bu çalışmada yüksek PLO değerinin mortaliteyi 4,2 kat artırdığı bulunmuştur [178]. Rachidi ve ark. tüm baş-boyun kanserlerini (oral, faringeal ve laringeal kanserler) içeren çalışmalarında nötrofil, lenfosit ve NLO'nun bu kanserlerde prognostik öneme sahip olduğunu bildirmişlerdir [179]. Öztürk ve ark. erken evre dil SHK'li hastaları içeren çalışmalarında, lokal rekürrensi öngörmeye NLO ve PLO düzeylerinin değerli belirteçler olduğunu bulmuşlardır [180]. Kuzucu ve ark.'nın parotis bezi tümörleri üzerinde yaptıkları çalışmalarında malign, benign parotis tümörü ve sağlıklı kontrol gruplarının ortalama NLO, PLO değerleri arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır [181]. Bizim çalışmamızda benign ve malign parotis tümörleri arasında lenfosit sayısı ve PLO bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık/ilişki bulundu ($p<0,05$). Buna göre malign tümörlü bireylerin PLO oranı benign tümörlü olgulara göre daha yüksek iken lenfosit sayısı benign tümörlü olgularda daha yüksek görüldü. Malign tümör grubunun benign tümör grubuna göre risk faktörlerinin değerlendirilmesinde lenfosit sayısını, NLO'yu ve PLO'yu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. NLO oranındaki artış 1,5 kat ve PLO oranındaki artış 1,01 kat benign tümöre göre malign tümör riskini arttırmaktaydı. Lenfosit sayısındaki artışın ise 0,38 kat benign tümöre göre malign tümör riskini azalttığı bulduk. Mevcut veriler değerlendirildiğinde literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Literatürde Chen ve ark., Kara ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda, PLO prognostik bir faktör olmasına rağmen, NLO prognostik faktör olarak bulunamamıştır [175][176]. Çalışmamızda malign tümöre göre NLO ve PLO parametrelerinde sınır değer hesaplanması için yapılan ROC analizi sonuçlarına baktığımızda malign tümöre göre NLO parametresinde eşik değer hesaplanmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmezken ($p>0,05$), PLO parametresinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık mevcuttu (PLO için duyarlılık oranı %62,1, özgüllük oranı ise %63,9). Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamızın sonucu da literatür ile uyumlu olup PLO'nun önemli bir prognostik değer olduğu verisini desteklemektedir. Literatüre bakıldığında baş-boyun bölgesinde bu konuda yapılan birçok çalışma olmasına rağmen parotis bezinde yapılan çalışma sayısının az olması nedeniyle çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bu verinin, literatüre benign ve malign parotis bezi tümörü ayırımında katkısı olacağını düşünmekteyiz. Özellikle histopatolojik tanı öncesinde PLO, NLO ve lenfosit sayısı gibi parametrelerin ucuz, kolay erişilebilir ve non-invazif yöntemlerle malign benign ayırımında yönlendirici özellikler taşıması nedeniyle risk tayininde ve prognozu öngörmede hekimlere yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Parotis tümürlü hastaların radyolojik olarak değerlendirilmesinde; MRG'nin, lezyonu tanımlamada ve çevre doku ara yüzünü göstermede USG ve BT'ye göre daha üstün olduğu görülmektedir. Son yıllarda tümörün mikro-dolaşım ve damarlanma fizyolojisi hakkında bilgi veren DAG ile elde edilen ADC ölçümünün, benign-malign tümör ayırımı ve alt gruplarını tanımlamada yüksek potansiyele sahip olduğunu bildirir çalışmalar bulunmaktadır [6][7][8][9]. Ayrıca MRG'nin konvansiyonel bulgularına özellikle DAG bulgularının eklenmesi duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %70 ve %93'e yükseltmektedir [182].

Çalışmamızda 81 benign, 21 malign parotis bezi tümörü ADC ölçümüne dahil edilme kriterini karşıladı. Çalışmamız bu ölçüme dahil edilen pleomorfik adenomlu 38 hasta, warthin tümürlü 35 hasta, mukoeypidermoid karsinomlu 13 hasta içeriyordu. Malign tümör ve pleomorfik adenoma göre ADC parametresinde sınır değer hesaplanması için yapılan ROC analizi sonuçları incelendiğinde; malign tümöre göre ADC parametresinde eşik değer hesaplanmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). Pleomorfik adenoma göre warthin tümörü ve mukoeypidermoid karsinom için ADC parametresinde ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptadık ($p<0,05$). Pleomorfik adenomun warthin tümöre göre ayırt edilmesindeki duyarlılık oranının %82,9, özgüllük oranının ise %81,6

olduğunu; pleomorfik adenomun mukoepidermoid karsinoma göre ayırt edilmesinde ise duyarlılık oranının %76,9, özgüllük oranının ise %76,3 olduğunu belirledik. Pleomorfik adenomun, warthin tümörüne göre hesaplanan ADC sınır değerinin 0,875 üzerinde olması, mukoepidermoid karsinoma göre hesaplanan ADC sınır değerinin de 0,915 üzerinde olması pleomorfik adenomu göstermekte idi. Histopatolojik alt gruplar en yüksek dağılım gösteren üç tümör ve diğer tümörler olmak üzere beş grupta tekrar değerlendirildiğinde, pleomorfik adenom, whartin tümörü, mukoepidermoid karsinom, diğer benign ve diğer malign gruplar arasında ADC değerleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlemlendi. Zhang ve ark.'nın yaptıkları çalışma, pleomorfik adenom, warthin tümörü ve malign tümör arasında ADC değerlerinde anlamlı farklılıklar olduğuna işaret ederken, Warthin tümörü bu üçü arasında en düşük, pleomorfik adenom en yüksek ADC değerlerine sahipti [183][184]. Çalışmamızda da, tümör grubu açısından pleomorfik adenom, whartin tümörü ve mukoepidermoid karsinom olarak 3 ana gruba ayrıldığında en yüksek ADC değeri pleomorfik adenom en düşük ADC değeri whartin tümörü olarak bulunmuş olup literatürle benzerdir.

Benign malign tümör ayrımı açısından ADC değerlerinin sağladığı katkıya yönelik literatür bakıldığında Matsushima ve ark.'nın yaptığı çalışmada tek başına ADC değerleri ile benign ve malign tükürük bezi tümörleri arasında ayrım yapılamamıştır [185]. Zhang ve ark., Ma ve ark. ve Takumi ve ark. yaptıkları çalışmalarda benign ve malign tümörler arasında ortalama ADC değerlerinde anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varmışlardır [184][185][188]. Lechner G. ve ark. ve Eida ve ark. Yaptıkları çalışmalarda ADC değerleri açısından malign ve benign tümörler arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı buldular [6][189]. Çalışmamızda benign grupta en sık görülen tümörler, pleomorfik adenom ve warthin tümörüydü. Malign tümörlerle karşılaştırıldığında, Warthin tümörü genellikle daha düşük ADC gösterirken pleomorfik adenomlar genellikle daha yüksek ADC değeri gösterdi. Benign ve malign parotis bezi tümörleri arasında ADC değerleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulamadık. Hem malign tümörlerin hem de benign tümör olan warthin tümörünün düşük ADC değerlerine sahip olduğu düşünüldüğünde, warthin tümörünün benign tümör grubundaki oranı yüksek olduğunda istatistiksel analizde benign grubun ortalama ADC değeri azalacaktır. Bu nedenle pleomorfik adenomların ve warthin tümörlerinin büyük kısmını oluşturduğu benign grubun ortalama ADC değerleri ile malign grup arasındaki ADC değerleri arasında anlamlı bir fark olmaması şaşırtıcı değildi. Bu

sonuçlar, ADC değerlerinin malign ve benign parotis tümörleri arasındaki ayırımı için sağlam bir görüntüleme parametresi olamayabileceğini göstermiştir.

Fruehwald-Pallamar ve ark. yaptıkları çalışmada, warthin tümörlerinin diğer parotis lezyonlarından önemli ölçüde daha düşük ADC değerleri olduğunu buldular. Warthin tümörleri ile pleomorfik adenomlar arasında ve ayrıca warthin tümörleri ile diğer benign lezyonlar arasında ortalama ADC değerleri bakımından da istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulmuşlardır [190]. Lechner G ve ark.'nın yaptıkları çalışmada pleomorfik adenom ve warthin tümörü arasındaki ADC farkı istatistiksel açıdan anlamlıydı. Bununla birlikte malign tümörler ile Warthin tümörlerinin ADC değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu [189]. Eravcı ve ark. yaptıkları çalışmada, parotis tümörlerindeki ADC değerleri açısından pleomorfik adenomun, whartin tümörü ve malign tümörlerden istastiksel olarak farklı olduğunu bulmuşlardır [191].

Uzun hastalık öyküsü olan tedavisiz parotis pleomorfik adenomlarının yaklaşık %25'inin malign dejenerasyon gösterdiği, ancak Warthin tümörlerinin %1'den az oranla nadiren malign dönüşüme uğrayabildiği bilinmektedir[183]. Bu sebeple preoperatif olarak warthin tümörlerinin, pleomorfik adenomlardan ayırımı önemlidir. Ayrıca pleomorfik adenomlarda radikal cerrahi eksizyon yapılır ve Warthin tümörlerinde sınırlı parotidektomi veya konservatif gözlem yapılabilir. Bu sonuçlardan, ADC değerinin, histopatolojinin preoperatif öngörülmesi için klinik öykü, konvansiyonel MRG zellikleri ve İİAB'yi tamamlayıcı bir araç olarak kabul edilebileceği sonucuna varılabilir. Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak pleomorfik adenom ve warthin tümörü arasında ortalama ADC değeri açısında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk. Warthin tümörü ile pleomorfik adenomu preoperatif ayırt etme açısından ADC değeri ile kıyaslamamızda pleomorfik adenomu warthin tümöre göre ayırt etmedeki duyarlılık oranının %82,9, özgüllük oranının ise %81,6 olduğu sonucuna vardık. Çalışmamıza göre pleomorfik adenomun, warthin tümörüne göre hesaplanan ADC sınır değerinin 0,875 üzerinde olması pleomorfik adenomu göstermektedir. Gereksiz invaziv prosedürlerin sayısının azaltılması, biyopsiler veya uygun olmayan kapsamlı cerrahilerin önüne geçilebilmesi açısından, özellikle pleomorfik adenomların ve Warthin tümörlerinin ayırt edilmesinde ADC değerinin umut verici olduğu kanaatindeyiz.

Salama ve ark. çalışmasında, malign tümörlerin ortalama ADC'sinin pleomorfik adenomlarınkinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük olduğunu göstermişlerdir [192]. Matsusue ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, pleomorfik adenomların ortalama ADC değerleri, whartin tümörleri veya malign tümörlerden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksekti ve ADC'nin eşik değeri $1.40 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olduğunda duyarlılık ve özgüllükleri %100 idi [193]. Zheng ve ark. ve Mikaszewski ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda pleomorfik adenomun ortalama ADC değeri malign tümörlerinkinden daha yüksekti ($p < 0.05$) [194][195]. Khamis ve ark.'nın yaptıkları çalışmada pleomorfik adenomların ortalama ADC değerleri, warthin tümörleri ve malign tümörlerden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti [196]. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak pleomorfik adenoma göre warthin tümörü ve mukoepidermoid karsinom için ADC parametresinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulundu. ($p < 0,05$)

Parotis bezi lezyonlarını ayırt edebilmek için ADC değerlerinin kullanılması parotis bezinin en sık neoplazminin pleomorfik adenom olması nedeniyle oldukça önem taşımaktadır. MRG ile elde edilen diğer tanısal bilgiler ile birleştirildiğinde parotis tümörü olan hastalarda biyopsi olmadan preoperatif tanının sağlanmasına aracılık edebilirler. Preoperatif histopatoloji bilgisi, morbiditenin önlenmesi ve ameliyatın kapsamının planlanması açısından önemlidir. Çalışmamızda da, bu sebeple en sık görülen malign tümör grubu olan mukoepidermoid karsinom ile pleomorfik adenomdan sonra en sık görülen benign tümör olarak whartin tümörünün, pleomorfik adenomdan ayırt edilebilirliğini değerlendirdik. Pleomorfik adenoma göre warthin tümörü ve mukoepidermoid karsinom için ADC parametresinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğunu bulduk. Pleomorfik adenomu warthin tümörüne göre ayırt etmede duyarlılık oranının %82,9, özgüllük oranı ise %81,6 olduğunu, pleomorfik adenomu mukoepidermoid karsinoma göre ayırt etmede ise duyarlılık oranının %76,9, özgüllük oranının ise %76,3 olduğunu belirledik.

ADC ölçümlerinden elde edilen kantitatif değerler ile konvansiyonel MR bulgularının birleştirilmesi pleomorfik adenomun hem whartin tümöründen hem de mukoepidermoid karsinomdan ayırt edilebilmesi için faydalı bir yöntemdir ve preoperatif tanınırlığına katkı sağlayacaktır. En sık görülen parotis tümörü pleomorfik adenom olduğundan, parotis tümörlerinin çoğunda ADC ölçümleri preoperatif invazif tanı yöntemlerinden kaçınmayı sağlayabilir.

Çalışmamızın retrospektif olması, tek merkezli olması, hasta sayısının nispeten düşük olması ve sağlıklı bireyleri içeren kontrol grubunun olmaması gibi kısıtlılıkları vardır. Sayımızın az olma nedenlerinden biri, periferik bir şehir hastanesi olmasından dolayı nüfus yoğunluğunun çok olmaması ve hastaların bir kısmının operasyon için daha büyük merkezleri tercih etmesiyle ilgilidir. Bir diğerinin de, 2 yıldır var olan Covid 19 pandemisi nedeniyle hastaların hastaneye başvurmalarındaki çekince ve opere olmak istememeleri nedeniyle olduğunu düşünüyoruz. Malign grubu içeren hasta sayımızın az olması ve tümör grup çeşitliliğimizin fazla olmaması da çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Bu nedenle daha kesin sonuçlar için bu verileri destekleyecek daha fazla örneklem grubunu içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın primer amacı, parotis bezi tümörlerinde non invaziv tanı yöntemlerinden olan MRG'deki DAG'de yer alan ADC değerlerinin preoperatif histopatolojik tanı koymaya katkısını belirlemek ve sistemik inflamatuvar belirteçlerin benign-malign tümör ayrımı açısından kullanımını değerlendirmektir. İkinci olarak da invaziv tanı yöntemlerinden İİAB ve tru-cut biyopsinin preoperatif tanıya katkılarını değerlendirmektir.

Çalışmamızda, ADC ölçümlerinden elde ettiğimiz kantitatif değerler ile konvansiyonel MRG bulgularının birleştirilmesinin pleomorfik adenomun hem whartin tümöründen hem de mukoepidermoid karsinomdan ayırt edilebilmesi için faydalı bir yöntem olduğunu ve preoperatif tanınırlığına katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Bu nedenle parotis tümörleri için elde edilen ADC ölçümlerinin değerlendirilmesi, preoperatif invazif tanı yöntemlerinden kaçınmayı sağlayabilir. Gereksiz invaziv prosedürlerin sayısının azaltılması, biyopsiler veya uygun olmayan kapsamlı cerrahilerin önüne geçilebilmesi açısından ADC değerinin umut verici olduğu kanaatindeyiz.

Son yıllarda, kanser ile bağışıklık sistemi ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda inflamasyon ile kanser arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda malign tümöre göre yapılan ROC analizi sonuçlarına baktığımızda PLO parametresinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık mevcuttu. Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamız PLO'nun önemli bir prognostik değer olduğu verisini desteklemektedir. Literatüre bakıldığında baş-boyun bölgesinde bu konuda yapılan birçok çalışma olmasına rağmen parotis bezinde yapılan çalışma sayısının az olması nedeniyle çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz verilerin, literatüre benign ve malign parotis bezi tümörü ayrımında katkısı olacağını düşünmekteyiz. Özellikle histopatolojik tanı öncesinde PLO, NLO ve lenfosit sayısı gibi parametrelerin ucuz, kolay erişilebilir ve non-invazif yöntemlerle malign benign ayrımında yönlendirici özellikler taşıması nedeniyle risk tayininde ve prognozu öngörmede hekimlere yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Parotis tümörlerinde tedavi yaklaşımının belirlenebilmesi için kitlenin benign ya da malign olup olmadığı ve histolojik alt tipi önem arz etmektedir. Parotis tümörlerinin İİAB/tru-cut ile preoperatif teşhisi, cerrahi ve rezeksiyonun kapsamı hakkındaki kararlara rehberlik edebilir. Özellikle malign tümörlü hastalarda uygun cerrahi prosedürün seçimine olanak sağlamak için operasyondan önce doğru patolojik tanı ve derecenin bilinmesi gerekir.

Verilerimiz tru-cut biyopsinin yüksek pozitif prediktif değeri, özgüllüğü ve NPV'sinin malign lezyonları ayırmada İİAB'ye kıyasla güvenilir bir preoperatif tanı yöntemi olduğunu da göstermektedir.



7.KAYNAKLAR

- [1] P. M. Speight and A. W. Barrett, "Salivary gland tumours," *Oral Diseases*, vol. 8, no. 5, pp. 229–240, Sep. 2002, doi: 10.1034/j.1601-0825.2002.02870.x.
- [2] C. C. Lin, M. H. Tsai, C. C. Huang, C. H. Hua, H. C. Tseng, and S. T. Huang, "Parotid tumors: a 10-year experience," *American Journal of Otolaryngology*, vol. 29, no. 2, pp. 94–100, Mar. 2008, doi: 10.1016/J.AMJOTO.2007.03.002.
- [3] H. Coudert, S. Mirafzal, A. Dissard, L. Boyer, and P. F. Montoriol, "Multiparametric magnetic resonance imaging of parotid tumors: A systematic review," *Diagnostic and Interventional Imaging*, vol. 102, no. 3, pp. 121–130, Mar. 2021, doi: 10.1016/J.DIII.2020.08.002.
- [4] Y. Y. P. Lee, K. T. Wong, A. D. King, and A. T. Ahuja, "Imaging of salivary gland tumours," *European Journal of Radiology*, vol. 66, no. 3, pp. 419–436, Jun. 2008, doi: 10.1016/j.ejrad.2008.01.027.
- [5] M. Suzuki *et al.*, "Values of fine-needle aspiration cytology of parotid gland tumors: A review of 996 cases at a single institution," *Head & Neck*, vol. 41, no. 2, pp. 358–365, Feb. 2019, doi: 10.1002/HED.25503.
- [6] S. Eida, M. Sumi, N. Sakihama, H. Takahashi, and T. Nakamura, "Apparent Diffusion Coefficient Mapping of Salivary Gland Tumors: Prediction of the Benignancy and Malignancy," *AJNR: American Journal of Neuroradiology*, vol. 28, no. 1, p. 116, Jan. 2007, Accessed: Dec. 05, 2021. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC8134115/
- [7] C. R. Habermann *et al.*, "Diffusion-weighted echo-planar MRI: a valuable tool for differentiating primary parotid gland tumors?," *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, vol. 177, no. 7, pp. 940–945, Jul. 2005, doi: 10.1055/S-2005-858297.
- [8] N. Yoshino *et al.*, "Salivary glands and lesions: evaluation of apparent diffusion coefficients with split-echo diffusion-weighted MR imaging--initial results," *Radiology*, vol. 221, no. 3, pp. 837–842, 2001, doi: 10.1148/RADIOL.2213010131.

- [9] K. Motoori *et al.*, “Inter- and intratumoral variability in magnetic resonance imaging of pleomorphic adenoma: an attempt to interpret the variable magnetic resonance findings,” *J Comput Assist Tomogr*, vol. 28, no. 2, pp. 233–246, Mar. 2004, doi: 10.1097/00004728-200403000-00014.
- [10] M. Damar *et al.*, “Pretreatment Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Salivary Gland Tumors Is Associated with Malignancy,” *Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 155, no. 6, pp. 988–996, Dec. 2016, doi: 10.1177/0194599816659257.
- [11] İ. Deveci, “The Correlation of Systemic Immune-Inflammation Index and Neutrophil to Lymphocyte Ratio with the Histopathological Findings in Patients with Tongue Cancer,” *Haydarpasa Numune Training and Research Hospital Medical Journal*, 2018, doi: 10.14744/HNHJ.2018.96268.
- [12] G. H. Carpenter, “The secretion, components, and properties of saliva,” *Annual Review of Food Science and Technology*, vol. 4, no. 1, pp. 267–276, Feb. 2013, doi: 10.1146/annurev-food-030212-182700.
- [13] D. J. Andrew, K. D. Henderson, and P. Sessaiah, “Salivary gland development in *Drosophila melanogaster*,” *Mechanisms of Development*, vol. 92, no. 1. Elsevier Ireland Ltd, pp. 5–17, Mar. 15, 2000. doi: 10.1016/S0925-4773(99)00321-4.
- [14] I. Miletich, “Introduction to Salivary Glands: Structure, Function and Embryonic Development,” in *Salivary Glands*, vol. 14, KARGER, 2010, pp. 1–20. doi: 10.1159/000313703.
- [15] A. S. Tucker, “Salivary gland development,” *Seminars in Cell & Developmental Biology*, vol. 18, no. 2, pp. 237–244, Apr. 2007, doi: 10.1016/j.semcdb.2007.01.006.
- [16] Antonio Nanci, *Ten Cate’s Oral Histology, Development, Structure and Function 6th edition*, 6th ed. 2003.
- [17] M. Rothova, H. Thompson, H. Lickert, and A. S. Tucker, “Lineage tracing of the endoderm during oral development,” *Developmental Dynamics*, vol. 241, no. 7, pp. 1183–1191, Jul. 2012, doi: 10.1002/dvdy.23804.
- [18] M. Kusakabe, T. Sakakura, M. Sano, and Y. Nishizuka, “A pituitary-salivary mixed gland induced by tissue recombination of embryonic pituitary epithelium and

- embryonic submandibular gland mesenchyme in mice,” *Developmental Biology*, vol. 110, no. 2, pp. 382–391, Aug. 1985, doi: 10.1016/0012-1606(85)90097-1.
- [19] T. Sakakura, Y. Nishizuka, and C. J. Dawe, “Mesenchyme-dependent morphogenesis and epithelium-specific cytodifferentiation in mouse mammary gland,” *Science* (1979), vol. 194, no. 4272, pp. 1439–1441, Dec. 1976, doi: 10.1126/science.827022.
- [20] S. Yamamoto *et al.*, “Platelet-derived growth factor receptor regulates salivary gland morphogenesis via fibroblast growth factor expression,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 283, no. 34, pp. 23139–23149, Aug. 2008, doi: 10.1074/jbc.M710308200.
- [21] A. Al-Moula, “Diseases of Salivary Glands: Review,” *Al-Rafidain Dental Journal*, vol. 10, no. 2, pp. 214–230, Sep. 2010, doi: 10.33899/rden.2010.9026.
- [22] U. M. Nater and N. Rohleder, “Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: Current state of research,” *Psychoneuroendocrinology*, vol. 34, no. 4. *Psychoneuroendocrinology*, pp. 486–496, May 2009. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.01.014.
- [23] K. v. Holmberg and M. P. Hoffman, “Anatomy, Biogenesis and Regeneration of Salivary Glands,” in *Monographs in Oral Science*, vol. 24, S. Karger AG, 2014, pp. 1–13. doi: 10.1159/000358776.
- [24] F. de Paula, T. H. N. Teshima, R. Hsieh, M. M. Souza, M. M. S. Nico, and S. V. Lourenco, “Overview of Human Salivary Glands: Highlights of Morphology and Developing Processes,” *Anatomical Record*, vol. 300, no. 7. Blackwell Publishing Inc., pp. 1180–1188, Jul. 01, 2017. doi: 10.1002/ar.23569.
- [25] B. Tandler, “Introduction to mammalian salivary glands,” *Microscopy Research and Technique*, vol. 26, no. 1, pp. 1–4, Sep. 1993, doi: 10.1002/jemt.1070260102.
- [26] R. A. DAVIS, B. J. ANSON, J. M. BUDINGER, and L. R. KURTH, “Surgical anatomy of the facial nerve and parotid gland based upon a study of 350 cervicofacial halves,” *Surg Gynecol Obstet*, vol. 102, no. 4, pp. 385–412, Apr. 1956, doi: 10.1097/00006534-195801000-00009.

- [27] J. C. B. Grant, "Grant's Atlas of Anatomy. 6th ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins," 1972.
- [28] J. Frommer, "The human accessory parotid gland: Its incidence, nature, and significance," *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, vol. 43, no. 5, pp. 671–676, May 1977, doi: 10.1016/0030-4220(77)90049-4.
- [29] A. A. Orabi, M. A. Riad, and M. B. O'Regan, "Stylomandibular tenotomy in the transcervical removal of large benign parapharyngeal tumours," *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 40, no. 4, pp. 313–316, Aug. 2002, doi: 10.1016/S0266-4356(02)00146-8.
- [30] F. C. Holsinger and D. T. Bui, "Anatomy, function, and evaluation of the salivary glands," in *Salivary Gland Disorders*, Springer Berlin Heidelberg, 2007, pp. 1–16. doi: 10.1007/978-3-540-47072-4_1.
- [31] BATSAKIS and J. G., "Tumor of the head and neck," *clinical and pathological considerations*, pp. 431–447, 1979, Accessed: Jan. 18, 2021. [Online]. Available: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10011655854>
- [32] D. M. Mason, D. K., & Chisholm, "Salivary glands in health and disease," *WB Saunders Company*, 1975.
- [33] N. BHATTACHARYYA and M. A. VARVARES, "Anomalous relationship of the facial nerve and the retromandibular vein : A case report," *Journal of oral and maxillofacial surgery*, vol. 57, no. 1, 1999.
- [34] J. Garatea-Crelgo, C. Gay-Escoda, B. Bermejo, and R. Buenechea-Imaz, "Morphological study of the parotid lymph nodes," *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, vol. 21, no. 5, pp. 207–209, Jul. 1993, doi: 10.1016/S1010-5182(05)80483-4.
- [35] J. Hansen, "Netter's Clinical Anatomy E-Book," 2017, Accessed: Feb. 09, 2021. [Online]. Available: https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=ITdDDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&ots=YqdMnVCM_s&sig=9hJx2TJCB_7A-6xRs958iVRPmMM

- [36] E. N. Myers and R. L. Ferris, *Salivary gland disorders*, vol. Pat. of Sal.Gl. Springer Berlin Heidelberg, 2007. doi: 10.1007/978-3-540-47072-4.
- [37] D. D. Beahm *et al.*, “Surgical approaches to the submandibular gland: A review of literature,” *International Journal of Surgery*, vol. 7, no. 6, pp. 503–509, Sep. 2009, doi: 10.1016/j.ijssu.2009.09.006.
- [38] P. Flint, B. Haughey, K. Robbins, and J. Thomas, “Cummings otolaryngology-head and neck surgery e-book,” 2014.
- [39] A. K. Lalwani, *CURRENT Diagnosis and Treatment in Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Second Edition (LANGE CURRENT Series)*. 2008.
- [40] J. O. Guerrissi and G. Taborda, “Endoscopic excision of the submandibular gland by an intraoral approach,” *Journal of Craniofacial Surgery*, vol. 12, no. 3, pp. 299–303, 2001, doi: 10.1097/00001665-200105000-00018.
- [41] F. Moore, K. L., & Arthur, *Clinically Oriented Anatomy*. 1999.
- [42] B. J. Rosen, F. S., & Bailey, “Anatomy and physiology of the salivary glands. Grand Rounds Presentation. 5th edition.,” 2001.
- [43] H. Ellis, “Anatomy of the salivary glands,” *Surgery (United Kingdom)*, vol. 30, no. 11. Elsevier Ltd, pp. 569–572, Nov. 01, 2012. doi: 10.1016/j.mpsur.2012.09.008.
- [44] Hollinshead WH, *Anatomy for Surgeons: Volume I, The Head and Neck, Third ed. J.B. Lippincott Company*. Philadelphia, 1982.
- [45] H. D. Baurmash, “Mucocoeles and ranulas,” *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 61, no. 3. W.B. Saunders, pp. 369–378, Mar. 01, 2003. doi: 10.1053/joms.2003.50074.
- [46] G. W. Carlson, “The salivary glands: Embryology, anatomy, and surgical applications,” *Surgical Clinics of North America*, vol. 80, no. 1, pp. 261–273, Feb. 2000, doi: 10.1016/S0039-6109(05)70405-9.
- [47] G. Varga, “Physiology of the salivary glands,” *Surgery (United Kingdom)*, vol. 30, no. 11. Elsevier Ltd, pp. 578–583, Nov. 01, 2012. doi: 10.1016/j.mpsur.2012.09.010.

- [48] J. M. Kontis TC, *Physiology, Anatomy and Neck, of the Salivary Glands*. In: Bailey BJ (ed) *Head and Wilkins, Surgery – Otolaryngology*. Lippincott Williams & Philadelphia.
- [49] D. M. Parkin *et al.*, “Fifty years of cancer incidence: CI5 I-IX,” *International Journal of Cancer*, vol. 127, no. 12, pp. 2918–2927, Dec. 2010, doi: 10.1002/ijc.25517.
- [50] L. Licitra, C. Grandi, F. J. Prott, J. H. Schornagel, P. Bruzzi, and R. Molinari, “Major and minor salivary glands tumours,” *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 45, no. 2. Elsevier, pp. 215–225, Feb. 01, 2003. doi: 10.1016/S1040-8428(02)00005-7.
- [51] A. M. Loyola, V. C. de Araújo, S. O. M. de Sousa, and N. S. de Araújo, “Minor salivary gland tumours. A retrospective study of 164 cases in a Brazilian population,” *European Journal of Cancer. Part B: Oral Oncology*, vol. 31, no. 3, pp. 197–201, May 1995, doi: 10.1016/0964-1955(95)00001-X.
- [52] A. R. Arshad, “Parotid swellings: report of 110 consecutive cases.,” *Med J Malaysia*, vol. 53, no. 4, pp. 417–422, Dec. 1998, Accessed: Jan. 19, 2021. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/med/10971987>
- [53] P. L. Horn-Ross, M. Morrow, and B. M. Ljung, “Diet and the risk of salivary gland cancer,” *American Journal of Epidemiology*, vol. 146, no. 2, pp. 171–176, Jul. 1997, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009248.
- [54] P. L. Horn-Ross, B. M. Ljung, and M. Morrow, “Environmental factors and the risk of salivary gland cancer,” *Epidemiology*, vol. 8, no. 4, pp. 414–419, 1997, doi: 10.1097/00001648-199707000-00011.
- [55] C. Dong and K. Hemminki, “Second primary neoplasms among 53 159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958–1996: a search for common mechanisms,” *British Journal of Cancer*, vol. 85, no. 7, pp. 997–1005, Oct. 2001, doi: 10.1054/bjoc.2001.1998.

- [56] E. Chung Sun, R. Curtis, M. Melbye, and J. J. Goedert, "Salivary Gland Cancer in the United States," *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, vol. 8, no. 12, 1999.
- [57] V. S. H. To, J. Y. W. Chan, R. K. Y. Tsang, and W. I. Wei, "Review of Salivary Gland Neoplasms," *ISRN Otolaryngology*, vol. 2012, pp. 1–6, Feb. 2012, doi: 10.5402/2012/872982.
- [58] R. J. Zarbo, "Salivary gland neoplasia: A review for the practicing pathologist," *Modern Pathology*, vol. 15, no. 3. Mod Pathol, pp. 298–323, 2002. doi: 10.1038/modpathol.3880525.
- [59] M. Agulnik, C. F. McGann, B. B. Mittal, S. C. Gordon, and J. B. Epstein, "Management of salivary gland malignancies: Current and developing therapies," *Oncology Reviews*, vol. 2, no. 2. pp. 86–94, Jul. 2008. doi: 10.1007/s12156-008-0062-4.
- [60] M. S. Brandwein *et al.*, "Mucoepidermoid carcinoma: A clinicopathologic study of 80 patients with special reference to histological grading," *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 25, no. 7, pp. 835–845, 2001, doi: 10.1097/00000478-200107000-00001.
- [61] R. K. Goode, P. L. Auclair, and G. L. Ellis, "Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: Clinical and histopathologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria," *Cancer*, vol. 82, no. 7, pp. 1217–1224, Apr. 1998, doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19980401)82:7<1217::AID-CNCR2>3.0.CO;2-C.
- [62] H. Kokemueller, A. Eckardt, P. Brachvogel, and J. E. Hausamen, "Adenoid cystic carcinoma of the head and neck - A 20 years experience," *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 33, no. 1, pp. 25–31, 2004, doi: 10.1054/ijom.2003.0448.
- [63] R. R. Seethala and G. Stenman, "Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland," *Head and Neck Pathology*, vol. 11, no. 1, pp. 55–67, Mar. 2017, doi: 10.1007/s12105-017-0795-0.

- [64] L. J. Andersen, M. H. Therkildsen, H. H. Ockelmann, J. D. Bentzen, T. Schiødt, and H. S. Hansen, "Malignant epithelial tumors in the minor salivary glands, the submandibular gland, and the sublingual gland. Prognostic factors and treatment results," *Cancer*, vol. 68, no. 11, pp. 2431–2437, 1991, doi: 10.1002/1097-0142(19911201)68:11<2431::AID-CNCR2820681118>3.0.CO;2-N.
- [65] E. Hocwald *et al.*, "Prognostic factors in major salivary gland cancer," *Laryngoscope*, vol. 111, no. 8, pp. 1434–1439, 2001, doi: 10.1097/00005537-200108000-00021.
- [66] R. A. Lima, M. R. Tavares, F. L. Dias, and M. M. Barbosa, "Clinical Prognostic Factors in Malignant Parotid Gland Tumors," *journals.sagepub.com*, vol. 133, no. 5, pp. 702–708, 2005, doi: 10.1016/j.otohns.2005.08.001.
- [67] P. L. A. (Eds.) G.L. Ellis, *Tumors of the salivary glands. AFIP atlas of tumor pathology, 4th series*. 2008.
- [68] D. Samaddar, ... J. S.-I. S., and undefined 2020, "Spectrum of primary salivary gland tumors with special emphasis on their management and outcome at a rural tertiary care centre," *mail.ijurgery.com*, Accessed: Jan. 21, 2021. [Online]. Available: <https://mail.ijurgery.com/index.php/isj/article/view/5442>
- [69] A. T. K. Kendi *et al.*, "Is there a role for PET/CT parameters to characterize benign, malignant, and metastatic parotid tumors?," *American Journal of Roentgenology*, vol. 207, no. 3, pp. 635–640, Sep. 2016, doi: 10.2214/AJR.15.15590.
- [70] S. R. ORELL, "Diagnostic difficulties in the interpretation of fine needle aspirates of salivary gland lesions: the problem revisited," *Cytopathology*, vol. 6, no. 5. *Cytopathology*, pp. 285–300, 1995. doi: 10.1111/j.1365-2303.1995.tb00574.x.
- [71] J. Pfeiffer and G. J. Ridder, "Diagnostic value of ultrasound-guided core needle biopsy in patients with salivary gland masses," *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 41, no. 4, pp. 437–443, Apr. 2012, doi: 10.1016/j.ijom.2011.12.005.
- [72] R. L. Schmidt, B. J. Hall, and L. J. Layfield, "A Systematic Review and Meta-analysis of the Diagnostic Accuracy of Ultrasound-Guided Core Needle Biopsy for

- Salivary Gland Lesions,” *American Journal of Clinical Pathology*, vol. 136, no. 4, pp. 516–526, Oct. 2011, doi: 10.1309/AJCP5LTQ4RVOQAIT.
- [73] S. I. Grivennikov, F. R. Greten, and M. Karin, “Immunity, Inflammation, and Cancer,” *Cell*, vol. 140, no. 6, pp. 883–899, Mar. 2010, doi: 10.1016/J.CELL.2010.01.025.
- [74] J. Du *et al.*, “Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with laryngeal cancer,” *Oncology Letters*, vol. 15, no. 2, p. 1664, Feb. 2018, doi: 10.3892/OL.2017.7501.
- [75] A. E. Tuomisto, M. J. Mäkinen, and J. P. Väyrynen, “Systemic inflammation in colorectal cancer: Underlying factors, effects, and prognostic significance,” *World Journal of Gastroenterology*, vol. 25, no. 31, pp. 4383–4404, Aug. 2019, doi: 10.3748/wjg.v25.i31.4383.
- [76] G. J. K. Guthrie, K. A. Charles, C. S. D. Roxburgh, P. G. Horgan, D. C. McMillan, and S. J. Clarke, “The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer,” *Crit Rev Oncol Hematol*, vol. 88, no. 1, pp. 218–230, Oct. 2013, doi: 10.1016/J.CRITREVONC.2013.03.010.
- [77] M. Nakayama *et al.*, “Modified combination of platelet count and neutrophil ‘to’ lymphocyte ratio as a prognostic factor in patients with advanced head and neck cancer,” *Head & Neck*, vol. 40, no. 6, pp. 1138–1146, Jun. 2018, doi: 10.1002/HED.25085.
- [78] M. Jaiswal, N. F. LaRusso, L. J. Burgart, and G. J. Gores, “Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism,” *Cancer Research*, vol. 60, no. 1, pp. 184–190, Jan. 2000, Accessed: Dec. 09, 2021. [Online]. Available: <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/full/60/1/184>
- [79] H. C. Thoeny, “Imaging of salivary gland tumours,” *Cancer Imaging*, vol. 7, no. 1, p. 52, 2007, doi: 10.1102/1470-7330.2007.0008.

- [80] D. le Bihan, R. Turner, P. Douek, and N. Patronas, "Diffusion MR imaging: clinical applications.," <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.159.3.1503032>, vol. 159, no. 3, pp. 591–599, Jan. 2013, doi: 10.2214/AJR.159.3.1503032.
- [81] W. M. Lydiatt *et al.*, "Head and neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual," *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 67, no. 2, pp. 122–137, Mar. 2017, doi: 10.3322/caac.21389.
- [82] M. Guzzo, L. D. Locati, F. J. Prott, G. Gatta, M. McGurk, and L. Licitra, "Major and minor salivary gland tumors," *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 74, no. 2, Elsevier, pp. 134–148, May 01, 2010. doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.10.004.
- [83] Z. P. Bradley PJ, "Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management," in *Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management*, Thieme D, Ed. Stuttgart, Germany, 2011, pp. 330–331.
- [84] V. H. Lau, R. Aouad, D. G. Farwell, P. J. Donald, and A. M. Chen, "Patterns of nodal involvement for clinically N0 salivary gland carcinoma: Refining the role of elective neck irradiation," *Head and Neck*, vol. 36, no. 10, pp. 1435–1439, 2014, doi: 10.1002/hed.23467.
- [85] I. R. de Brito Santos, L. P. Kowalski, V. Cavalcante de Araujo, A. Flávia Logullo, and J. Magrin, "Multivariate analysis of risk factors for neck metastases in surgically treated parotid carcinomas," *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, vol. 127, no. 1, pp. 56–60, 2001, doi: 10.1001/archotol.127.1.56.
- [86] S. Lloyd, J. B. Yu, D. A. Ross, L. D. Wilson, and R. H. Decker, "A Prognostic Index for Predicting Lymph Node Metastasis in Minor Salivary Gland Cancer," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 76, no. 1, pp. 169–175, Jan. 2010, doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.021.
- [87] J. G. Armstrong *et al.*, "The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands," *Cancer*, vol. 69, no. 3, pp. 615–619, 1992, doi: 10.1002/1097-0142(19920201)69:3<615::AID-CNCR2820690303>3.0.CO;2-9.

- [88] A. Ferlito, "Cervical lymph node metastasis in adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands," *Journal of Laryngology and Otology*, vol. 131, no. 2, pp. 96–105, Feb. 2017, doi: 10.1017/S0022215116009749.
- [89] C. H. J. Terhaard *et al.*, "The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 61, no. 1, pp. 103–111, Jan. 2005, doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.03.018.
- [90] L. B. Harrison, J. G. Armstrong, R. H. Spiro, D. E. Fass, and E. W. Strong, "Postoperative radiation therapy for major salivary gland malignancies," *Journal of Surgical Oncology*, vol. 45, no. 1, pp. 52–55, Sep. 1990, doi: 10.1002/jso.2930450112.
- [91] D. J. Adelstein, S. A. Koyfman, A. K. El-Naggar, and E. Y. Hanna, "Biology and Management of Salivary Gland Cancers," *Seminars in Radiation Oncology*, vol. 22, no. 3, W.B. Saunders, pp. 245–253, Jul. 01, 2012. doi: 10.1016/j.semradonc.2012.03.009.
- [92] M. Naeem Khan *et al.*, "PLEOMORPHIC ADENOMA OF MINOR SALIVARY GLANDS," 2016. Accessed: Feb. 02, 2021. [Online]. Available: <http://www.jamc.ayubmed.edu.pk>
- [93] J. A. Pinkston and P. Cole, "Incidence rates of salivary gland tumors: Results from a population- based study," *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, vol. 120, no. 6, pp. 834–840, Jun. 1999, doi: 10.1016/S0194-5998(99)70323-2.
- [94] K. Y. Zhan, S. F. Khaja, A. B. Flack, and T. A. Day, "Benign Parotid Tumors," *Otolaryngologic Clinics of North America*, vol. 49, no. 2, W.B. Saunders, pp. 327–342, Apr. 01, 2016. doi: 10.1016/j.otc.2015.10.005.
- [95] W. M. Mendenhall, C. M. Mendenhall, J. W. Werning, R. S. Malyapa, and N. P. Mendenhall, "Salivary Gland Pleomorphic Adenoma," *American Journal of Clinical Oncology*, vol. 31, no. 1, pp. 95–99, Feb. 2008, doi: 10.1097/COC.0b013e3181595ae0.

- [96] C. J. O'Brien, "Current management of benign parotid tumors?The role of limited superficial parotidectomy," *Head & Neck*, vol. 25, no. 11, pp. 946–952, Nov. 2003, doi: 10.1002/hed.10312.
- [97] J. Piekarski, D. Nejc, W. Szymczak, K. Wronski, and A. Jeziorski, "Results of extracapsular dissection of pleomorphic adenoma of parotid gland," *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 62, no. 10, pp. 1198–1202, Oct. 2004, doi: 10.1016/j.joms.2004.01.025.
- [98] T. Thangarajah, V. M. Reddy, F. Castellanos-Arango, and A. Panarese, "Current controversies in the management of Warthin tumour," *Postgraduate Medical Journal*, vol. 85, no. 999, Postgrad Med J, pp. 3–8, Jan. 2009. doi: 10.1136/pgmj.2008.071282.
- [99] T. C. Chulam, A. L. Noronha Francisco, J. Goncalves Filho, C. A. Pinto Alves, and L. P. Kowalski, "Tumori di Warthin della ghiandola parotide: Nostra esperienza," *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, vol. 33, no. 6, pp. 393–397, Oct. 2013, Accessed: Feb. 02, 2021. [Online]. Available: [/pmc/articles/PMC3870448/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3870448/)
- [100] J. Klijanienko and P. Vielh, "Fine-needle sampling of salivary gland lesions II. Cytology and histology correlation of 71 cases of Warthin's tumor (adenolymphoma)," *Diagnostic Cytopathology*, vol. 16, no. 3, pp. 221–225, Mar. 1997, doi: 10.1002/(SICI)1097-0339(199703)16:3<221::AID-DC5>3.0.CO;2-I.
- [101] O. Gallo and C. Bocciolini, "Warthin's tumour associated with autoimmune diseases and tobacco use," *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 117, no. 4, pp. 623–627, 1997, doi: 10.3109/00016489709113449.
- [102] S. Taraz-Jamshidi, ... S. M.-I. J. of, and undefined 2021, "Mucoepidermoid Carcinoma Superimposed on a Warthin's Tumor: A Case Report and Review of the Literature," *ijorl.mums.ac.ir*, Accessed: Feb. 02, 2021. [Online]. Available: https://ijorl.mums.ac.ir/article_17213_0.html
- [103] S. Hikmet Kozcu *et al.*, "Parotis bezi Warthin tümörü: Cerrahi sonrası takip ve tedavi değerlendirilmesi Warthin's tumour of the parotid gland: Post-surgical evaluation of follow-up and treatment", doi: 10.5222/terh.2017.121.

- [104] S. K. Kanaujia, A. Singh, S. Nautiyal, and K. Ashutosh, "Basal Cell Adenoma of Parotid Gland: Case Report and Review of Literature," *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, vol. 67, no. 4, pp. 430–433, Dec. 2015, doi: 10.1007/s12070-015-0865-0.
- [105] R. González García, S. H. Nam Cha, M. F. Muñoz Guerra, C. Gamallo Amat, and L. Princesa Madrid, "Basal cell adenoma of the parotid gland. Case report and review of the literature."
- [106] K. Nagao *et al.*, "Histopathologic studies of basal cell adenoma of the parotid gland," *Cancer*, vol. 50, no. 4, pp. 736–745, 1982, doi: 10.1002/1097-0142(19820815)50:4<736::AID-CNCR2820500419>3.0.CO;2-M.
- [107] A. Midi, Ö. Aydın, C. Çomunoğlu, Z. Boyacı, and Ö. Peker, "BASAL CELL ADENOMA OF SALIVARY GLAND; CYTOLOGIC FEATURES AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS." Accessed: Feb. 02, 2021. [Online]. Available: www.KBB-Forum.net
- [108] E. G. Bernacki, J. G. Batsakis, and M. E. Johns, "Basal Cell Adenoma: Distinctive Tumor of Salivary Glands," *Archives of Otolaryngology*, vol. 99, no. 2, pp. 84–87, 1974, doi: 10.1001/archotol.1974.00780030090002.
- [109] S. G. Palakshappa, V. Bansal, V. Reddy, and N. Kamarthi, "Oncocytoma of minor salivary gland involving the retromolar region: A rare entity," *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, vol. 18, no. 1, pp. 127–130, 2014, doi: 10.4103/0973-029X.131941.
- [110] S. Shahi, T. R. Bhandari, P. B. Thapa, and D. Shrestha, "Buccal oncocytoma: Report of a case and literature review," *Annals of Medicine and Surgery*, vol. 43, pp. 82–84, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.amsu.2019.05.016.
- [111] S. Imran, A. Allen, M. Shokouh-Amiri, S. Garzon, and N. Saran, "Parotid oncocytoma: CT and pathologic correlation of a rare benign parotid tumor," *Radiology Case Reports*, vol. 15, no. 1, pp. 31–34, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.radcr.2019.10.003.

- [112] V. Popovski *et al.*, “Oncocytoma of the deep lobe of the parotid gland,” *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, vol. 4, no. 2, pp. 290–292, Jun. 2016, doi: 10.3889/oamjms.2016.048.
- [113] H. Boukheris, R. E. Curtis, C. E. Land, and G. M. Dores, “Incidence of carcinoma of the major salivary glands according to the WHO classification, 1992 to 2006: A population-based study in the United States,” *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 18, no. 11, pp. 2899–2906, Nov. 2009, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0638.
- [114] R. R. Seethala, “An update on grading of salivary gland carcinomas,” *Head and Neck Pathology*, vol. 3, no. 1, pp. 69–77, Mar. 2009, doi: 10.1007/s12105-009-0102-9.
- [115] C. H. McHugh *et al.*, “Prognostic factors in mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands,” *Cancer*, vol. 118, no. 16. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 3928–3936, Aug. 15, 2012. doi: 10.1002/cncr.26697.
- [116] A. M. Chen, V. H. Lau, D. G. Farwell, Q. Luu, and P. J. Donald, “Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland treated by surgery and postoperative radiation therapy: Clinicopathologic correlates of outcome,” *Laryngoscope*, vol. 123, no. 12, pp. 3049–3055, Dec. 2013, doi: 10.1002/lary.24238.
- [117] M. Amit *et al.*, “Elective Neck Dissection in Patients With Head and Neck Adenoid Cystic Carcinoma: An International Collaborative Study,” *Annals of Surgical Oncology*, vol. 22, no. 4, pp. 1353–1359, Mar. 2015, doi: 10.1245/s10434-014-4106-7.
- [118] M. K. Bhayani *et al.*, “Prognosis and risk factors for early-stage adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands,” *Cancer*, vol. 118, no. 11, pp. 2872–2878, Jun. 2012, doi: 10.1002/cncr.26549.
- [119] S. van Weert, I. van der Waal, B. I. Witte, C. René Leemans, and E. Bloemena, “Histopathological grading of adenoid cystic carcinoma of the head and neck: Analysis of currently used grading systems and proposal for a simplified grading scheme,” *Oral Oncology*, vol. 51, no. 1, pp. 71–76, Jan. 2015, doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.10.007.

- [120] C. Shen, T. Xu, C. Huang, C. Hu, and S. He, "Treatment outcomes and prognostic features in adenoid cystic carcinoma originated from the head and neck," *Oral Oncology*, vol. 48, no. 5, pp. 445–449, May 2012, doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.12.002.
- [121] J. M. Levin, D. W. Robinson, and F. Lin, "Acinic Cell Carcinoma: Collective Review, Including Bilateral Cases," *Archives of Surgery*, vol. 110, no. 1, pp. 64–68, Jan. 1975, doi: 10.1001/archsurg.1975.01360070064011.
- [122] N. R. Patel, S. Sanghvi, M. N. Khan, Q. Husain, S. Baredes, and J. A. Eloy, "Demographic trends and disease-specific survival in salivary acinic cell carcinoma: An analysis of 1129 cases," *Laryngoscope*, vol. 124, no. 1, pp. 172–178, Jan. 2014, doi: 10.1002/lary.24231.
- [123] V. A. Livolsi and K. H. Perzin, "Malignant mixed tumors arising in salivary glands. I. Carcinomas arising in benign mixed tumors: A clinicopathologic study," *Cancer*, vol. 39, no. 5, pp. 2209–2230, May 1977, doi: 10.1002/1097-0142(197705)39:5<2209::AID-CNCR2820390540>3.0.CO;2-8.
- [124] A. M. Chen, J. Garcia, M. K. Bucci, J. M. Quivey, and D. W. Eisele, "The role of postoperative radiation therapy in carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid gland," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 67, no. 1, pp. 138–143, Jan. 2007, doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.07.1380.
- [125] K. D. Olsen and J. E. Lewis, "Carcinoma ex pleomorphic adenoma: A clinicopathologic review," *Head and Neck*, vol. 23, no. 9. Head Neck, pp. 705–712, 2001. doi: 10.1002/hed.1100.
- [126] N. Katabi, D. Gomez, D. S. Klimstra, D. L. Carlson, N. Lee, and R. Ghossein, "Prognostic factors of recurrence in salivary carcinoma ex pleomorphic adenoma, with emphasis on the carcinoma histologic subtype: a clinicopathologic study of 43 cases," *Human Pathology*, vol. 41, no. 7, pp. 927–934, Jul. 2010, doi: 10.1016/j.humpath.2009.12.011.
- [127] S. A. R. Nonraei, K. L. Hope, C. G. Kelly, N. R. McLean, and J. v. Soames, "Carcinoma ex benign pleomorphic adenoma of the parotid gland," *Plastic and*

- Reconstructive Surgery*, vol. 116, no. 5, pp. 1206–1213, Oct. 2005, doi: 10.1097/01.prs.0000181654.68120.0f.
- [128] J. G. Batsakis, “Primary squamous cell carcinomas of major salivary glands,” *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, vol. 92, no. 1, pp. 97–98, 1983, doi: 10.1177/000348948309200123.
- [129] L. J. Shemen, A. G. Huvos, and R. H. Spiro, “Squamous cell carcinoma of salivary gland origin,” *Head & Neck Surgery*, vol. 9, no. 4, pp. 235–240, Mar. 1987, doi: 10.1002/hed.2890090407.
- [130] M. B. Flynn, S. Maguire, S. Martinez, and T. Tesmer, “Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland: The importance of correct histological diagnosis,” *Annals of Surgical Oncology*, vol. 6, no. 8, pp. 768–770, 1999, doi: 10.1007/s10434-999-0768-y.
- [131] R. K. Gaughan, K. D. Olsen, J. E. Lewis, and W. J. Richtsmeier, “Primary Squamous Cell Carcinoma of the Parotid Gland,” *Archives of Otolaryngology--Head and Neck Surgery*, vol. 118, no. 8, pp. 798–801, Aug. 1992, doi: 10.1001/archotol.1992.01880080020006.
- [132] M. J. Gleeson, M. H. Bennett, and R. A. Cawson, “Lymphomas of salivary glands,” *Cancer*, vol. 58, no. 3, pp. 699–704, 1986, doi: 10.1002/1097-0142(19860801)58:3<699::AID-CNCR2820580317>3.0.CO;2-E.
- [133] E. Hanna, J. Wanamaker, D. Adelstein, R. Tubbs, and P. Lavertu, “Extranodal lymphomas of the head and neck: A 20-year experience,” *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, vol. 123, no. 12, pp. 1318–1323, 1997, doi: 10.1001/archotol.1997.01900120068011.
- [134] F. Vega, P. Lin, and L. J. Medeiros, “Extranodal lymphomas of the head and neck,” *Annals of Diagnostic Pathology*, vol. 9, no. 6. Ann Diagn Pathol, pp. 340–350, Dec. 2005. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2005.09.020.
- [135] M. J. Gleeson, M. H. Bennett, and R. A. Cawson, “Lymphomas of salivary glands,” *Cancer*, vol. 58, no. 3, pp. 699–704, 1986, doi: 10.1002/1097-0142(19860801)58:3<699::AID-CNCR2820580317>3.0.CO;2-E.

- [136] M. v. Jonsson, E. Theander, and R. Jonsson, "Predictors for the development of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjögren's syndrome," *Presse Medicale*, vol. 41, no. 9 PART2. Elsevier Masson SAS, pp. e511–e516, Sep. 01, 2012. doi: 10.1016/j.lpm.2012.05.025.
- [137] S. H. Kim, M. E. Hong, and D. J. Lee, "A case of mammary analogue secretory carcinoma of the parotid gland: A case report," *Medicine*, vol. 99, no. 28, p. e20218, Jul. 2020, doi: 10.1097/MD.00000000000020218.
- [138] S. I. Chiosea, C. Griffith, A. Assaad, and R. R. Seethala, "The profile of acinic cell carcinoma after recognition of mammary analog secretory carcinoma," *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 36, no. 3, pp. 343–350, Mar. 2012, doi: 10.1097/PAS.0b013e318242a5b0.
- [139] S. I. Chiosea, C. Griffith, A. Assaad, and R. R. Seethala, "Clinicopathological characterization of mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands," *Histopathology*, vol. 61, no. 3, pp. 387–394, Sep. 2012, doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04232.x.
- [140] M. Brandwein-Gensler and S. Wei, "Envisioning the Next WHO Head and Neck Classification," *Head and Neck Pathology*, vol. 8, no. 1, pp. 1–15, Mar. 2014, doi: 10.1007/s12105-014-0529-5.
- [141] M. Brandwein-Gensler *et al.*, "Low-grade salivary duct carcinoma: Description of 16 cases," *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 28, no. 8, pp. 1040–1044, Aug. 2004, doi: 10.1097/01.pas.0000128662.66321.be.
- [142] T. D. Patel, A. Vazquez, E. Marchiano, R. C. Park, S. Baredes, and J. A. Eloy, "Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the head and neck: A population-based study of 460 cases," *Laryngoscope*, vol. 125, no. 7, pp. 1644–1649, Jul. 2015, doi: 10.1002/lary.25266.
- [143] V. vander Poorten *et al.*, "Polymorphous adenocarcinoma of the salivary glands: reappraisal and update," *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 275, no. 7. Springer Verlag, pp. 1681–1695, Jul. 01, 2018. doi: 10.1007/s00405-018-4985-5.

- [144] J. T. Castle, L. D. R. Thompson, R. A. Frommelt, B. M. Wenig, and H. P. Kessler, "Polymorphous low grade adenocarcinoma: A clinicopathologic study of 164 cases," *Cancer*, vol. 86, no. 2, pp. 207–219, Jul. 1999, doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19990715)86:2<207::AID-CNCR4>3.0.CO;2-Q.
- [145] D. C. Upton, J. P. McNamar, N. P. Connor, P. M. Harari, and G. K. Hartig, "Parotidectomy: Ten-year review of 237 cases at a single institution," *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, vol. 136, no. 5, pp. 788–792, May 2007, doi: 10.1016/j.otohns.2006.11.037.
- [146] S. Venkatesh, T. Srinivas, and S. Hariprasad, "Parotid Gland Tumors: 2-Year Prospective Clinicopathological Study," *Annals of Maxillofacial Surgery*, vol. 9, no. 1, p. 103, Jan. 2019, doi: 10.4103/AMS.AMS_179_18.
- [147] G. S. Maahs, P. de O. Oppermann, L. G. P. Maahs, G. Machado Filho, and A. D. Ronchi, "Parotid gland tumors: a retrospective study of 154 patients," *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, vol. 81, no. 3, pp. 301–306, May 2015, doi: 10.1016/J.BJORL.2015.03.007.
- [148] J. W. Eveson and R. A. Cawson, "Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution," *The Journal of Pathology*, vol. 146, no. 1, pp. 51–58, May 1985, doi: 10.1002/PATH.1711460106.
- [149] GL Ellis, PL Auclair, and DR Gnepp (Eds.), *Salivary gland neoplasms: general considerations Surgical pathology of the salivary glands*. 1991.
- [150] I. Satko, P. Stanko, and I. Longauerová, "Salivary gland tumours treated in the stomatological clinics in Bratislava," *J Craniomaxillofac Surg*, vol. 28, no. 1, pp. 56–61, 2000, doi: 10.1054/JCMS.1999.0092.
- [151] A. Takahama, O. P. de Almeida, and L. P. Kowalski, "Parotid neoplasms: analysis of 600 patients attended at a single institution," *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, vol. 75, no. 4, pp. 497–501, Jul. 2009, doi: 10.1016/S1808-8694(15)30486-9.

- [152] E. J. Dunn, T. Kent, J. Hines, and I. Cohn, "Parotid neoplasms: a report of 250 cases and review of the literature.," *Annals of Surgery*, vol. 184, no. 4, p. 500, 1976, doi: 10.1097/00000658-197610000-00013.
- [153] R. Kawata *et al.*, "Risk Factors of Postoperative Facial Palsy for Benign Parotid Tumors: Outcome of 1,018 Patients," *Laryngoscope*, vol. 131, no. 12, pp. E2857–E2864, Dec. 2021, doi: 10.1002/LARY.29623.
- [154] P. Wahlberg, H. Anderson, A. Biörklund, T. Möller, and R. Perfekt, "Carcinoma of the parotid and submandibular glands—a study of survival in 2465 patients," *Oral Oncology*, vol. 38, no. 7, pp. 706–713, Oct. 2002, doi: 10.1016/S1368-8375(02)00007-6.
- [155] P. L. Horn-Ross, B. M. Ljung, and M. Morrow, "Environmental factors and the risk of salivary gland cancer," *Epidemiology*, vol. 8, no. 4, pp. 414–419, Jul. 1997, doi: 10.1097/00001648-199707000-00011.
- [156] S. Sadetzki *et al.*, "Smoking and risk of parotid gland tumors," *Cancer*, vol. 112, no. 9, pp. 1974–1982, May 2008, doi: 10.1002/CNCR.23393.
- [157] J. A. de Ru *et al.*, "Warthin's tumour and smoking.," *B-Ent*, vol. 1, pp. 63–66, 2005.
- [158] P. Zbären, C. Schär, M. A. Hotz, and H. Loosli, "Value of Fine-Needle Aspiration Cytology of Parotid Gland Masses," *Laryngoscope*, vol. 111, no. 11, pp. 1989–1992, Nov. 2001, doi: 10.1097/00005537-200111000-00023.
- [159] S. Tew, A. G. Poole, and J. Philips, "FINE-NEEDLE ASPIRATION BIOPSY OF PAROTID LESIONS: COMPARISON WITH FROZEN SECTION," *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, vol. 67, no. 7, pp. 438–441, Jul. 1997, doi: 10.1111/J.1445-2197.1997.TB02010.X.
- [160] M. Javadi, A. Asghari, and F. Hassannia, "Value of Fine-Needle Aspiration Cytology in the Evaluation of Parotid Tumors," *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, vol. 64, no. 3, p. 257, Sep. 2012, doi: 10.1007/S12070-011-0297-4.

- [161] A. C. Lin and N. Bhattacharyya, "The utility of fine needle aspiration in parotid malignancy," *Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 136, no. 5, pp. 793–798, May 2007, doi: 10.1016/J.OTOHNS.2006.12.026.
- [162] N. Fakhry *et al.*, "Fine-needle aspiration cytology in the management of parotid masses: evaluation of 249 patients," *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, vol. 129, no. 3, pp. 131–135, Jun. 2012, doi: 10.1016/J.ANORL.2011.10.008.
- [163] O. David, S. Blaney, and M. Hearp, "Parotid gland fine-needle aspiration cytology: an approach to differential diagnosis," *Diagn Cytopathol*, vol. 35, no. 1, pp. 47–56, Jan. 2007, doi: 10.1002/DC.20581.
- [164] R. L. Schmidt, B. J. Hall, A. R. Wilson, and L. J. Layfield, "A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology for parotid gland lesions," *Am J Clin Pathol*, vol. 136, no. 1, pp. 45–59, Jul. 2011, doi: 10.1309/AJCPOIE0CZNAT6SQ.
- [165] A. Alwagdani, M. Alhejaili, A. Alanzi, and S. Alghamdi, "Role of fine needle aspiration in malignant parotid tumors at a single-center experience: A retrospective cohort study," *Annals of Medicine and Surgery*, vol. 64, p. 102229, Apr. 2021, doi: 10.1016/J.AMSU.2021.102229.
- [166] F. Altin, Y. Alimoglu, R. M. Acikalin, and H. Yasar, "Is fine needle aspiration biopsy reliable in the diagnosis of parotid tumors? Comparison of preoperative and postoperative results and the factors affecting accuracy," *Braz J Otorhinolaryngol*, vol. 85, no. 3, pp. 275–281, May 2019, doi: 10.1016/J.BJORL.2018.04.015.
- [167] Y. C. Huang, C. te Wu, G. Lin, W. Y. Chuang, K. M. Yeow, and Y. L. Wan, "Comparison of ultrasonographically guided fine-needle aspiration and core needle biopsy in the diagnosis of parotid masses," *J Clin Ultrasound*, vol. 40, no. 4, pp. 189–194, May 2012, doi: 10.1002/JCU.20873.
- [168] R. L. Schmidt, B. J. Hall, and L. J. Layfield, "A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasound-guided core needle biopsy for salivary gland lesions," *Am J Clin Pathol*, vol. 136, no. 4, pp. 516–526, Oct. 2011, doi: 10.1309/AJCP5LTQ4RVOQAIT.

- [169] Y. L. Wan *et al.*, “Ultrasonography-Guided Core-Needle Biopsy of Parotid Gland Masses,” *American Journal of Neuroradiology*, vol. 25, no. 9, 2004.
- [170] E. Walsh, K. Allan, P. A. Brennan, | Mark Tullett, R. Santiago Gomez, and S. Rahimi, “Diagnostic accuracy of ultrasonography-guided core needle biopsy of parotid gland neoplasms: A large, single-institution experience in United Kingdom,” *Journal of Oral Pathology & Medicine*, vol. 00, pp. 1–4, Nov. 2021, doi: 10.1111/JOP.13260.
- [171] Y. C. Huang, C. te Wu, G. Lin, W. Y. Chuang, K. M. Yeow, and Y. L. Wan, “Comparison of ultrasonographically guided fine-needle aspiration and core needle biopsy in the diagnosis of parotid masses,” *J Clin Ultrasound*, vol. 40, no. 4, pp. 189–194, May 2012, doi: 10.1002/JCU.20873.
- [172] A. B. Cengiz, H. D. Tansuker, R. Gul, F. Emre, T. Demirbas, and M. F. Oktay, “Comparison of preoperative diagnostic accuracy of fine needle aspiration and core needle biopsy in parotid gland neoplasms,” *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 278, no. 10, pp. 4067–4074, Oct. 2021, doi: 10.1007/S00405-021-07022-X/TABLES/5.
- [173] R. Pratap, A. Qayyum, N. Ahmed, P. Jani, and L. H. Berman, “Ultrasound-guided core needle biopsy of parotid gland swellings,” *The Journal of Laryngology & Otology*, vol. 123, no. 4, pp. 449–452, Apr. 2009, doi: 10.1017/S0022215108003563.
- [174] I. H. Song *et al.*, “Accuracy of Core Needle Biopsy Versus Fine Needle Aspiration Cytology for Diagnosing Salivary Gland Tumors,” *Journal of Pathology and Translational Medicine*, vol. 49, no. 2, p. 136, 2015, doi: 10.4132/JPTM.2015.01.03.
- [175] L. H. Y. Lim, S. S. Chao, C. H. K. Goh, C. Y. Ng, Y. H. Goh, and L. W. Khin, “Parotid gland surgery: 4-Year review of 118 cases in an Asian population,” *Head & Neck*, vol. 25, no. 7, pp. 543–548, Jul. 2003, doi: 10.1002/HED.10267.
- [176] Y. Mao, Y. Fu, Y. Gao, A. Yang, and Q. Zhang, “Platelet-to-lymphocyte ratio predicts long-term survival in laryngeal cancer,” *Eur Arch Otorhinolaryngol*, vol. 275, no. 2, pp. 553–559, Feb. 2018, doi: 10.1007/S00405-017-4849-4.

- [177] S. Chen, J. Guo, C. Feng, Z. Ke, L. Chen, and Y. Pan, “The preoperative platelet-lymphocyte ratio versus neutrophil-lymphocyte ratio: which is better as a prognostic factor in oral squamous cell carcinoma?,” *Ther Adv Med Oncol*, vol. 8, no. 3, pp. 160–167, May 2016, doi: 10.1177/1758834016638019.
- [178] M. Kara, S. Uysal, U. Altinişik, S. Cevizci, O. Güçlü, and F. S. Dereköy, “The pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and red cell distribution width predict prognosis in patients with laryngeal carcinoma,” *Eur Arch Otorhinolaryngol*, vol. 274, no. 1, pp. 535–542, Jan. 2017, doi: 10.1007/S00405-016-4250-8.
- [179] S. Rachidi, K. Wallace, J. M. Wrangle, T. A. Day, A. J. Alberg, and Z. Li, “Neutrophil-to-lymphocyte ratio and overall survival in all sites of head and neck squamous cell carcinoma,” *Head Neck*, vol. 38, no. Suppl 1, p. E1068, Apr. 2016, doi: 10.1002/HED.24159.
- [180] K. Ozturk, N. S. Akyildiz, M. Uslu, S. Gode, and U. Uluoz, “The effect of preoperative neutrophil, platelet and lymphocyte counts on local recurrence and survival in early-stage tongue cancer,” *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 273, no. 12, pp. 4425–4429, Dec. 2016, doi: 10.1007/S00405-016-4098-Y/TABLES/1.
- [181] İ. Kuzucu, İ. Güler, R. O. Kum, D. Baklacı, and M. Özcan, “Increased neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in malignant parotid tumors,” *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, vol. 86, no. 1, pp. 105–110, Mar. 2020, doi: 10.1016/J.BJORL.2019.02.009.
- [182] W. Fassnacht, S. Schmitz, B. Weynand, E. Marbaix, T. Duprez, and M. Hamoir, “Pitfalls in preoperative work-up of parotid gland tumours: 10-year series.,” *B-ENT*, vol. 9, no. 2, pp. 83–88, Jan. 2013, Accessed: Dec. 12, 2021. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/med/23909113>
- [183] W. Zhang, Z. Zuo, X. Huang, G. Jin, and D. Su, “Value of Diffusion-Weighted Imaging Combined with Susceptibility-Weighted Imaging in Differentiating Benign from Malignant Parotid Gland Lesions,” *Medical Science Monitor : International*

- Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, vol. 24, p. 4610, Jul. 2018, doi: 10.12659/MSM.911185.
- [184] W. Zhang *et al.*, “Non-enhanced MRI in combination with color Doppler flow imaging for improving diagnostic accuracy of parotid gland lesions,” *Eur Arch Otorhinolaryngol*, vol. 275, no. 4, pp. 987–995, Apr. 2018, doi: 10.1007/S00405-018-4895-6.
- [185] N. Matsushima, M. Maeda, M. Takamura, and K. Takeda, “Apparent diffusion coefficients of benign and malignant salivary gland tumors. Comparison to histopathological findings,” *Journal of Neuroradiology*, vol. 34, no. 3, pp. 183–189, Jul. 2007, doi: 10.1016/J.NEURAD.2007.04.002.
- [186] G. Ma *et al.*, “Histogram analysis of apparent diffusion coefficient maps for differentiating malignant from benign parotid gland tumors,” *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 275, no. 8, pp. 2151–2157, Aug. 2018, doi: 10.1007/S00405-018-5052-Y/FIGURES/2.
- [187] W. Zhang, Z. Zuo, X. Huang, G. Jin, and D. Su, “Value of Diffusion-Weighted Imaging Combined with Susceptibility-Weighted Imaging in Differentiating Benign from Malignant Parotid Gland Lesions,” *Medical Science Monitor*, vol. 24, pp. 4610–4616, Jul. 2018, doi: 10.12659/MSM.911185.
- [188] K. Takumi, Y. Fukukura, H. Hakamada, J. Ideue, Y. Kumagae, and T. Yoshiura, “Value of diffusion tensor imaging in differentiating malignant from benign parotid gland tumors,” *European Journal of Radiology*, vol. 95, pp. 249–256, Oct. 2017, doi: 10.1016/J.EJRAD.2017.08.013.
- [189] J. Lechner Goyault, S. Riehm, A. Neuville, A. Gentine, and F. Veillon, “Interest of diffusion-weighted and gadolinium-enhanced dynamic MR sequences for the diagnosis of parotid gland tumors,” *Journal of Neuroradiology*, vol. 38, no. 2, pp. 77–89, May 2011, doi: 10.1016/J.NEURAD.2009.10.005.
- [190] J. Fruehwald-Pallamar *et al.*, “Texture-based and diffusion-weighted discrimination of parotid gland lesions on MR images at 3.0 Tesla,” *NMR in Biomedicine*, vol. 26, no. 11, pp. 1372–1379, Nov. 2013, doi: 10.1002/NBM.2962.

- [191] F. C. Eravcı *et al.*, “Conventional and Diffusion-Weighted MR Imaging Findings of Parotid Gland Tumors,” *Turkish Archives of Otorhinolaryngology*, vol. 58, no. 3, p. 174, Oct. 2020, doi: 10.5152/TAO.2020.5379.
- [192] A. A. Salama, A. H. El-Barbary, M. A. Mlees, and G. E. S. Esheba, “Value of apparent diffusion coefficient and magnetic resonance spectroscopy in the identification of various pathological subtypes of parotid gland tumors,” *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, vol. 46, no. 1, pp. 45–52, Mar. 2015, doi: 10.1016/J.EJRN.2014.09.005.
- [193] E. Matsusue *et al.*, “Differentiating parotid tumors by quantitative signal intensity evaluation on MR imaging,” *Clinical Imaging*, vol. 46, pp. 37–43, Nov. 2017, doi: 10.1016/J.CLINIMAG.2017.06.009.
- [194] N. Zheng, L. I. Rui, W. Liu, S. Shao, and S. Jiang, “The diagnostic value of combining conventional, diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI for salivary gland tumors,” *British Journal of Radiology*, vol. 91, no. 1089, Jun. 2018, doi: 10.1259/BJR.20170707/ASSET/IMAGES/LARGE/BJR.20170707.G006.JPEG.
- [195] B. Mikaszewski, K. Markiet, A. Smugała, D. Stodulski, E. Szurowska, and C. Stankiewicz, “Diffusion-weighted MRI in the differential diagnosis of parotid malignancies and pleomorphic adenomas: can the accuracy of dynamic MRI be enhanced?,” *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, vol. 124, no. 1, pp. 95–103, Jul. 2017, doi: 10.1016/J.OOOO.2017.03.007.
- [196] M. E. M. Khamis, A. F. Ahmed, E. I. Ismail, M. F. Bayomy, and M. W. El-Anwar, “The diagnostic efficacy of apparent diffusion coefficient value and Choline/Creatine ratio in differentiation between parotid gland tumors,” *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, vol. 49, no. 2, pp. 358–367, Jun. 2018, doi: 10.1016/J.EJRN.2018.02.004.