



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

KULAK BURUN BOğAZ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**MALİGN PAROTİS TÜMÖRLERİNDE TÜMÖRÜ İNFİLTRE
EDEN LENFOSİT (TİL) YOğUNLUğUNUN
KLİNİKOPATOLOJİK PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE
HASTA SAğKALIMI İLE İLİşKİSİ**

Dr. Selçuk EROL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**MALİGN PAROTİS TÜMÖRLERİNDE TÜMÖRÜ İNFİLTRE
EDEN LENFOSİT (TİL) YOĞUNLUĞUNUN
KLİNİKOPATOLOJİK PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE
HASTA SAĞKALIMI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Selçuk EROL

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ayça ABADAY**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak beni yönlendiren, tüm asistanlık hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen, akademik gelişimime sunduğu katkılarla yolumu aydınlatan değerli danışman hocam Doç. Dr. Ayça ABADAY'a,

Ayrıca, tezimin klinik aşamalarında bana yol gösteren, mesleki ve sosyal gelişimimde beni destekleyen, her zaman yanımda olan ve olmaya devam edeceğinden emin olduğum değerli klinik sorumlu hocam Doç. Dr. Caner KILIÇ'a,

Asistanlığımın ilk gününden beri yanımda olan, cerrahi gelişimime önemli katkıları olan ve bana rehberlik eden değerli hocam Prof. Dr. Aydın ACAR'a,

Asistanlık süresince bilgi ve tecrübeleriyle beni destekleyen, vaka yapmam için elinden geleni yapan, beni her açıdan yönlendiren kıymetli hocam Doç. Dr. Tuncay TUNÇCAN'a,

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz ve Baş&Boyun Cerrahisi Kliniği'nden uzmanlarım Op. Dr. Arzubetül DURAN, Op. Dr. Elif AKYOL ŞEN, Op. Dr. Felat TOPRAK, Op. Dr. Bayram Barış BÜYÜK ve Op. Dr. Gökberk ALKAN'a,

Tezimin patoloji kısmında değerli katkılarını sunan, tezim için büyük bir özveri ile patolojik verileri değerlendiren Prof. Dr. Nazan BOZDOĞAN'a,

Çalıştığımız süre boyunca tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Samet ÖZLÜGEDİK'e, hem bilgi ve tecrübeleriyle hem de manevi desteğiyle yanımda olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ümit TUNCEL'e,

Bunun yanı sıra, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz ve Baş&Boyun Cerrahisi Kliniği'nde her zaman desteklerini hissettiğim kıymetli hocalarım Prof. Dr. Levent SAYDAM'a ve Prof. Dr. Davut

AKDUMAN'a ve aynı şekilde uzmanlarım Op. Dr. Neslihan KUL TURHAN, Op. Dr. Mehmet Yavuz ZIRAMAN, Op. Dr. Aslıhan ÜNEL KAVAT ve Op. Dr. Şeyma KAYA BAYSAL'a,

Kariyerimde ve çalışmalarımda üzerimde büyük emeği olan, daha önce birlikte çalıştığım, sonrasında da hayatımın bir parçası olan değerli uzmanlarım Op. Dr. Sevinç BAYRAK, Op. Dr. Elif DAĞLI, Op. Dr. Emre APAYDIN, Op. Dr. Serdar BAŞER ve Op. Dr. Buse YAŞAR GÖKGÜL'e,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bir şeyler öğretmekten ve öğrenmekten keyif aldığım, manevi olarak desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli asistan hekim arkadaşlarıma,

Klinik hemşirelerimizden, ameliyathane hemşire ve personellerimize, polikliniğimizin değerli sekreter ve personellerine,

Son olarak, hayatımın her anında yanımda olan ve sevgisiyle bana her zaman güç veren değerli eşim Özgecan ÖZGÜN EROL'a, her zaman sevgilerini hissettiğim ve varlıklarından güç aldığım kıymetli annem Muazzez EROL'a, babam Mustafa EROL'a ve ablam Sevilay EROL'a, eşimin annesi Tansel ÖZGÜN, babası Şevket ÖZGÜN, kardeşi Ceyda ÖZGÜN'e

Sonsuz Teşekkür ve Saygılarımı Sunarım...

Türkiye Cumhuriyeti'nin kurucusu Gazi Mustafa Kemal Atatürk'e, bilim ve eğitime verdiği eşsiz değer, bizlere miras bıraktığı laik ve çağdaş eğitim anlayışı için minnettarım. Onun açtığı yolda ilerleyerek bilimin ışığında öğrenmeye ve üretmeye devam etme sorumluluğunu taşımanın gururunu yaşıyorum. Bu çalışmayı, ilke ve inkılaplarıyla bizlere rehber olan Ulu Önder Atatürk'ün aziz hatırasına ithaf ediyorum.

Dr. Selçuk EROL

ANKARA/2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PAROTİS BEZİNİN GELİŞİMİ	3
2.2. PAROTİS BEZİNİN HİSTOLOJİK YAPISI	3
2.3. PAROTİS BEZİNİN FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ	4
2.4. PAROTİS BEZİNİN ANATOMİK YAPISI	5
2.5. PAROTİS BEZİNİN KANLANMASI VE İNNERVASYONU	8
2.5.1. Cerrahi Açıdan Önemli Anatomik Yapılar	9
2.5.1.1. Fasiyal sinir (7. Kranial sinir).....	9
2.5.1.2. N. Aurikularis Magnus	11
2.5.1.3. N. Aurikulotemporalis	11
2.5.1.4. Parotis bezi etrafında bulunan arter ve venler	12
2.5.1.5. Parotis bezi lenf nodları	12
2.6. PAROTİS BEZİNİN NEOPLASTİK OLMAYAN HASTALIKLARI....	13
2.6.1. Siyalolitiyazis (Tükürük Bezi Taşı)	13
2.6.2. Akut Süpüratif Parotit	13
2.6.3. Benign Lenfoepitelyal Kist (Human Immunodeficiency Virus İlişkili Lenfoepitelyal Kist).....	14
2.7. PAROTİS BEZİNİN NEOPLASTİK HASTALIKLARI	14
2.8. PAROTİS BEZİNİN BENİGN TÜMÖRLERİ.....	18
2.8.1. Pleomorfik Adenom (Benign Mikst Tümör)	18
2.8.2. Warthin Tümör (Papiller Kistadenoma Lenfomatozum)	19
2.8.3. Bazal Hücreli Adenom.....	19

2.8.4.	Onkositom.....	20
2.9.	PAROTİS BEZİNİN MALİGN TÜMÖRLERİ.....	20
2.9.1.	Mukoepidermoid Karsinom (MEK)	20
2.9.2.	Adenoid Kistik Karsinoma (AKK)	21
2.9.3.	Asinik Hücreli Karsinom (AHK).....	21
2.9.4.	Karsinoma Eks Pleomorfik Adenoma, KEPA	22
2.9.5.	Karsinosarkom	23
2.9.6.	Tükürük Kanalı Karsinomu (Salivary Duct Karsinom).....	24
2.10.	TÜKRÜK BEZİ TÜMÖRLERİNİN EVRELENDİRİLMESİ	25
2.10.1.	Majör Tükürük Bezi Malignitelerinin AJCC TNM Sınıflandırması (8. Baskı)	25
2.11.	PAROTİS BEZİ HASTALIKLARINDA TANISAL ÇALIŞMALAR	26
2.11.1.	Histopatolojik Tanı Yöntemleri	27
2.11.1.1.	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ve Sitolojisi (İİAS)	27
2.11.1.2.	Kor Biyopsi (Tru Cut)	28
2.11.1.2.	Donuk Kesit (Frozen Section)	29
2.11.2.	Parotis Bezi Hastalıklarında Görüntüleme Yöntemleri	30
2.11.2.1.	Ultrasonografik Görüntüleme (USG)	30
2.11.2.2.	Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	31
2.11.2.3.	Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	31
2.11.2.4.	Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi Eşliğinde (PET/BT)	32
2.12.	PAROTİS BEZİ MALİGNİTELERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER	33
2.13.	PAROTİS BEZİ MALİGNİTELERİNDE TÜMÖR İMMÜN MİKROÇEVRESİ VE TÜMÖR İNFİLTRE LENFOSİT (TIL) YOĞUNLUĞUNUN ÖNEMİ	35
2.13.1.	Tümör İmmün Mikroçevresi.....	35
2.13.2.	Tümörü İnfiltrate Eden Lenfosit (TIL) Yoğunluğunun Patolojik Olarak Değerlendirilmesi	39
2.13.3.	Parotis Bezi Malign Tümörlerinde Tümörü İnfiltrate Eden Lenfosit Yoğunluğunun (TIL) Önemi İle İlgili Çalışmalar	40

2.13.4. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfosit (TIL) Yoğunluğunun Tedavi Üzerine Etkisi.....	41
2.14. PAROTİS BEZİ NEOPLASTİK HASTALIKLARINDA CERRAHİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	42
2.15. RADYOTERAPİ (RT).....	46
2.16. KEMOTERAPİ (KT).....	46
2.17. PAROTİS CERRAHİSİ SIRASINDA VE SONRASINDA GÖRÜLEBİLEN KOMPLİKASYONLAR.....	47
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	48
3.1. HİSTOPATOLOJİK ANALİZ	48
3.2. TIL ANALİZİ	48
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	49
4. BULGULAR.....	50
4.1. TANIMLAYICI ÖZELLİKLER.....	50
4.2. GRUPLAR ARASI ANALİZLER.....	54
4.3. ROC ANALİZLERİ.....	62
4.4. SAĞKALIM ANALİZLERİ.....	64
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ	76
7. KAYNAKLAR	77
8. EKLER.....	87
EK 1: ETİK KURUL ONAYI.....	87
EK 2: EĞİTİM PLANLAMA KURULU ÇALIŞMA ONAYI.....	89
EK 3: SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TEZ ONAYI	90
9. ÖZGEÇMİŞ	91

KISALTMALAR

AHK	: Asinik Hücreli Karsinom
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
İİAS	: İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi
KT	: Kemoterapi
KEPA	: Karsinoma Eks Pleomorfik Adenoma
LVI	: Lenfovasküler İnvazyon
MEK	: Mukoepidermoid Karsinom
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PA	: Pleomorfik Adenom
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PNI	: Perinöral İnvazyon
RT	: Radyoterapi
TIL	: Tümörü İnfiltr eden Lenfosit
USG	: Ultrasonografi
WT	: Warthin Tümör

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Dünya Sağlık Örgütü Tükürük Bezi Tümörlerinin Sınıflaması (2022).....	17
Tablo 2.2.	Tükürük Bezi Tümörlerinde Patolojik TNM Evrelendirme	25
Tablo 2.3.	TNM sınıflandırmasına göre tükürük bezi tümörlerinde prognostikevrelendirme	26
Tablo 2.4.	DSÖ Tükürük Bezi Maligniteleri Risk Sınıflaması.....	34
Tablo 2.5.	Primer Tükürük Bezi Kanseri Tedavisinde Yaklaşım.....	45
Tablo 2.6.	Parotis Cerrahisi Sonrası Görülebilen Komplikasyonlar	47
Tablo 4.1.	Hastaların tanımlayıcı özellikleri.....	50
Tablo 4.2.	Hastaların preoperatif histopatoloji sonuçları.....	50
Tablo 4.3.	Hastaların postoperatif histopatoloji sonuçları	51
Tablo 4.4.	Malign parotis tümörlerinin TNM evrelemesi.....	52
Tablo 4.5.	Tümör özelliklerinin dağılımı.....	53
Tablo 4.6.	Hastaların prognostik özelliklerinin dağılımı	54
Tablo 4.7.	Mortaliteye göre tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.8.	Mortaliteye göre postoperatif histopatoloji özelliklerinin karşılaştırılması.....	55
Tablo 4.10.	Mortaliteye göre TNM evrelerinin karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.11.	Mortaliteye göre TIL seviyelerinin karşılaştırılması	56
Tablo 4.12.	Mortaliteye göre tedavi ve diğer prognoz özelliklerinin karşılaştırılması.....	57
Tablo 4.13.	Lokal nüks varlığına göre TIL seviyelerinin karşılaştırılması.....	57
Tablo 4.14.	Lokal nüks varlığına göre tedavi ve diğer prognoz özelliklerinin karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.15.	Uzak metastaz varlığına göre TNM evrelerinin karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.16.	Uzak metastaz varlığına göre TIL seviyelerinin karşılaştırılması	59
Tablo 4.17.	Uzak metastaz varlığına göre tedavi ve diğer prognoz özelliklerinin karşılaştırılması	59
Tablo 4.18.	Perinöral invazyon (PNI) varlığına göre stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin karşılaştırılması.....	59

Tablo 4.19. Lenfovasküler invazyon (LVI) varlığına göre stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin karşılaştırılması	60
Tablo 4.20. Nekroz varlığına göre stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin karşılaştırılması.....	60
Tablo 4.21. Mitoz varlığına göre stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin karşılaştırılması.....	60
Tablo 4.22. Tümör grade'ine göre stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin karşılaştırılması.....	61
Tablo 4.23. T evresine göre stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin karşılaştırılması.....	61
Tablo 4.24. N evresine göre stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin karşılaştırılması.....	62
Tablo 4.25. Stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin prognoz üzerindeki belirleyiciliği.....	63
Tablo 4.26. Stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin prognoz üzerindeki belirleyiciliği.....	63
Tablo 4.27. Stromal ve peritumoral TIL seviyelerine göre sağkalım sürelerinin analizi	64
Tablo 4.28. Stromal ve peritumoral TIL seviyelerine göre nüksüz sağkalım süresi analizleri	66

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Stenon Kanalı (Uzun Siyah Ok ile işaretli alan).....	6
Şekil 2.2.	Parotis bezinin sınırlarını oluşturan yapılar.....	7
Şekil 2.3.	Aksesuar Parotis Dokusu (Resimde kırmızı ok ile işaretli yumuşak doku)	8
Şekil 2.4.	Fasiyal Sinirin Dallarının şematik görünümü.....	9
Şekil 2.5.	Parotis, submandibuler gland ve minör tükürük bezlerinde maligniteinsidansları.....	15
Şekil 2.6.	Tükürük bezi tümörlerinin glandlar üzerinde dağılımı.....	15
Şekil 2.7.	Tümör mikroçevresinde TH2 tipi bağışıklık yanıtlarının indüksiyonunu	36
Şekil 2.8.	Tümör İnfiltratındaki CD8 ⁺ T Hücre Yoğunluğu ile Primer veya Metastatik Solid Tümörlü Hastalarda Genel Sağkalım Arasındaki İlişki	38
Şekil 2.9.	Solda Düşük Stromal TIL yoğunluğu ve Sağda Yüksek Stromal TIL Yoğunluğu Olan Vaka Örnekleri	40
Şekil 2.10.	Solda Düşük Peritümöral TIL Yoğunluğu ve Sağda Yüksek Peritümöral TIL Yoğunluğu Olan Vaka Örnekleri.....	40
Şekil 4.1.	Tümör gradelerinin dağılımı.....	51
Şekil 4.2.	Stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin dağılımı.....	52
Şekil 4.3.	Stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin dağılımı.....	53
Şekil 4.4.	Stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin prognoz ile ilişkisini gösteren ROC grafikleri.....	64
Şekil 4.5.	Stromal TIL seviyesine göre hastaların sağkalım süreleri.....	65
Şekil 4.6.	Peritumoral TIL seviyesine göre hastaların sağkalım süreleri	65
Şekil 4.7.	Stromal TIL seviyesine göre hastaların nüksüz sağkalım süreleri.....	66
Şekil 4.8.	Peritumoral TIL seviyesine göre hastaların nüksüz sağkalım süreleri	66

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, malign parotis tümörlerinde tümörü infiltre eden lenfosit (TIL) yoğunluğunun klinikopatolojik prognostik faktörler ve hasta sağkalımı ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2013-2024 yılları arasında Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz ve Baş&Boyun Cerrahisi Kliniği'nde malign parotis tümörü nedeniyle opere edilen ve bilgilerine ulaşılabilen 30 hasta dahil edilmiştir. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada hastaların demografik bilgileri, histopatolojik bulguları, tedavi süreçleri ve takip verileri incelenmiştir. Tümör dokularında TIL yoğunluğu, histopatolojik yöntemlerle değerlendirilmiş ve TIL'lerin peritümöral ve stromal TIL yoğunlukları ayrı ayrı kaydedilmiştir. TIL yoğunluğu, %0-10, %20-40, %50-90 olmak üzere üç kategoride sınıflandırılmıştır. Klinikopatolojik parametrelerle [tümör grade, evre, perinöral invazyon (PNI), lenfovasküler invazyon(LVI), nekroz durumu ve mitoz oranı] ve hasta sağkalım süresi ile TIL yoğunluğunun ilişkisi istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $54,9 \pm 16,1$ yıl olup, %60'ı kadın, %40'ı erkekti. **Peritumoral TIL seviyesi %50-90 olanların sağkalım süreleri anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,010$).** Stromal TIL yoğunluğu ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç izlenmemiştir. Bununla birlikte TIL ile klinikopatolojik prognostik faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Sonuç: Bu çalışma, malign parotis tümörlerinde TIL seviyelerinin prognostik değerini desteklemektedir. Ancak, literatürdeki heterojen bulgular göz önüne alındığında, TIL değerlendirmelerinin klinik kullanımı için standardizasyon gereklidir. Ayrıca, immünoterapilerin etkinliğini artırmak adına bağışıklık mikroçevresinin daha iyi anlaşılması ve lenfosit alt tiplerinin detaylı analizi üzerine çalışmalar gerekmektedir. Bu bağlamda, çalışmamız, bağışıklık sisteminin malign parotis tümörlerindeki rolüne dair yeni bakış açıları sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Malign Parotis Tümörü, Prognoz, Tümör İmmün Mikroçevresi, Tümör İnfiltrat Lenfosit

ABSTRACT

Objective: This study aims to evaluate the association between tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) density and clinicopathological prognostic factors as well as patient survival in malignant parotid tumors.

Materials and Methods: This retrospective study included 30 patients who underwent surgery for malignant parotid tumors at the Department of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery, Ankara Oncology Training and Research Hospital, between 2013 and 2024, and whose medical records were accessible. The demographic characteristics, histopathological findings, treatment processes, and follow-up data of the patients were reviewed. TIL density in tumor tissues was assessed using histopathological methods, with peritumoral and stromal TIL densities recorded separately. TIL density was categorized into three groups: 0–10%, 20–40%, and 50–90%. The relationships between TIL density, clinicopathological parameters (tumor grade, stage, perineural invasion, lymphovascular invasion, necrosis, and mitotic rate), and patient survival time were statistically analyzed.

Results: The mean age of the patients was 54.9 ± 16.1 years, with 60% being female and 40% male. Patients with a peritumoral TIL level of 50–90% exhibited significantly longer survival times ($p = 0.010$). No statistically significant association was observed between stromal TIL density and survival. Furthermore, no statistically significant relationship was found between TIL density and clinicopathological prognostic factors.

Conclusion: This study supports the prognostic significance of TIL levels in malignant parotid tumors. However, given the heterogeneous findings in the literature, standardization of TIL assessment is necessary for clinical implementation. Further research is required to gain a deeper understanding of the immune microenvironment and to analyze lymphocyte subtypes in detail to enhance the efficacy of immunotherapies. In this context, our study provides new insights into the role of the immune system in malignant parotid tumors.

Keywords: Malignant Parotid Tumor, Prognosis, Tumor Immune Microenvironment, Tumor-Infiltrating Lymphocytes

1. GİRİŞ

Baş ve boyun bölgesinde yer alan tükürük bezleri, majör tükürük bezleri ve minör tükürük bezleri olmak üzere iki temel grupta incelenmektedir. Histolojik ve işlevsel farklılıkları bulunan majör tükürük bezleri; parotis, submandibuler ve sublingual olmak üzere üç çift bezden oluşur. Yaklaşık 1000 kadar olan minör tükürük bezleri ise baş ve boyun bölgesinde çeşitli lokalizasyonlarda dağılmıştır¹. Tükürük bezi tümörleri baş ve boyun neoplazmlarının %4'ten daha az kısmını oluşturmaktadır. Bu tümörlerin büyük bir bölümü (%80'e yakını) parotis bezinden kaynaklanan benign epitel kaynaklı tümörlerdir^{2,3}. Malign tükürük bezi kanserleri nadir görülen tümörler olup, baş ve boyun kanserlerinin yalnızca %3'ünü oluşturur. Malign tümörlerin büyük bir kısmı parotis bezinde yerleşmiştir. Parotis bezi tümörleri arasında en sık karşılaşılan malign tümör tipi MEK'tir (mukoepidermoid karsinom); bunu adenoid kistik karsinom ve AHK (asinik hücreli karsinom) takip eder³. Malign tükürük bezi tümörleri, biyolojik davranışlar açısından geniş bir çeşitlilik gösterir ve morfolojik olarak heterojen bir yapı sergiler. Bu durum, histopatolojik olarak tanı koymayı zorlaştıran en önemli faktördür⁴.

Parotis bezi tümörlerinde doğru tanıyı koymak, hem cerrahiye yönetmek hem de cerrahi sonrası adjuvan tedavi seçimini yönetmek açısından önemlidir. Malign parotis bezi tümörlerinde, parotidektomi operasyonu, bazı vakalarda boyun diseksiyonu ve adjuvan tedavi gibi ek tedavi prosedürlerini gerektirebilir, bu da hastada ek morbidite risklerini beraberinde getirir.

Parotis tümörlerinin preoperatif değerlendirme ve tanı koyma sürecinde ince iğne veya kalın iğne (tru cut) aspirasyon biyopsileri altın standart yöntemler olarak kullanılmaktadır⁵. Parotis bezi tümörleri öncelikli olarak USG (ultrasonografi), daha sonra ise bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirilebilir.

Parotis bezi malignitelerinde klinikopatolojik olarak prognostik faktörler mevcuttur. Bunlar; AJCC'nin TNM sınıflamasına göre ileri klinik evre, tükürük bezi

malign tümörleri olan hastalarda prognozun anlamlı bir belirleyicisi olarak tanımlanmıştır⁶. Hem T, N hem de M evrelerinin, ölüm sıklığı ve hasta sağkalımı üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir⁷. Tedavi ve prognoz açısından cerrahi sınırların durumunu belirlemek önemlidir⁸. Histopatolojik tip ve diferansiyasyon, parotis glandı kanserinin biyolojik davranışını belirleyen önemli faktörlerdir ve bu faktörler tümör derecesine göre farklılık göstermektedir^{9,10}. Grade, malign tükrük bezi tümörlerinin lokorejyonel ve uzak metastazı açısından önemli bir prognostik faktördür¹¹. Perinöral invazyon(PNI) ve lenfovasküler invazyon (LVI) kötü prognostik faktörler içerisinde yer almaktadır¹².

Son yıllarda tümör immün (bağışıklık) mikroçevresi ve TIL (tümör infiltrate lenfosit) yoğunluğunun prognostik önemi konusunda çalışmalar artmıştır. TIL yoğunluğunun prognoz üzerine etkisi konusundaki çalışmalar özellikle parotis tümörleri için heterojendir.

Çalışmamızdaki amaç peritümöral ve stromal TIL yoğunluğunun tümörün klinikopatolojik prognostik faktörlerle ilişkisini ve hasta sağkalımına etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PAROTİS BEZİNİN GELİŞİMİ

Parotis bezi, majör tükürük bezleri arasında yer alan ve çift olarak bulunan bir salgı bezidir. Ektoderm kökenli olan parotis bezinin aksine, diğer majör tükürük bezleri olan submandibuler ve sublingual bezler hem ektoderm hem de endoderm kaynaklıdır. Majör tükürük bezleri arasında ilk gelişen bez, intrauterin dönemde 6-8. haftalarda oluşmaya başlayan parotis bezidir. Bununla birlikte, sublingual bez gelişim sürecinde en son olgunlaşan yapı olarak öne çıkar. Parotis bezi, submandibuler ve sublingual bezlere kıyasla daha erken oluşmasına rağmen, bu bezlerden daha geç bir dönemde kapsülle çevrelenir. Bu gecikme sırasında mezoderm kökenli lenf nodlarının gelişmesi, parotis bezinde intraparotid lenf nodlarının varlığına yol açar¹³.

Parotis bezinin gelişimi, oral mukozayı kaplayan epitel hücrelerinin çoğalmasıyla başlar. Bu hücreler, alttaki mezenkimal dokuya doğru ilerleyerek bez taslağı (primordium) adı verilen yapıyı oluşturur. Bez taslağı, zamanla ana kanal yapısına dönüşürken, terminal kanallar genişleyerek sekretuar asiniler meydana getirir. Çevredeki mezenkimal doku ise bez yapısını lobüllere ayırır ve çevresini sararak bir kapsül oluşturur. Parotis bezi gelişimi, üç temel evreden oluşur. İlk evrede, primordium oluşumu gerçekleşir. İkinci evrede, bezin ileri düzeyde diferansiyasyonu ile lobül ve kanal yapılarının şekillenmesi izlenir. Üçüncü evre ise sekizinci gebelik ayı itibarıyla başlar ve bu süreçte asiner hücreler ile ara kanallar daha belirgin hale gelir¹³.

2.2. PAROTİS BEZİNİN HİSTOLOJİK YAPISI

Tükürük bezleri, tübüloasiner ünitelerden oluşan ekzokrin bezlerdir. Bu üniteler, salgıyı üreten asinik hücrelerden ve salgıyı ağız boşluğuna taşıyan bir kanal sisteminden oluşur. Parotis bezi, genellikle seröz asinik hücreler ve bu hücrelerin kanallarını barındırır. Bu özellik, parotis bezinin saf seröz bir salgı üretmesini sağlar.

Asinik hücreler ile tübüler hücreler arasında yer alan mezenkimal doku (stroma), bezin yapısına destek sağlayan bir görev üstlenir. Stromal dokuda tükürük kanalları, kan damarları ve lenf damarları bulunur. Ayrıca bağ dokusu, parotis bezinde fibröz bir kapsül oluşturur. Kapsül, septalar yoluyla bezin içine doğru ilerler ve bez dokusunu loblar ve lobüllere ayırır¹⁴.

Bir tükürük bezindeki sekretuar ünite, asinik hücreler, miyoepitelyal hücreler, interkalar (birleştirici) kanallar, çizgili kanallar ve boşaltıcı kanallardan oluşur. Asinik hücreler, bezin sekresyonunu üretmekle sorumludur. Miyoepitelyal hücreler ise asinik hücrelerin çevresinde yer alır ve kasılma özellikleri sayesinde salgının boşaltıcı kanallara doğru ilerlemesini sağlar. Boşaltıcı kanallar birleşerek önce Stenon kanalı adı verilen yapıya dönüşür ve bu kanal, 2. molar diş hizasında oral kaviteye açılır. Stenon kanalı, yaklaşık 5 cm uzunluğunda ve 2-3 mm çapında olup, parotis bezinin salgısını ağız içine taşır¹⁵.

2.3. PAROTİS BEZİNİN FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Tükürük bezleri, sürekli olarak fonksiyon gösteren organlardır ve günde yaklaşık 1000-1500 ml tükürük salgırlar. Uyarılmadığında tükürüğün yaklaşık %65'i submandibuler bezler tarafından, %20'si parotis bezinden, %7-8'i sublingual bezlerden ve %10'dan az kısmı ise minör tükürük bezlerinden salgılanmaktadır. Tükürük bezleri uyarıldığında, parotis bezi tükürük salgısının yaklaşık üçte ikisini üretirken, minör bezler toplam salgının %7-8'ini sağlar. Parotis bezinin salgısı seröz nitelikte olup, viskozitesi diğer bezlere göre daha düşüktür. Submandibuler bezin salgısı ise seromüköz olup, %2-6 arasında katı maddeler içermektedir. Stimüle edilmemiş tükürük bezlerinde salgı hızı dakikada 0.1 ml civarındayken, uyarıldığında bu hız minimum 0.2 ml/dakika olarak artmaktadır. Tükürüğün organik maddeleri arasında amilaz, musin, glikoproteinler ve mukopolisakkaritler yer alırken, enzimler olarak amilaz, lizozim ve maltaz da tükürükte bulunur¹⁶.

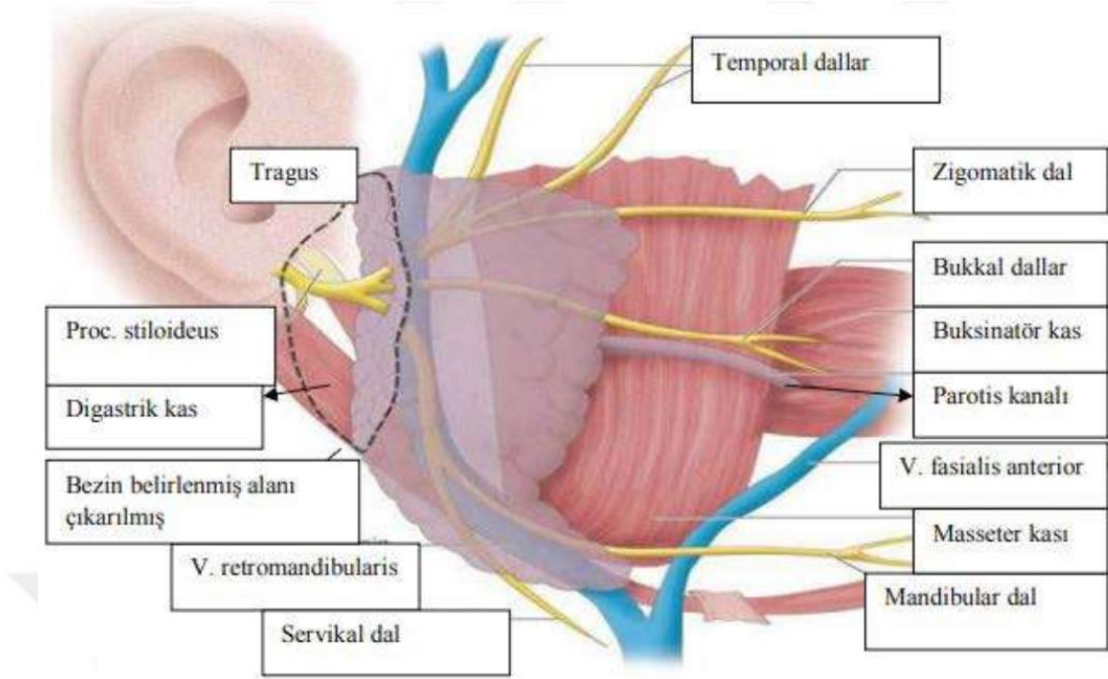
Tükürükte bulunan amilaz, karbonhidratların sindiriminde önemli bir rol oynar. Ayrıca, dilin posterior kısmındaki von Ebner bezlerinden salgılanan lipaz, trigliseritlerin parçalanmasına yardımcı olur. Yağlı bir diyetin fazla tüketilmesi

durumunda, pankreatik lipaz ile birlikte tükürük salgısının miktarında artış gözlemlenir. Ağızdaki gıdaların tatlarının algılanabilmesi için bu gıdaların suda çözünmüş halde olması gereklidir. Tükürük, yiyeceklerin çözünmesine yardımcı olurken, tat cisimciklerine bu çözünen maddeleri taşır. Bunun yanı sıra, dildeki tat cisimcikleri tükürükle temizlenir ve bu temizlik, yeni tat uyaranlarına duyarlılık sağlar¹⁷.

Tükürük, mikroorganizmaların çoğalmasını engelleyen ve mukozayı enfeksiyonlara karşı koruyan çeşitli maddeler içerir. Bu maddelerden biri, asiner hücrelerden salgılanan peroksidazdır; peroksidaz, bakteriyel proteinlerdeki tirozini parçalayarak etkili olur. Diğer bir antibakteriyel bileşik ise duktal sistemden salgılanan iyodittir. Tükürükteki bir başka antibakteriyel protein, lizozimdir. Lizozim, bakteriyel hücre membranındaki polisakkaritleri hidrolize ederek bakterilere karşı etki gösterir. Ayrıca tükürükte bulunan immunglobulinler de önemli bir savunma elemanıdır. Bezlerin stromasında bulunan bağ dokusundaki plazma hücrelerinden salgılanan IgA, mukozanın dış yüzeylerini mikroorganizmalara karşı koruyarak önemli bir savunma sağlar. Tükürükte IgG ve IgM de bulunmakla birlikte, IgA vücut savunmasında diğer immunglobulinlerden daha kritik bir rol oynar¹⁷.

2.4. PAROTİS BEZİNİN ANATOMİK YAPISI

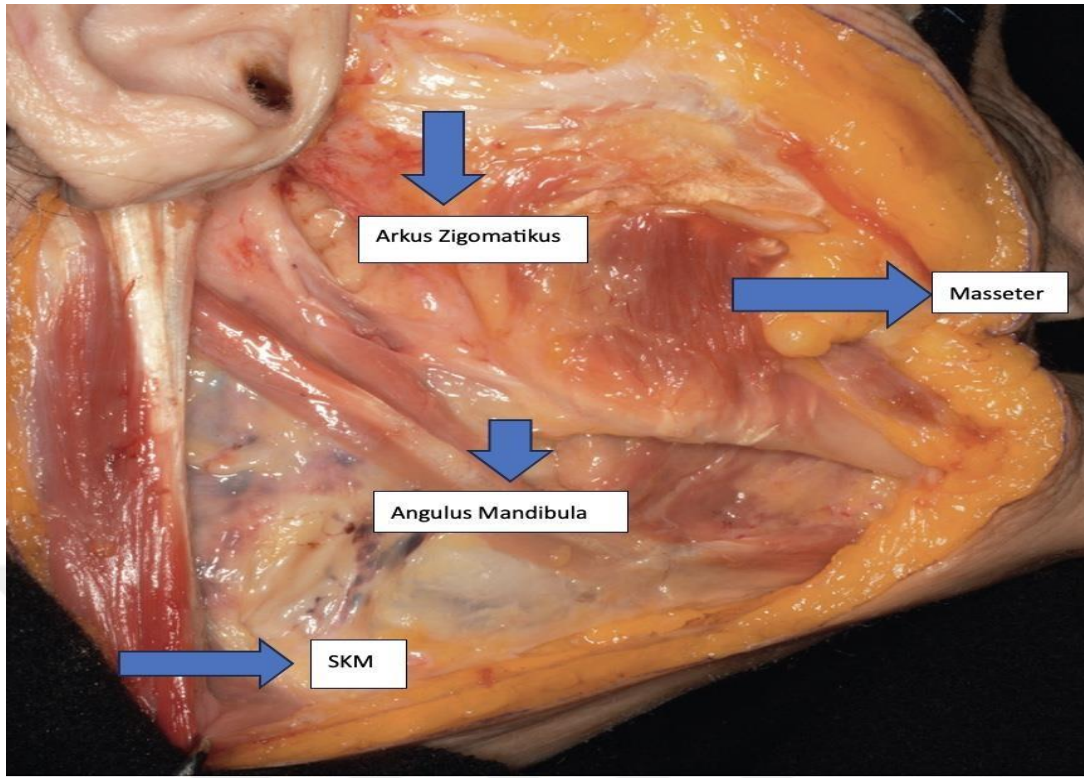
Parotis, en büyük tükürük bezi olup, ortalama 20-25 gram arasında bir ağırlığa sahiptir. Ramus mandibula, meatus akustikus eksternus ve sternokleidomastoid (SKM) kasları arasında yer alan bez, ters piramit şeklinde bir yapıdadır. Uzunluğu yaklaşık olarak anteroposteriorda 4-5 cm, kraniokaudalde ise 6-7 cm civarındadır. Lobüle yapıda olan parotis, sarımsı bir renge sahiptir ve parankimine sıkıca bağlı bir kapsül ile çevrilidir. Parotis bezinin yaklaşık 3 cm uzunluğunda ve 3 mm genişliğinde bir Stenon kanalı bulunur (Şekil 2.1). Bu kanal, seröz özellikteki tükürüğün ağız boşluğuna akışını sağlayarak oral kaviteye açılır. Zigomatik arkın yaklaşık 2 cm inferiorunda paralel olarak devam eden kanal, parotis bezini terk ettikten sonra masseter kasının içinden geçer, bukkal yağ pedini ve buksinatör kasını deldikten sonra, üst ikinci molar diş hizasında bir papilla aracılığıyla ağız içine ulaşır¹⁸.



Şekil 2.1. Stenon Kanalı (Uzun Siyah Ok ile işaretli alan)¹⁹

Parotis bezinin cerrahi sınırlarını oluşturan yapılar (Şekil 2.2)

1. **Süperior (Üst):** Zigomatik arkus
2. **İnferior (Alt):** Angulus mandibula ile mastoid tip arasına çizilen hayali çizgi
3. **Anterior (Ön):** Masseter Kası
4. **Posterior (Arka):** Sternokleidomastoid kas (SKM), Tragal kartilaj
5. **Medial:** Parafarengial bölge-Prestiloid bölümü (internal karotis arter ve internal juguler vene komşu)



Şekil 2.2. Parotis bezinin sınırlarını oluşturan yapılar

(Komşulukların net seçilebilmesi için parotis bezi kaldırıldıktan sonraki görünüm) (Witt, Robert L ; Surgery of the Salivary Glands; Salivary Gland Anatomy)¹⁸

Parotis bezi, yüzeysel ve derin loblardan oluşan bir yapıdır. Bu iki lob, fasiyal sinirin aracılığıyla sagittal planda bölünmüş, medialindeki ve lateralindeki dokuları temsil eder. Tükürük bezi dokusunun yaklaşık %20'si fasiyal sinir derininde, %80'i ise fasiyal sinir yüzeyselinde yer alır. Yüzeysel lob, parotis bezindeki tükürük salgısının yaklaşık %90'ını üretir. Parotis bezinin embriyolojik gelişimi sırasında, epitel hücrelerinin migrasyonu sırasında bazı anomaliler oluşabilir. Bunlardan biri, aksesuar parotis dokusudur ve bu durum sağlıklı bireylerin yaklaşık %20'sinde görülür (Şekil 2.3). Aksesuar parotis dokusu çoğunlukla masseter kasının üzerinde, Stenon kanalına komşu bir bölgede yer alır. Bu dokunun sekresyonlarını oral kaviteye taşıyan, Stenon kanalına paralel ve superior yerleşimli aberran bir kanal da genellikle bulunur²⁰.



Şekil 2.3. Aksesuar Parotis Dokusu (Resimde kırmızı ok ile işaretli yumuşak doku)²¹

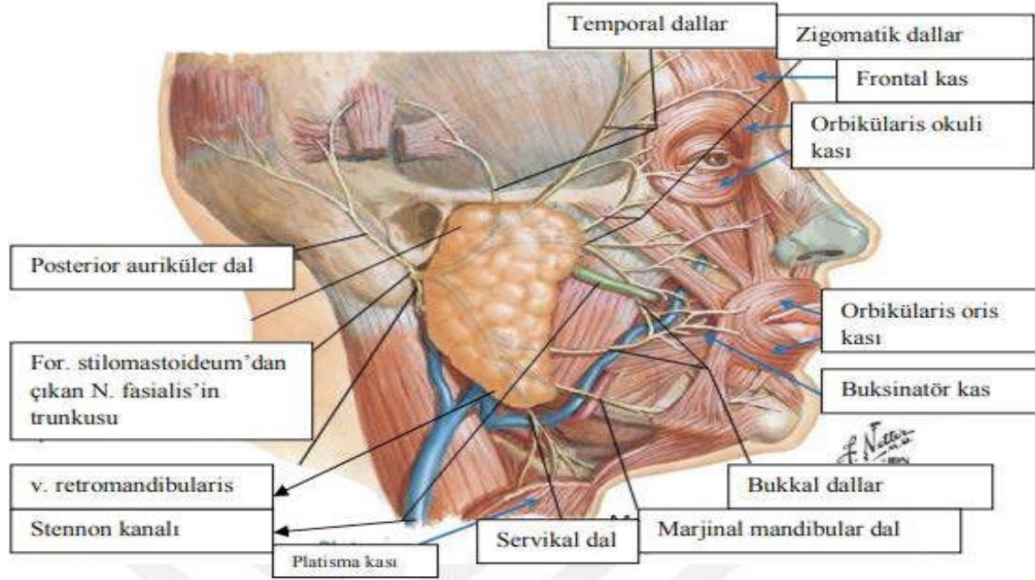
2.5. PAROTİS BEZİNİN KANLANMASI VE İNNERVASYONU

Parotis bezinin kanlanması, eksternal karotis arterin dalları olan posterior aurikular arter ve süperfisyal temporal arter tarafından sağlanır. Venöz drenajı ise süperfisyal temporal ven ile maksiller venin birleşerek oluşturduğu retromandibular ven aracılığıyla gerçekleşir¹⁸. Parotis bezi, hem sensöriyel hem de otonomik sinirsel innervasyona sahiptir. Sensöriyel innervasyon, aurikulotemporal sinir ve auriküler magnus siniri tarafından sağlanır. Parotis bezine parasempatik innervasyon ise karmaşık bir yol izler. Bu yol, glossofaringeal sinir (kranial sinir IX) ile başlar, ardından bu sinir otik gangliyon ile sinaps yapar. Sonrasında, aurikulotemporal sinir, otik gangliyondan parasempatik lifleri alarak parotis bezine taşır. Parasempatik uyarılar, tükürük üretiminde artışa yol açar. Sempatik innervasyon ise süperior servikal gangliyondan kaynaklanır. Bu gangliyondan çıkan lifler, eksternal karotis arter boyunca ilerleyerek parotis bezine ulaşır. Sempatik sinir sisteminin artan aktivitesi ise, vazokonstriksiyon yoluyla tükürük salgısını inhibe eder¹⁸.

2.5.1. Cerrahi Açıdan Önemli Anatomik Yapılar

2.5.1.1. Fasiyal sinir (7. Kranial sinir)

Parotis bezi içinde seyreden fasiyal sinir, parotis bezi cerrahisi sırasında dikkate alınması gereken en önemli anatomik yapıdır. Fasiyal sinir, kafa tabanındaki stilomastoid foramenden çıkar. Bu foramenden çıktıktan sonra sırasıyla stilohyoid kasa, postauriküler kasa ve digastrik kasın arka karnına motor dal verir. Ardından, fasiyal sinir laterale yönelerek parotis bezinin arka sınırından geçerek beze girer. Fasiyal sinirin ekstraparotidal segmenti olarak bilinen bu yapı, fasiyal sinirin ana trunkusunu oluşturur. Sinir foramenden çıktıktan sonra yaklaşık 1-3 cm ilerleyerek pes anserinus (kaz ayağı) adı verilen yapıyı oluşturur. Pes anserinus'un üst kısmı temporozigomatik dal tarafından, alt kısmı ise servikofasiyal dal tarafından oluşturulur. Bu iki ana dal, daha sonra 5 terminal dala ayrılır (Şekil 2.4). Bunlar, temporal (frontal) dal, zigomatik (orbital) dal, bukkal dal, marjinal mandibuler dal, servikal daldır.



Şekil 2.4. Fasiyal Sinirin Dallarının şematik görünümü²²

Fasiyal sinirin temporozigomatik bölümü temporal, zigomatik ve bukkal dallardan oluşurken; servikofasiyal bölümü ise marjinal mandibuler ve servikal dalları içerir. Temporal, zigomatik ve bukkal dallar arasında genellikle bağlantılar

bulunur. Temporal dal; procerus, corrugator, frontal ve orbikularis okuli kaslarının motor inervasyonunu sağlar. Bu dal, parotis bezini zigomatik arkın hemen altından terk eder. Fasiyal sinirin bu dalının seyri, Pitanguy hattı olarak bilinen bir hat boyunca devam eder; bu hat, tragusun yaklaşık 0,5 cm altındaki nokta ile kaş lateralinin 1,5 cm üstündeki noktalar arasından çizilen hattır.

Marjinal mandibuler sinir, depressor anguli oris kasını inerve eder. Masseter kasının ön kısmında bulunan fasiyal arter ve ven, mandibuler kemiğin üzerinden geçer ve marjinal mandibuler sinir bu vasküler pedikülün üzerinde seyreder. Submandibuler bez cerrahisi veya level 1B boyun diseksiyonu sırasında bu dal zarar görebilir. Künt diseksiyon sırasında, Hayes–Martin manevrası kullanılarak fasiyal ven bağlandıktan sonra süperiora doğru ekarte edilirse, fasya içinde kalan sinir güvenli bir şekilde korunmuş olur. Eğer marjinal mandibular sinir hasar görürse, hasta ağız köşesini aşağı doğru çekemez. Kadavra çalışmaları, marjinal mandibuler sinirin %80 oranında mandibula inferior sınırının üstünde, %20 oranında ise altında olduğunu göstermiştir. Fasiyal sinirin zigomatik dalı, zigomatik ark periostu üzerinde seyreder ve zigomatik, orbital ile infraorbital kasları inerve eder. Bukkal dal, zigomatik arkın yaklaşık 2 cm inferiorunda Stenon kanalına paralel olarak ilerler ve burun, üst dudak ve buksinatör kasını innerve eder. Dallar arasında en sağlam olanı zigomatik dal iken, en hassas olanı marjinal mandibuler dalıdır. Hasar sonrası marjinal mandibuler sinirin iyileşmesi uzun zaman alır çünkü bu sinir, diğer dallarla daha az anastomoz yapar¹.

Fasiyal sinir bulunması için landmarklar (tanımlayıcı noktalar):

Fasiyal sinir ile ilgili cerrahi komplikasyonları en aza indirmek amacıyla siniri tanımlamak için bazı referans noktalar kullanılmaktadır:

1. Timpanomastoid sütür: Fasiyal sinir, foramen stilomastoideumdan çıktıktan sonra timpanomastoid sütürünün yaklaşık 6-8 mm medialinden seyreder.

2. Digastrik kasın posterior karnı: Digastrik kasın posterior karnı, fasiyal sinirin yaklaşık 1 cm kadar inferiorunda yer alır.

3. Tragal Pointer (İşaret Edici): Tragal kıkırdağın bitiş noktasına denk gelen bu referans noktası, fasiyal sinirin ana trunkusunu işaret eder. Ana trunkusa, 8 mm inferomedialinden ulaşılır.

4. Stiloid proses: Fasiyal sinirin ana trunkusu, stiloid prosesin tabanının posterolateral kısmında bulunur.

Fasiyal sinirin ana trunkusu, eğer yeri tespit edilemiyorsa, terminal dalları retrograd olarak takip edilerek bulunabilir. Mastoid kemik çevresinde yapılan bir turlama ile fasiyal sinirin mastoid segmentine ulaşılabilir ve bu noktadan sonra distale doğru diğer dallar aranarak sinirin tamamı saptanabilir²³.

2.5.1.2. N. Aurikularis Magnus

Pleksus servikalisin bir dalı olan bu yapı, C2-C4 spinal sinirlerinden köken alır. Erb noktası olarak bilinen bölgeden çıkarak anterosuperior yönünde ilerlerken, parotis bezinin inferior sınırında anterior ve posterior olmak üzere iki dala ayrılır. (Erb noktası, baş ve boyun cerrahisinde sternokleidomastoid kasının arka sınırına ve klavikulanın yaklaşık 2-3 cm üzerindeki noktaya denk gelir; bu noktadan servikal pleksusun dört yüzeysel dalı çıkar)²⁴. Her iki dal da duyuşal fonksiyon gösterir. Anterior dal, parotis bezi üzerinde SMAS (Yüzeysel Muskuloaponevrotik Sistem) altı planda ilerler ve parotis cerrahisi sırasında çoğunlukla sakrifiye edilir. Bununla birlikte, posterior dal cerrahi sırasında korunabilir.

2.5.1.3. N. Aurikulotemporalis

Nervus Trigemini'nin mandibuler (V3) dalının bir dalı olan N. Aurikulotemporalis, parotis bezinin parasempatik ve duyuşal innervasyonu sağlar. Duyuşal innervasyon, kulak kepçesinin üst yarısı ve temporomandibuler eklem bölgesindeki cildi kapsar. Bu sinirin, parotis cerrahisi veya travma sonrası hasarı klinik açıdan önemli sonuçlar doğurabilir. Sinirin kesilmesi durumunda, içerdiği parasempatik lifler eğer rezidü parotis dokusu içinde reinnervasyona uğrarsa, Frey sendromu (Aurikulotemporal sendrom) gelişebilir. Klinik olarak, yemek yeme

sırasında parotis bezindeki ter bezlerinin anormal şekilde uyarılması sonucu, yüz cildinde terleme ve kızarıklık gözlemlenir. Bu sendrom, yemek yeme eylemi sırasında ortaya çıktığı için "Gustatuar sendrom" olarak da bilinir²⁰.

2.5.1.4. Parotis bezi etrafında bulunan arter ve venler

Eksternal karotis arter, digastrik posterior ve stilohyoid kaslarının derininde, yukarı doğru seyrederken parotis bezinin derin lobu ile komşuluk gösteren bir kompartmanda yer alır. Bu bölgeden çıkan ilk dal, postaurikular arterdir. A. Karotis Eksternanın bu dalı, fasiyal sinirin derininde ve posteriorunda bulunur. A. Karotis Eksterna, stilomandibuler ligamanın arkasında yukarı doğru ilerler ve mandibula ramusu ile arasındaki bölgeden iki ana dala ayrılır. Bu dallardan biri, a. maksillaris interna olup, sfenomandibuler ligament ile mandibula ramusu arasından öne doğru ilerler. Diğer dal ise a. temporalis superficialis olup, mandibula boynu hizasında çıkarak yukarı doğru ilerler ve bu seyri sırasında parotis bezine birkaç dal verir.

V. temporalis süperfisyalis ise zigoma arkının üzerinde oluşur. İnferiora doğru yönelerek beze girer ve v. maksillaris ile birleşerek v. retromandibularisi (V. Fasiyalis Posterior) oluşturur. Retromandibular ven mandibula ramusunun dorsal kenarı boyunca seyreder. Anterior ve posterior dallara ayrılır. Anterior dal anteriora doğru ilerler ve v. fasiyalis anterior ile birleşerek ana fasiyal veni oluşturur. Posterior dal ise v. postaurikularis ile birleşir ve v. jugularis eksternayı oluşturur²⁴.

2.5.1.5. Parotis bezi lenf nodları

Parotis bezi, lenfatik sistem açısından oldukça zengindir. Lenf nodları, embriyolojik olarak bezden önce geliştiği için parotis bezi, daha önce oluşan lenf damarları ve lenf nodlarını da kapsar. Parotis bölgesindeki lenf nodları, paraglandüler ve intraglandüler olmak üzere iki ana gruba ayrılır ve toplamda yaklaşık 20-30 lenf nodu içerir.

Paraglandüler lenf nodlarının ana grubunu pretragal ve supratragal bölgelerdeki nodlar oluşturur ve bu nodlar, intraglandüler nodlara göre sayıca daha

fazladır. Bu nodlar esas olarak temporal bölgeyi, skalp ve aurikula bölgelerini drene eder. İntraglandüler nodlar ise posterior nazofarenks, yumuşak damak ve kulağı drene etmektedir. Her iki grup lenfatik, baş ve boyun bölgesindeki cilt ve mukoza kökenli tümörlerin invazyonundan veya metastazından etkilenebilir. Ekstranodal yayılım durumunda, parotis bezi de etkilenebilir.

Parotis bezinin intraglandüler lenf nodları bulunması nedeniyle, baş ve boyun bölgesindeki metastazlardan etkilenme olasılığı daha yüksektir. Buna karşılık, submandibüler ve sublingual bezlerde intraglandüler lenf nodu bulunmadığından, bu bölgelerde metastaz görülme olasılığı daha düşüktür²⁰.

2.6. PAROTİS BEZİNİN NEOPLASTİK OLMAYAN HASTALIKLARI

2.6.1. Siyalolitiyazis (Tükürük Bezi Taşı)

Tükürük bezi hastalıkları arasında en sık karşılaşılan patoloji tükürük bezi taşıdır. Taşlar en çok submandibüler bezde (%80) görülürken, parotis bezinde %10 oranında ve diğer tükürük bezlerinde daha nadir izlenmektedir. Submandibüler bezde taş oluşumunun daha sık olmasının nedeni, kanalın daha uzun olması, salgının daha visköz yapıda olması ve kalsiyum fosfat oranının daha yüksek olmasıdır. Duktuslardaki obstrüksiyon, tükürük salgısının stazına yol açarak bakteriyel enfeksiyonlara ve akut ya da kronik sialoadenite neden olabilir. Tanı için USG, BT ve MRG yöntemleri kullanılabilir. USG, %90'a varan doğruluk oranı ile tanı koymada etkilidir. BT, taşın tespiti konusunda başarılı iken, MRG yüksek yumuşak doku çözünürlük kapasitesi ile diğer bez patolojilerini de değerlendirebilmesi açısından ön plandadır²⁵.

2.6.2. Akut Süpüratif Parotit

Tükürük bezi duktusunda tıkanıklık ve tükürük salgısında staz, asendan bakteriyel enfeksiyonlara yol açarak akut sialoadenite neden olabilir. Parotis bezinde, diğer tükürük bezlerine kıyasla daha sık görülmesinin nedeni, salgının daha seröz olması ve antibakteriyel özelliğinin daha zayıf olmasıdır²⁶. Risk faktörleri arasında

ileri yaş, kötü ağız hijyeni ve yetersiz hidrasyon yer almaktadır. Olgular genellikle parotis bölgesinde ağrı, şişlik ve ısı artışı şikayetleriyle başvururlar. Fizik muayenede Stenon kanalının ağzında pürülan akıntı izlenebilir. En sık görülen bakteriyel etken, Staphylococcus aureus olmakla birlikte, anaerobik bakteriler veya polimikrobiyal etkenler de bu enfeksiyona neden olabilir. Tedavi; lokal masaj, bol hidrasyon ve uygun antibiyotik kullanımı ile gerçekleştirilir²⁶.

Viral parotitte en sık kabakulak görülmektedir. Vakaların %85'i 15 yaş altı çocuklardır. Olguların %75'inde bilateral tutulum görülmektedir. Tedavisi hasta şikâyetlerine yönelik semptomatik tedavidir. EBV, CMV, İnfluenza A, Parainfluenza virüsü, Koksaki virüs ve HIV diğer viral etkenlerdir. Granümatöz hastalıklardan sarkoidoz, tüberküloz, Wegener hastalığı, kedi tırmığı hastalığı, aktinomikoz, tularemi ve toksoplazmozis de parotis bezinde görülebilen diğer hastalıklardır²⁶.

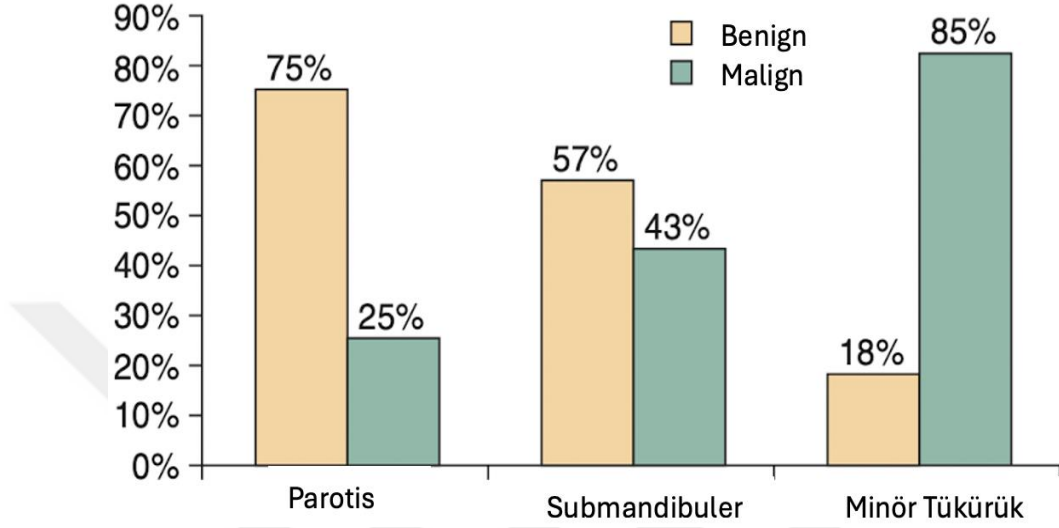
2.6.3. Benign Lenfoepitelyal Kist (Human Immunodeficiency Virus İlişkili Lenfoepitelyal Kist)

HIV ile ilişkili en yaygın tükürük bezi patolojisi olup, enfeksiyonun erken bir göstergesi olabilir. Genellikle kademeli bir şekilde ilerler ve ağrısızdır. Tipik olarak, multiple ve bilateral özellikler gösterir. Ayırıcı tanısında mukus retansiyon kistleri, parotis bezinin polikistik hastalığı, warthin tümörü (WT), pleomorfik adenom(PA), MEK, kistadenokarsinom, kist hidatik ve pnömoparotitis gibi birçok patoloji bulunur. Bu durumlar, teşhis ve tedavi süreçlerinde hekime zorluklar çıkarabilir²⁷.

2.7. PAROTİS BEZİNİN NEOPLASTİK HASTALIKLARI

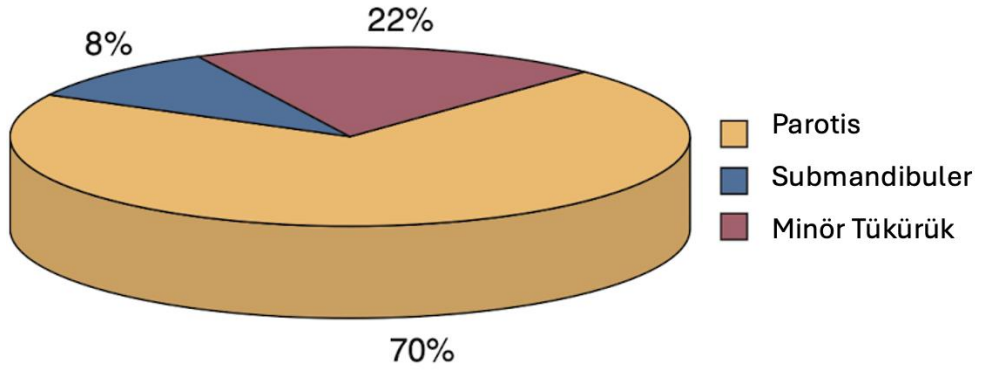
Tükürük bezlerinin neoplazmları nadir görülür ve baş ve boyun bölgesindeki tümörlerin yaklaşık %3'ünü oluşturur. Tükürük bezlerinin kanserleri, Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık olarak 100.000 kişi başına 3 vaka şeklinde bir insidansa sahiptir²⁸. Majör tükürük bezlerindeki neoplastik süreçlere yatkınlık sağlayan faktörler arasında düşük doz radyasyona maruz kalma öyküsü yer alır. Ayrıca, özellikle ahşap ve deri endüstrisinde kullanılan kimyasallara kronik maruziyet (özellikle adenokarsinomlar), minör tükürük bezlerinin kanser riskini

artırabilir. Malignite riski ve malign tümörlerin histopatolojik dağılımı, majör ve minör tükürük bezleri arasında farklılık göstermektedir. Parotis, submandibuler ve minör tükürük bezlerinde malignite insidansı sırasıyla %25, %43 ve %85'tir(Şekil 2.5)¹.



Şekil 2.5. Parotis, submandibuler gland ve minör tükürük bezlerinde malignite insidansları

(Cummings Otolaryngology, Head and Neck Surgery, 3-Volume Set, 7th Edition)²⁹



Şekil 2.6. Tükürük bezi tümörlerinin glandlar üzerinde dağılımı

(Cummings Otolaryngology, Head and Neck Surgery, 3-Volume Set, 7th Edition)²⁹

Tükürük bezlerindeki neoplazilerin genel dağılımı şu şekildedir: %70'i parotis bezinde, %8'i submandibuler bezde ve %22'si minör tükürük bezlerinde görülmektedir (Şekil 2.6). Erişkinlerde en sık tükürük bezi tümörü PA iken, çocuklarda en sık benign lezyon olarak hemanjiom izlenmektedir. PA'lar genellikle

asemptomatiktir ve yavaş bir büyüme gösterirler. Ancak, hızlı ve ani büyüme malign dönüşümün göstergesi olabilir³⁰.

İkinci sıklıkta görülen benign tükürük bezi neoplazmı Warthin Tümörü (WT) olup, genellikle parotis bezinin kuyruğunda yer alır. Sigara kullanımı ile WT'nin görülme sıklığı arasında korelasyon bulunmaktadır; sigara içenlerde WT, beş ile on kat daha fazla görülmektedir. WT'lerin yaşlı bireylerde ve erkeklerde daha sık görüldüğü, vakaların ise %10'unda her iki parotis bezinde de tümör olabileceği rapor edilmiştir²⁸.

Tükürük bezlerinde en sık rastlanan malign tümör, MEK'tir³⁰. MEK'ler genellikle parotis bezinde daha sık görülürken, adenoid kistik karsinomlar ise submandibuler ve minör tükürük bezlerinde daha yaygındır. Tükürük bezi neoplazmalarının biyolojik davranışını tahmin etmede histolojik farklılaşma önemli bir rol oynar. Düşük dereceli malign tümörler daha yavaş seyreder ve genellikle daha iyi bir prognoza sahiptir. Buna karşın, yüksek dereceli malign tümörler daha agresif bir seyir izler ve bu durum bölgesel ile uzak metastaz riskini artırarak kötü prognoza yol açar³⁰.

Adenoid kistik karsinom, submandibuler ve minör tükürük bezlerinde en sık görülen malign tümördür³⁰. Adenoid kistik karsinomlar, yüksek derecede nörotropizm gösteren ve perinöral yayılma eğiliminde olan malign tümörlerdir. Bu tümörler genellikle yavaş bir seyir izler ve uzak metastazlar gelişse dahi hastaların yaşam süreleri genellikle uzun olup on yıllarla ölçülmektedir. Rejyonel lenf nodu metastazları nadir görülürken, akciğer metastazı daha sık rastlanan bir durumdur³⁰. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tükürük bezi tümörlerini 2022'de sınıflamıştır (Tablo 2.1)³¹.

Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü Tükürük Bezi Tümörlerinin Sınıflaması (2022)³¹

Malign Tümörler	Benign Tümörler	Diğerleri
Adenoid kistik karsinom	Pleomorfik adenom	Tükürük bezine özgü mezenkimal tümörler: -Sialolipoma
Polimorf adenokarsinom	Miyoeptilyoma	Neoplastik olmayan epiteliyal lezyonlar: -Nodüler onkositik adenozis, -Lenfoepitelyal sialadenit
Bazal hücreli adenokarsinom	Bazal hücreli adenom	
İntraduktal karsinom	Warthin tümörü	
Sebaseöz adenokarsinom	Onkositoma	
Müsinöz adenokarsinom	Sebaseöz adenom	
Sklerozan mikrokistik adenokarsinom	Duktal papilloma	
Mikrosekretuar karsinom	Sialadenoma papilliferum	
Tükürük bezi karsinomu, NOS ve yeni ortaya çıkan tümörler	Kistadenom	
Epiteliyal-miyoepteliyal karsinom	Lenfadenom	
Miyoeptelyal karsinom	Kanaliküler adenom	
Skvamöz hücreli karsinom		
Tükürük kanalı karsinomu		
Karsinosarkom		
Lenfoepitelyal karsinom		
Sialoblastoma		
Sekretuar karsinom		
Mukoepidermoid karsinom		
Asinik hücreli karsinom		
Pleomorfik adenomdan köken alan karsinom (Carcinoma ex pleomorphic adenoma)		
Hyalinizan berrak hücreli karsinom		

2.8. PAROTİS BEZİNİN BENİGN TÜMÖRLERİ

2.8.1. Pleomorfik Adenom (Benign Mikst Tümör)

Pleomorfik adenom, tükürük bezlerinde en sık görülen benign tümör olup, tükürük bezi tümörlerinin %45-60'ını oluşturur³². PA, en sık 40-60 yaş arasındaki kadınlarda görülmektedir. Bilateral tutulum oranları oldukça düşüktür ve multisentrik tutulum ise çok nadir olup, bu oran %1'in altındadır³². PA, operasyon sonrası nüks ettiklerinde multisentrik olma eğilimindedir. Bu tümörler, epitel ve mezankimal dokuların birleşiminden oluşur ve genellikle parotis bezinde bulunur. PA'lar genellikle yavaş büyür ve nadiren kansere dönüşür, ancak rekürrens eğilimleri bulunmaktadır³². PA'ların çoğu, özellikle majör tükürük bezlerinde, değişken kalınlıkta bir kapsül ile çevrilidir. Bu tümörler, bireysel olarak veya aynı tümör içinde belirgin bir morfolojik çeşitlilik gösterir. Bu nedenle, donuk kesitlerde veya az miktarda ince iğne aspirasyonu materyalinde kesin tanı koymak zor olabilir. Nüks durumunda, ek cerrahi işlemler fasiyal sinirin güvenliğini sağlamak adına teknik olarak daha zorlayıcı olabilir³³.

Psödopod, ana tümör kapsülünün içinde veya temas halinde olup, ana tümör kitlesinden fibröz bir band ile ayrılmış hücrel bir tümör nodülüdür. Parotis bezinde görülme sıklığı ise %28-54 arasında değişmektedir³². Submandibüler pleomorfik adenomlarda ise bu oran PA'dan daha düşüktür ve %15,8'dir³². Satellit nodül, normal parotis dokusu veya yağ dokusu içinde bulunan ve ana tümör kitlesinden ayrılmış tümör nodülleridir. Bu nodüller, kendi kapsülüne sahip olup, ana tümörle herhangi bir bağlantısı yoktur ve bağımsız bir PA odaklarını temsil ederler. Parotis bezi içindeki insidans ise %13 ile %28 arasında değişmektedir³². Satellit nodülleri ve ana tümörler arasındaki maksimum mesafe 5 mm ile 8,5 mm arasında değişmektedir. Ayrıca, tümör boyutu ile satellitlerin varlığı arasında doğrudan bir korelasyon vardır. Yapılan çalışmalara göre, 2 cm'nin altındaki tümörler ile 4 cm'nin üzerindeki tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlemlenmiştir. Bu, daha büyük tümörlerin daha fazla satellit nodülüne sahip olma eğiliminde olduğunu göstermektedir³².

PA ile takip edilen hastalar, eğer opere edilmezlerse, özellikle rekürren tümörlerde malign transformasyon riski altındadır. Beş yıldan daha kısa süre takip edilen hastalarda malign transformasyon oranı %1,5 civarındayken, 15 yıl ve daha uzun süreli takiplerde bu oran %10'a kadar yükselmektedir. PA ile ilişkilendirilen malign neoplazm ise karsinoma ex pleomorfik adenom (KEPA) olarak adlandırılır. Bu tümörler genellikle yüksek derecelidir ve de novo (yeni oluşmuş) malign tümörlere benzer histolojik özellikler gösterirler.

2.8.2. Warthin Tümör (Papiller Kistadenoma Lenfomatozum)

Warthin tümörü, parotis bezinde görülen ikinci en sık benign tümördür. Genellikle 60-70 yaş arasındaki erkeklerde ve sigara içicilerinde daha sık görülmektedir. Vakaların yaklaşık %20'si multisentrik, %10'u ise bilateral olarak bildirilmiştir³⁴. Parotis bezinin derin lobunda oluşum oranı ise %4 civarındadır³⁵. WT genellikle angulus mandibula inferiorunda yavaş büyüyen, asemptomatik kitleler olarak başvururlar. Bu tümörlerin malign dönüşümü çok nadir olup, rapor edilen oran <%0,3'tür³⁴. WT makroskopik olarak genellikle pürüzsüz veya lobüle yüzeye sahip kapsüllü kitleler şeklinde görülür. WT, mitokondri açısından zengin onkosit hücreleri içerdiğinden, Teknesyum-99m sintigrafisi ile perteknetat tutarlar ve sıcak nodül olarak görünürler. MRG'de ise PA gibi, T1A görüntülerde hipointens, T2A görüntülerde ise hiperintens olarak izlenirler³⁵.

2.8.3. Bazal Hücreli Adenom

Bazal hücreli adenomlar nadir görülen ve tüm tükürük bezi neoplazmalarının %1 ile %3'ünü oluşturan tümörlerdir³⁶. Bazal hücreli adenomlar, genellikle altıncı ve yedinci dekadlarda görülen, en sık parotis bezi içinde yer alan nadir tümörlerdir. Bu tümörler geçmişte "monomorfik adenomlar" olarak sınıflandırılmıştır. Parotis bezi kaynaklı bazal hücreli adenomlar tipik olarak kapsüllüdür, ancak minör tükürük bezlerinden kaynaklananlarda kapsül bulunmayabilir. PA'lardan farklı olarak, bazal hücreli adenomlarda kondroid stromal bileşen bulunmaz³⁶.

2.8.4. Onkositom

Onkositomlar, tüm tükürük bez tümörlerinin %1'inden azını oluşturur³⁷. Onkositomlar, çoğunlukla parotis bezinde meydana gelir ve oksifilik hücrelerden oluşur. Bu hücreler mitokondri açısından zengin olup, sitoplazmalarında yoğun bir pigment birikimi bulunur. Onkositomlar, nadiren de olsa multisentrik olabilirler, yani birden fazla odakta aynı anda gelişebilirler. Ayrıca vakaların yaklaşık %7'sinde bilateral (iki taraflı) tümörler gözlemlenmektedir³⁷. Onkositomlar genellikle radyasyon öyküsü olan hastalarda daha sık görülür. Teknesyum-99m sintigrafisi ile bu tümörler, radyonüklid alımı yapar ve sialagoglarla hızlı bir wash-out süresi gösterir. Bu özellikleri, WT'ye benzerlik gösterse de, onkositomlarda WT'de tipik olarak görülen yaygın lenfoid komponent bulunmaz. Onkositomların cerrahi tedavisi genellikle eksizyonla yapılır ve prognoz genellikle iyidir, çünkü çoğunlukla benign özellikler gösterirler.

2.9. PAROTİS BEZİNİN MALİGN TÜMÖRLERİ

2.9.1. Mukoepidermoid Karsinom (MEK)

Mukoepidermoid karsinom (MEK), tükürük bezleri içinde en sık görülen malign tümör olup genellikle parotis bezinde görülür³⁸. Bunun yanı sıra, MEK küçük tükürük bezlerinden de kaynaklanabilir; bu bölgeler arasında sert damak, bukkal mukoza, dudaklar ve retromolar trigon yer alır. Daha nadir durumlarda, MEK intraosseöz olarak mandibula ve maksillada da oluşabilir. Intraosseöz MEK'ler, odontojenik kökenli kabul edilir ve genellikle daha az agresif bir klinik davranış sergilerler³⁹. Klinik olarak MEK'ler kadınlarda daha yaygındır ve ortalama olarak 45 yaşında ortaya çıkarlar. Ayrıca çocuklarda da görülebilirler³⁸. MEK için histolojik derecelendirme, tümörün klinik davranışı ve prognozu ile doğrudan ilişkilidir. Düşük dereceli lezyonlar, belirgin kistik bileşenlere sahip olup, az sayıda sitolojik atipi ve düşük mitotik aktivite gösteren iyi diferansiye muköz hücreler içerir. Yüksek dereceli lezyonlarda ise daha solid yapılar, baskın ara hücreler, sitolojik atipi, yüksek mitotik aktivite, nekroz ve infiltratif büyüme görülür³⁹. MEK, histolojik derecesi ve evrelemesinin yanı sıra, primer tümörün lokasyonu da klinik davranışı tahmin

etmede önemli bir rol oynar. Çeşitli çalışmalar, submandibuler bezdeki düşük dereceli MEK'lerin, parotis veya minör tükürük bezlerindeki benzer tümörlere göre daha sık nüks ettiğini ve metastaz yapma eğiliminde olduğunu göstermiştir. Bu, submandibuler bezdeki MEK'lerin prognozunun daha kötü olabileceğini ve cerrahi tedavi sırasında dikkate alınması gereken bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır⁴⁰.

2.9.2. Adenoid Kistik Karsinoma (AKK)

Adenoid kistik karsinom, tüm tükürük bezi malignitelerinin yaklaşık üçte birini oluşturur ve minör tükürük bezlerini etkileyen en yaygın malignitedir. En sık sert damakta gözlemlenir⁴¹. Adenoid kistik karsinom (AKK) vakalarının çoğu, yaşamın beşinci ve altıncı dekadlarında gelişir. Cinsiyetle ilgili belirgin bir eğilim bulunmamaktadır. Genellikle yavaş büyüyen bu tümörler, sinir invazyonu, nüks ve uzak metastazlarla karakterizedir. Hastalar, genellikle ağrı, parestezi veya kranial sinir felci ile birlikte yavaş büyüyen bir kitle ile başvururlar. Servikal lenf nodu metastazları nadir görülürken, uzak metastazlar hastaların %35-50'sinde gözlemlenmektedir. Metastazlar genellikle akciğerlerde görülür, ardından kemik ve karaciğer metastazları takip eder⁴². Adenoid kistik karsinom (AKK) çoğu tümörde bulunan ancak değişken oranlarda görülen üç fenotipik alt tip gösterir. Bunlar; kribriiform, tübüler ve solid morfolojik varyantlardır. Kribriiform patern, en yaygın ve en kolay tanınan alt tiptir. Tübüler patern, yapıların katmanlar halinde düzenlendiği ve kanal oluşturan hücrelerle karakterizedir; bu alt tip en iyi prognozu gösteren varyanttır. Solid patern ise, arada boşluk olmayan tümör hücrelerinin yoğun tabakalarını içerir ve en kötü prognozla ilişkilendirilir⁴³.

2.9.3. Asinik Hücreli Karsinom (AHK)

Asinik hücreli karsinom (AHK), genel olarak tükürük bezlerinde üçüncü en yaygın malignite iken, çocuklarda ise ikinci en yaygın tükürük bezi malignitesidir. Kadınlar, erkeklere kıyasla daha sık etkilenir. AHK'nin ortalama tanı konma yaşı 44'tür. Ayrıca, vakaların yaklaşık %3'ünde bilateral lezyonlar gözlemlenebilir⁴⁴. AHK, seröz asiner hücrelerden türemiş olduğu için, vakaların %80'inden fazlası parotis bezinde görülür. Ayrıca, submandibuler bez ve minör tükürük bezlerinde de

nadiren rastlanabilir. Ancak, sublingual bezlerde çoğunlukla musinöz asiniler bulunduğundan, AHK'nın bu lokasyonda çok nadir olarak görüldüğü bilinmektedir⁴⁴. AHK'da mikroskopik olarak dört ana alt tip tanımlanmıştır: solid, mikrokistik, papillokistik ve folliküler. Bu alt tipler, tümörün histolojik yapısına göre farklılık gösterir ve klinik prognoz üzerinde etkili olabilir. Solid alt tip, sıkı hücreli yapı ile karakterizedir, mikrokistik tip ise sıvı dolu küçük kistler içerir. Papillokistik tip, tümör içerisinde papillalar oluştururken, folliküler tip ise foliküler yapıların gelişimi ile karakterizedir⁴⁵. AHK genellikle düşük dereceli ve yavaş seyirli karsinomlar olarak kabul edilir. Bununla birlikte, bazı vakalarda agresif bir seyir de gözlemlenebilir, bu da tümörün histolojik derecesi ve alt tipine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

2.9.4. Karsinoma Eks Pleomorfik Adenoma, KEPA

Karsinoma eks pleomorfik adenom (KEPA), PA'dan türemiş primer veya nüks eden malign bir tümör olarak tanımlanır ve tüm malign tükürük bezi tümörlerinin yaklaşık %12'sini oluşturur⁴⁶. PA'nın KEPA'ya dönüşümü, literatürde %1,5 ile %13,8 arasında bildirilmiştir. Malign dönüşüm, genellikle uzun süreli PA hastalarında görülür ve bu dönüşüm süreci nadir olmakla birlikte kötü prognozla ilişkilidir. PA'nın malign dönüşüm riski, tanı konulduktan sonraki ilk 5 yıl içinde %1,5 civarındayken, bu oran 15 yıl sonra yaklaşık %10'a çıkmaktadır. Bu nedenle, uzun süreli takip ve dikkatli izleme, PA'lı hastalar için önemlidir⁴⁶. KEPA, PA ile benzer şekilde asemptomatik bir kitle olarak ortaya çıkabilir. Ancak, bilinen bir PA vakasında hızlı büyüme, yeni başlangıçlı ağrı, yüz felci, cilt ülserasyonu, fiksasyon veya lenfadenopati gibi semptomların gelişmesi malign dönüşümün bir göstergesi olabilir. KEPA, genellikle daha önce PA cerrahisi geçiren hastalarda görülür ve genellikle altıncı ve yedinci dekalarda ortaya çıkar. Bu, PA'nın ortalama başlangıç yaşından belirgin şekilde daha geç bir yaş aralığıdır⁴⁷. KEPA'nın prognozu evre, histolojik derece ve invazyon derecesine bağlı olarak değişir. Minimal invaziv tümörlere sahip hastalar genellikle iyi prognoz gösterirken, invaziv tümörlere sahip hastaların prognozu daha kötüdür. Bu hastaların %60-70'inde uzak metastazlar bildirilmiştir⁴⁷. KEPA, hem benign PA bileşenlerini hem de malign bileşenleri içerir. Malign bileşenler, farklı karsinom alt tiplerini gösterebilir. Bu alt tipler arasında

genellikle MEK, adenoid kistik karsinom ve AHK bulunabilir. KEPA'nın histopatolojik özellikleri, bu tümörlerin tanısında ve prognozunun değerlendirilmesinde önemli rol oynar. Malign bileşenin varlığı, tümörün klinik seyrini ve tedavi seçeneklerini doğrudan etkiler.

2.9.5. Karsinosarkom

Karsinosarkom belirgin karsinomatöz ve sarkomatöz bileşenlerden oluşan nadir görülen malign bir neoplazmdır. Bu tümörler, tüm tükürük bezi malignitelerinin yaklaşık %1'ini oluşturur ve genellikle 58 yaş civarında tanı alır^{48,49}. Vakaların yaklaşık üçte ikisi parotis bezinde, %15'i submandibuler bezde ve %15'i damakta ortaya çıkar^{50,51}.

Klinik olarak, bu tümörlerin ayırt edici özellikleri genellikle belirgin değildir. Kitle, sınırlı ya da belirsiz kenarlı olabilir ve makroskopik olarak genellikle sert, ten rengi-beyaz bir lezyon şeklinde görülür. Ayrıca, hemoraji, nekroz, sertleşme veya kalsifikasyon gibi bulgular da eşlik edebilir. Mikroskopik olarak, tümörlerde karsinoma ve sarkoma bileşenlerinin iç içe geçtiği bir yapı görülür; bu bileşenlerin oranı vakalar arasında önemli ölçüde değişiklik gösterebilir. Karsinomatöz bileşen genellikle yüksek dereceli tükürük kanalı karsinomu, farklılaşmamış karsinom veya adenokarsinom (spesifik olmayan tip) özelliklerini taşıırken⁵⁰; sarkomatöz bileşen genellikle iğsi hücreli sarkomdur. Bununla birlikte, kondrosarkom, osteosarkom, fibrosarkom, leiomyosarkom⁵² ve nadiren liposarkom⁵³ gibi farklı sarkomatöz alt tipler de görülebilir.

Tedavi genellikle RT (radyoterapi) ile birlikte geniş lokal eksizyonu içermektedir. Bu tümörler oldukça agresif seyir göstermekte olup, hastaların yaklaşık üçte ikisi lokal nüks veya sıklıkla akciğer, kemik ya da merkezi sinir sistemine metastaz nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Literatürde, bu ölümlerin genellikle tanıdan sonraki ilk 30 ay içinde gerçekleştiği belirtilmektedir⁵⁰.

2.9.6. Tükürük Kanalı Karsinomu (Salivary Duct Karsinom)

Tükürük kanalı karsinomu, nispeten yakın zamanda tanımlanmış ve genel tükürük bezi adenokarsinomlarından ayrılmış agresif bir primer malignitedir⁵⁴. Histolojik olarak yüksek dereceli meme duktal karsinomuna benzer özellikler gösterir^{54,55}. Tükürük bezi kanserlerinin %10'undan azını oluşturur ve erkek predominansı olan (E/K oranı 4:1) bir tümördür^{56,57}. Vakaların %70-90'ı parotis bezinde, kalan kısmı ise submandibuler bez ve oral minör tükürük bezlerinde ortaya çıkar. Genellikle kötü sınırlı, solid ve beyaz renkte olan bu tümörler, hemoraji, nekroz ve zaman zaman kistik alanlar içerebilir. Çevre dokulara belirgin infiltrasyon sıklıkla gözlemlenir. Klinik olarak hastalar, hızla büyüyen parotis kitlesi, yüz siniri felci ve bazen cilt ülserasyonu gibi semptomlarla başvurabilir^{56,58}.

Histolojik olarak, tükürük kanalı karsinomu genellikle geniş bir duktal karsinoma in situ (DCIS) bileşeni içerir ve bu bileşen kribriform bir desen ile karakterizedir. Merkezi komedo tipi nekroz sıklıkla görülür. İnvaziv bileşen, küçük hücre kümeleri, kordlar ya da bol pembe sitoplazmalı, belirgin nükleollere sahip büyük hücrelerden oluşur. Tümörün belirgin stromal desmoplazi, hızlı mitotik aktivite, vasküler ve PNI gibi agresif özellikler gösterdiği bilinmektedir⁵⁸. İmmünohistokimyasal olarak, tükürük kanalı karsinomu sıklıkla sitokeratinler, karsinoembriyonik antijen (CEA) ve androjen reseptörleri (AR) açısından pozitifdir. Bazı vakalarda ERBB2 (Her2/neu) pozitifliği gözlemlenir ve bu durum in situ hibridizasyon (ISH) ile doğrulanabilir. Bununla birlikte, östrojen ve progesteron reseptörleri genellikle negatiftir.

Tükürük kanalı karsinomu, tanım gereği yüksek dereceli ve oldukça agresif bir tümördür. Tedavisinde genellikle geniş lokal eksizyon, boyun diseksiyonu ve postoperatif RT uygulanır. ERBB2 pozitif hastalarda trastuzumab tedavisi umut vaat etmekle birlikte, etkinliği destekleyen yeterli prospektif veri bulunmamaktadır⁵⁵. Prognoz açısından, tükürük kanalı karsinomlu hastalarının %30-40'ında lokal nüks, %50-75'inde ise uzak metastazlar gelişir⁵⁸. Uzak metastazlar genellikle akciğer ve kemik gibi bölgelere yayılır ve tanıdan sonraki dört yıl içinde hastaların büyük bir

kısmı hastalık nedeniyle yaşamını yitirir. Bu nedenle, erken tanı ve agresif tedavi, hastalık seyrini değiştirebilmek için kritik öneme sahiptir.

2.10. TÜKRÜK BEZİ TÜMÖRLERİNİN EVRELENDİRİLMESİ

Tükürük bezi tümörlerinin evrelendirilmesi, Amerikan Kanser Komitesinin (AJCC) hazırladığı TNM evrelendirme sistemine dayanır. Bu sistemin 8. Baskısı, 2017 yılında güncellenmiştir. Güncellenmiş sistemde, ekstraparankimal yayılım (ENE) olduğu durumlarda, tümörün klinik nodal evresi, N3b evresine çıkmaktadır.

2.10.1. Majör Tükürük Bezi Malignitelerinin AJCC TNM Sınıflandırması (8. Baskı)

Tablo 2.2. Tükürük Bezi Tümörlerinde Patolojik TNM Evrelendirme

Kategori	Evre	Tanım
T (Tümör)	Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor.
	T0	Primer tümöre ait bulgu/kanıt yok.
	Tis	Karsinoma in situ.
	T1	Tümörün en büyük çapı 2 cm veya daha küçük, ekstraparankimal yayılım yok.
	T2	Tümörün en büyük çapı 2 cm'den büyük, 4 cm'den küçük, ekstraparankimal yayılım yok.
	T3	Tümörün en büyük çapı 4 cm'den büyük ve/veya ekstraparankimal yayılım mevcut.
	T4	Orta derecede veya ileri derecede yayılmış tümör.
	T4a	Cilt, mandibula, dış kulak yolu kanalı ve/veya fasiyal sinir tutulumu mevcut.
	T4b	Kafa tabanı ve/veya pterigoid kemik invazyonu ve/veya karotid arter tutulumu.
Ekstraparankimal Yayılım		Yumuşak dokunun hem klinik hem de makroskopik invazyonunu ifade eder. Mikroskopik yayılım tek başına ekstraparankimal yayılım olarak kabul edilmez.
N (Lenf Nodları)	Nx	Bölgesel lenf nodları metastazı tanımlanamıyor.
	N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
	N1	İpsilateral 3 cm veya daha küçük tek lenf nodunda metastaz var ve ENE (-).
	N2a	İpsilateral 3 cm veya daha küçük tek lenf nodunda metastaz var ve ENE (+) veya ipsilateral 3-6 cm büyüklükte tek lenf nodunda metastaz var ve ENE (-).
	N2b	İpsilateral 6 cm'den küçük multiple lenf nodlarında metastaz var ve ENE (-).
	N2c	Bilateral veya kontralateral 6 cm'den küçük lenf nodlarında metastaz var ve ENE (-).
	N3a	6 cm'den büyük lenf nodunda metastaz var ve ENE (-).
	N3b	İpsilateral 3 cm veya daha büyük tek lenf nodunda metastaz var ve ENE (+) veya ipsilateral, kontralateral veya bilateral multiple lenf nodu var ve ENE (+) veya herhangi bir boyutta kontralateral lenf nodu var ve ENE (+).
M (Metastaz)	M0	Uzak metastaz yok.
	M1	Uzak metastaz var.

TNM sınıflandırmasına göre majör tükürük bezi tümörlerinin prognostik evrelendirilmesi Tablo 2.3'te sunulmaktadır.

Tablo 2.3. TNM sınıflandırmasına göre tükürük bezi tümörlerinde prognostik evreleme

Evre	Tümör	Boyut	Lenf Nodu	Metastaz
I	1	2 cm veya daha küçük	0	0
II	2	2–4 cm	0	0
III	3	<4 cm ve/veya ekstraparenkimal yayılım	0	0
	1, 2, 3		1	0
IVA	1, 2, 3		2	0
	4a		0, 1, 2	0
IVB	4b	Herhangi bir boyut	Herhangi bir	0
	Herhangi bir		3	0
IVC	Herhangi bir		Herhangi bir	1

2.11. PAROTİS BEZİ HASTALIKLARINDA TANISAL ÇALIŞMALAR

Parotis bezi lojunda kitle ile başvuran bir hasta değerlendirildiğinde, bu kitlenin %75 oranında neoplastik (yani tümöral) olabileceği, ancak %25 oranında enfeksiyöz, konjenital veya travmatik olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır⁵⁹. Bu nedenle, doğru bir tanı koyabilmek için detaylı bir öykü ve fizik muayene önemlidir. Öne çıkan noktalar şunlardır:

1. Hastalığın Başlangıcı: Kitle ne zaman fark edilmiştir? Başlangıç süresi, kitlenin ne kadar süredir var olduğunu belirlemek, malignite olasılığını değerlendirmede yardımcı olabilir.

2. Ağrı, Kızarıklık ve Yüz Felci: Hastanın bu semptomlardan herhangi birini deneyimleyip deneyimlemediği sorgulanmalıdır. Ağrı, inflamasyon veya enfeksiyonun varlığını gösterebilir, yüz felci ise sinir tutulumunun bir göstergesi olabilir ve maligniteyi düşündürebilir.

3. Bilateral Parotis Palpasyonu: Hem sağ hem sol parotis bezlerinin palpasyonu, bilateral tutulum ve asimetri varlığına bakılmalıdır. Ayrıca baş-boyun bölgesinin genel muayenesi, diğer patolojilerin (örneğin, lenfadenopati) varlığını değerlendirmek için önemlidir.

4. Laboratuvar Tetkikleri: Enfeksiyöz etyolojilerin tanısına yardımcı olmak amacıyla kan testleri (örneğin, enfeksiyon markerları) yapılabilir.

5. Radyolojik Görüntüleme: Radyolojik inceleme, kitlenin büyüklüğünü, yerleşimini ve çevre dokularla olan ilişkisini değerlendirmeye yardımcı olabilir. Bu görüntüleme, kitleye dair daha fazla bilgi sağlayarak ayırıcı tanı için önemli bir araçtır.

6. Histopatolojik İnceleme: Non-enfeksiyöz kitlenin ayırıcı tanısında histopatolojik inceleme önemlidir. Kitlenin malign mi yoksa benign mi olduğu, hangi hücresel yapılardan oluştuğu, kesin tanı koyulmasında yardımcı olabilir. Görüntüleme yöntemlerinin eşliğinde yapılan biyopsi, tanının doğruluk oranını artırmaktadır.

Bu yaklaşım, parotis bezi kitlesinin doğru şekilde değerlendirilmesine ve uygun tedavi stratejisinin belirlenmesine olanak sağlar.

2.11.1. Histopatolojik Tanı Yöntemleri

2.11.1.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ve Sitolojisi (İİAS)

İnce iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS), tükürük bezlerindeki kitlenin tanısai değerlendirilmesinde önemli bir yöntemdir. Bu yöntemin kullanımı, genellikle yüzeysel ve elle hissedilebilir lezyonlar için uygun olsa da, görüntüleme rehberliğinde yapılan iğne aspirasyonunun tanısai doğruluğu artırdığı gösterilmiştir⁶⁰. Özellikle USG rehberliğinde yapılan İİAS, yönlendirme olmadan yapılan İİAS'ye kıyasla daha yüksek doğruluk oranına sahiptir.

Açık biyopsi, tükürük bezi tümörlerinin değerlendirilmesinde genellikle kontrendikedir çünkü hem malign neoplazmaların hem de PA gibi benign tümörlerin nüks riskini artırabilir. Bu nedenle, tükürük bezi tümörlerinin tanısal amaçlı değerlendirilmesinde, ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) gibi daha az invaziv yöntemler tercih edilir. İİAS, doğru tanıyı koyarken tümör hücrelerinin yayılmasını engelleyen bir alternatif sunar⁶¹.

Liu ve ark. 2016 yılında yayımladığı meta-analizde, 6784 İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi (İİAS) içeren 70 çalışmanın incelendiği belirtilmiştir. Bu meta-analize göre, İİAS'nin parotis bezi kitlelerinde tanısal doğruluğu oldukça yüksek olup, sensivite %78 ve spesifite %98 olarak rapor edilmiştir. Bu yüksek spesifite, İİAS'nin maligniteyi doğru bir şekilde ayırt etme konusunda güvenilir bir test olduğunu gösterirken, sensivite oranı da potansiyel yanlış negatif sonuçların olabileceğini belirtmektedir. Bu nedenle, parotis bezi kitlelerinin tanısında İİAS önemli bir araç olarak kabul edilmektedir, ancak kesin tanı için histopatolojik inceleme gereklidir⁶². Feinstein ve ark. 2016 yılında yaptığı çalışmada, 272 parotis bezi ve 71 submandibular bezi neoplazminın İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi (İİAS) sonuçları analiz edilmiştir. Parotis bezi malign neoplazmlarının tespitinde, İİAS'nin sensivitesi %75 ve spesifitesi %95 olarak bulunmuştur. Submandibuler bezi neoplazmlarında ise sensitivite %91 ve spesifite %94 olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlar, submandibuler bezdeki neoplazmlar için İİAS'nin daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir, yani submandibuler bezi neoplazmlarının doğru şekilde tespit edilme olasılığı parotis bezine göre daha yüksektir⁶³.

2.11.1.2. Kor Biyopsi (Tru Cut)

Kor biyopsi, tükürük bezi tümörlerinin tanısında önemli bir prosedürdür. Yeterli doku örneği elde etmek ve tümörün boyutu, yeri ve şüpheli hastalık sürecine göre daha geniş bir doku örneği sağlamak amacıyla, genellikle 17-20 Gauge iğne kullanılır ve USG rehberliğinde lokal anestezi altında yapılır⁶⁴. İnce iğne aspirasyon sitolojisi için kullanılan 22 Gauge iğneden daha büyük bir iğne kullanılması, patoloğa daha fazla doku örneği sunarak tümörün tiplendirme ve derecelendirilmesinde yardımcı olabilir⁶⁴.

2018 yılında Kim ve ark. yaptığı meta analizde, 2005 ile 2016 yılları arasında yayımlanan 10 çalışmayı kapsayan ve 1315 kor biyopsi örneğini incelediler. Sonuçlara göre, kor biyopsinin malign neoplazmların tanısındaki sensitivite %94, spesifitesi ise %98 olarak bulunmuştur. Bu analizde biyopsi sonrası 7 hematoma vakası (%0,5) bildirilmişken, tümör ekimi veya kalıcı fasiyal paralizi vakalarına rastlanmamıştır. Meme ve tiroid kanserlerinde kor biyopsisi sonrası iğne traktında tümör rekürrensi bildirilmişken, parotis neoplazmlarında böyle bir durum rapor edilmemiştir⁵.

Kor biyopsisinin potansiyel komplikasyonları arasında, fasiyal sinirin yaralanma riski periferde yer alan parotis neoplazmalarında artabilir. Çünkü sinirin dalları periferde yüzeysel olabilir ve bazı durumlarda neoplazmanın lateral kısmına yakın olabilir. Ancak, bu olumsuz sonuçlarla ilgili bir bildirim yapılmamıştır, bu da prosedürün güvenli olduğuna işaret etmektedir⁶⁵.

2.11.1.2. Donuk Kesit (Frozen Section)

Donuk kesit biyopsisi, cerrahi sınırları değerlendirmek, sinir veya lenf nodu tutulumunu belirlemek ve ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) veya kor biyopsi sonuçlarının belirsiz veya tanısal olmadığında kullanılan bir yöntemdir. Bu biyopsi, cerrahi müdahaleden önce, tümörün sınırlarını ve yayılımını belirlemek amacıyla yapılabilir.

Ancak, donuk kesit biyopsisinin patolojik değerlendirilmesi, bazı zorluklarla karşı karşıya kalmaktadır. Donmuş doku örneklerinin kalitesi, formalinle sabitlenmiş ve parafinle gömülü doku örneklerine göre genellikle daha düşüktür. Bu, doku yapısının bozulmasına ve hücresel özelliklerin daha zor değerlendirilmesine neden olabilir. Donuk kesit biyopsisinin patolojik değerlendirmesi sırasında, doku örneklerinin kalite kaybı, özellikle histolojik derecelendirme, tümör tipini belirleme ve metastatik yayılım gibi önemli bilgiler açısından zorlayıcı olabilir. Bu nedenle, donuk kesit biyopsisinin sonuçları, bazı durumlarda daha sonra yapılacak tam doku incelemeleri ile desteklenmelidir⁶⁶. Donuk kesit biyopsisinin sınırlı histolojik boyama ve immünohistokimyasal analizlere izin verdiği doğrudur. Bu nedenle, daha

kapsamlı ve detaylı patolojik incelemeler için parafinle sabitlenmiş dokuların kullanılması genellikle tercih edilir. Ancak, donuk kesit biyopsisi, cerrahi sırasında hızlı kararlar alınmasını sağlayan bir yöntem olarak önemli bir yer tutar.

Schmidt ve ark. 2011'de yaptıkları meta-analiz, parotis bezi lezyonlarının donuk kesit biyopsisi ile tanısal doğruluğuna dair önemli bilgiler sunmuştur. Çalışma, 1880 vaka içeren 13 çalışmayı incelemiştir. Bu meta-analiz sonucunda, malign neoplazmların tespitinde donuk kesit biyopsisinin sensitivitesinin %90, spesifitesinin ise %99 olduğu bulunmuştur⁶⁶.

2.11.2. Parotis Bezi Hastalıklarında Görüntüleme Yöntemleri

2.11.2.1. Ultrasonografik Görüntüleme (USG)

Ultrasonografi, tükürük bezlerinin değerlendirilmesinde oldukça faydalı bir görüntüleme yöntemidir. Noninvaziv, ucuz, radyasyon maruziyeti olmayan ve gerçek zamanlı sonuçlar elde edilmesini sağlayan bu yöntem, özellikle yüzeysel yerleşimli hastalıkların tanısında çok etkilidir. USG, parotis bezi gibi majör tükürük bezlerinin ve minör tükürük bezlerinin görüntülenmesinde yaygın olarak kullanılır. Ancak, tükürük bezlerinin derin loblarının görüntülenmesi zordur. Bunun başlıca nedeni, doku attenüasyonu ve mandibulanın yarattığı gölgedir. Bu faktörler, USG dalgalarının penetrasyonunu sınırlar ve derin lobların yeterli şekilde görüntülenmesini engeller⁶⁷. Siyalografi, tükürük bezi hastalıklarının tanısında kullanılan özel bir görüntüleme yöntemidir. Stenon kanalı gibi tükürük bezi kanallarının görüntülenmesi için oldukça faydalıdır, çünkü normalde USG'de bu kanallar genellikle görünmez. Siyalografi sırasında, tükürük bezi kanalına kanül yerleştirilir ve kontrast madde enjekte edilir. Ardından, floroskopik gözlem altında tükürük kanallarının intraglandüler ve ekstraplandüler kısımları görüntülenir. Bu yöntem, özellikle tükürük bezlerinin obstrüksiyonları, taş oluşumu veya tümörler gibi patolojiler nedeniyle genişleyen kanalların görünmesini sağlar⁶⁷.

2.11.2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Tükürük bezlerinin enflamatuvar hastalıklarında bilgisayarlı tomografi (BT) önemli bir görüntüleme yöntemidir. İntravenöz kontrast madde kullanılmadan yapılan BT, özellikle siyalolitler (tükürük bezi taşları) için en yüksek duyarlılığa sahip olup, radyoopak taşların tespitinde etkili bir yöntemdir. Ancak, kontrast madde kullanılmadan yapılan BT, benign ve malign tümörleri çoğu zaman benzer BT attenüasyon değerleri nedeniyle güvenilir bir şekilde ayırt edememektedir.

Kontrastlı BT, intravenöz kontrast madde kullanımı ile yapılır ve tükürük bezi hastalıklarında daha kapsamlı bir değerlendirme yapılmasını sağlar. Kontrastlı BT, parankim değerlendirilmesi ve yer kaplayıcı lezyonların tanısı konusunda önemli ek faydalar sağlar. Kontrast madde, tümörlerin, enfeksiyonların veya diğer yer kaplayan lezyonların daha net bir şekilde görüntülenmesine olanak tanır, böylece doğru bir tanı konulmasına yardımcı olur⁶⁸.

2.11.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Tükürük bezlerinde palpabl lezyonlar veya olası neoplastik hastalıkları değerlendirmek için MRG en çok tercih edilen görüntüleme yöntemidir. MRG, özellikle yumuşak dokular üzerindeki kontrastlı görüntüsü sayesinde diğer tüm görüntüleme tekniklerine göre belirgin bir üstünlüğe sahiptir⁶⁹. Bazı anatomik lokasyonlar, özellikle tükürük bezlerinin değerlendirilmesinde en iyi MRG ile görüntülenir. Parotis bezinin derin lobu, submandibuler bezler ve parafarengial boşluk gibi bölgeler, MRG sayesinde net bir şekilde görülebilir. Normal tükürük bezi dokusu, içerdiği yağ nedeniyle T1 ağırlıklı görüntülerde parlak görünür.

Neoplazi (tümör) durumunda ise bu parlak T1 sinyali, tümörle ilgili lezyonun koyu bir yapıda görünmesine neden olur. Bu özellik, malign tümörlerin belirlenmesinde faydalıdır çünkü tümörler, çevre dokulardan farklı olarak sinyal yoğunluğunda değişiklikler gösterir.

Yağ baskılama sekansı, yağdan kaynaklanan parlak T1 sinyalini baskılayan bir MRG tekniğidir ve tükürük bezi tümörlerinin değerlendirilmesinde kullanılır. Bu sekans, yağın varlığını sınırlayarak daha doğru görüntüler elde edilmesini sağlar. Kontrast madde kullanımı sonrası, yağ baskılı T1 görüntüler ile perinöral tümör yayılımı, vasküler infiltrasyon ve kemik iliği invazyonu gibi patolojik durumlar net bir şekilde saptanabilir⁷⁰. Bu özellikler, MRG'yi tükürük bezi tümörlerinin lokal yayılımını ve evrelemesini değerlendirmede son derece etkili kılar⁵¹. T2 ağırlıklı MRG görüntülerinde, tükürük bezi tümörlerinin sinyal yoğunluğu, tümörün malign potansiyeli ile ilişkilidir. T2 sekansında parlak sinyal gösteren kitleler, genellikle iyi huylu veya düşük dereceli malign tümörler olarak kabul edilir. Bu tür kitleler, genellikle sıvı içeriği yüksek olan veya kistik özellikler gösteren yapılarla ilişkilidir. Buna karşın, hipointens T2 sinyali gösteren kitleler genellikle daha agresif, yüksek dereceli ve kötü huylu tümörleri işaret eder. Koyu sinyal, daha yoğun ve daha sert dokulara sahip malign tümörleri yansıtır. Bu özellik, özellikle tümörün histolojik derecesi ve malignite düzeyinin belirlenmesinde yardımcı olabilir. T2 ağırlıklı görüntüler, tükürük bezi tümörlerinin karakterizasyonunu ve klinik olarak önemli özelliklerin belirlenmesini sağlayan önemli bir araçtır.

2.11.2.4. Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi Eşliğinde (PET/BT)

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), fonksiyonel görüntüleme sağlayan güçlü bir nükleer tıp yöntemidir. En yaygın kullanılan radyotracer olan 2-[florin-18]-floro-2-deoksi-D-glukoz (18F-FDG), vücuttaki metabolik süreçleri gözlemlemek için kullanılır. 18F-FDG, hücrelerde glukoz metabolizmasını taklit eder ve yüksek metabolizmaya sahip hücreler (örneğin kanser hücreleri) tarafından daha fazla alınır. Bu alım düzeyi, Standardize Edilmiş Alım Değeri (SUV) ile ölçülür.

Benign ve malign tükürük bezi tümörlerini ayırt etmek PET ile zordur, çünkü bazı benign tümörler (örneğin WT) yüksek FDG alımı gösterirken, bazı malign tümörler (örneğin düşük dereceli MEK veya adenoid kistik karsinom) düşük FDG alımı sergileyebilir⁷¹. Bu, PET'in tek başına tümörlerin malignitesini belirlemede sınırlı bir doğruluk sağladığı anlamına gelir, ancak genellikle diğer görüntüleme

yöntemleri ile birlikte kullanılarak tanıyı destekler⁵³. 18F-FDG, sadece malign hücrelerde değil, aynı zamanda enfeksiyöz veya inflamatuvar süreçlerde de birikim yapabilir. Bu, özellikle aktive olmuş inflamatuvar hücrelerde artmış glikoliz nedeniyle olur. Örneğin, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, tüberküloz, sarkoidoz gibi durumlar FDG alımını artırabilir. Ancak bu tür inflamatuvar süreçler genellikle düşük SUV değerleriyle karakterizedir.

SUV değerinin $>3,7$ olması genellikle maligniteyi düşündürmektedir. Bu değer, tümörlerin yüksek metabolik aktivitesini ve glikoliz oranını yansıtır. Dolayısıyla, FDG alımının yüksek olduğu durumlarda, alımın sadece inflamasyon veya enfeksiyon değil, malignite ile de ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle, PET görüntülemeyi diğer klinik ve radyolojik bulgularla birlikte yorumlamak önemlidir, çünkü bazı benign hastalıklar da yüksek FDG alımına neden olabilir⁷². KT (kemoterapi), RT ve cerrahi müdahaleler sonrası inflamasyon, iyileşme süreçleri ve doku hasarları FDG birikimine yol açabilir. Bu, PET-BT görüntülerinde rezidü veya rekürren tümörle karışabilecek olan inflamatuvar dokuların görünmesine neden olabilir. Özellikle KT ve RT sonrasında, tedavi edilen bölgedeki doku iyileşme ve inflamasyon süreçleri birkaç hafta sürebilir ve bu süreçler yüksek FDG alımına yol açabilir.

Bu nedenle, tedavi sonrası doğru değerlendirme yapabilmek için belirli bir süre beklenmesi önerilmektedir. Genellikle KT ve/veya RT sonrası en az 2-3 ay beklenmesi, cerrahi sonrası ise en az 4-6 hafta beklenmesi tavsiye edilir. Bu süre, tedavi sonrası dokularda inflamasyonun azalması ve doğru tanı koyabilmek için yeterli bir iyileşme süresi sağlar. Bu süre zarfında FDG alımındaki değişikliklerin inflamatuvar yanıt mı yoksa kanserin nüksü mü olduğunu ayırt etmek daha kolay olacaktır⁷².

2.12. PAROTİS BEZİ MALİGNİTELERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

AJCC'nin TNM sınıflamasına göre ileri klinik evre, tükürük bezi malign tümörleri olan hastalarda prognozun anlamlı bir belirleyicisi olarak tanımlanmıştır⁶.

Hem T hem de N evrelerinin, ölüm sıklığı ve hasta sağkalımı üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir⁷. Tedavi ve prognoz açısından cerrahi sınırların durumunu belirlemek önemlidir⁸. Histopatolojik tip ve diferansiyasyon, parotis glandı kanserinin biyolojik davranışını belirleyen önemli faktörlerdir ve bu faktörler tümör derecesine göre farklılık göstermektedir^{9,10}. Grade(derece), malign tükürük bezi tümörlerinin lokorejyonel ve uzak metastazı açısından önemli bir prognostik faktördür¹¹. PNI ve LVI kötü prognostik faktörler içerisinde yer almaktadır¹².

Dünya Sağlık Örgütü tarafından tükürük bezi malignitelerinin risk sınıflandırması yapılmıştır (Tablo 2.4)⁷³.

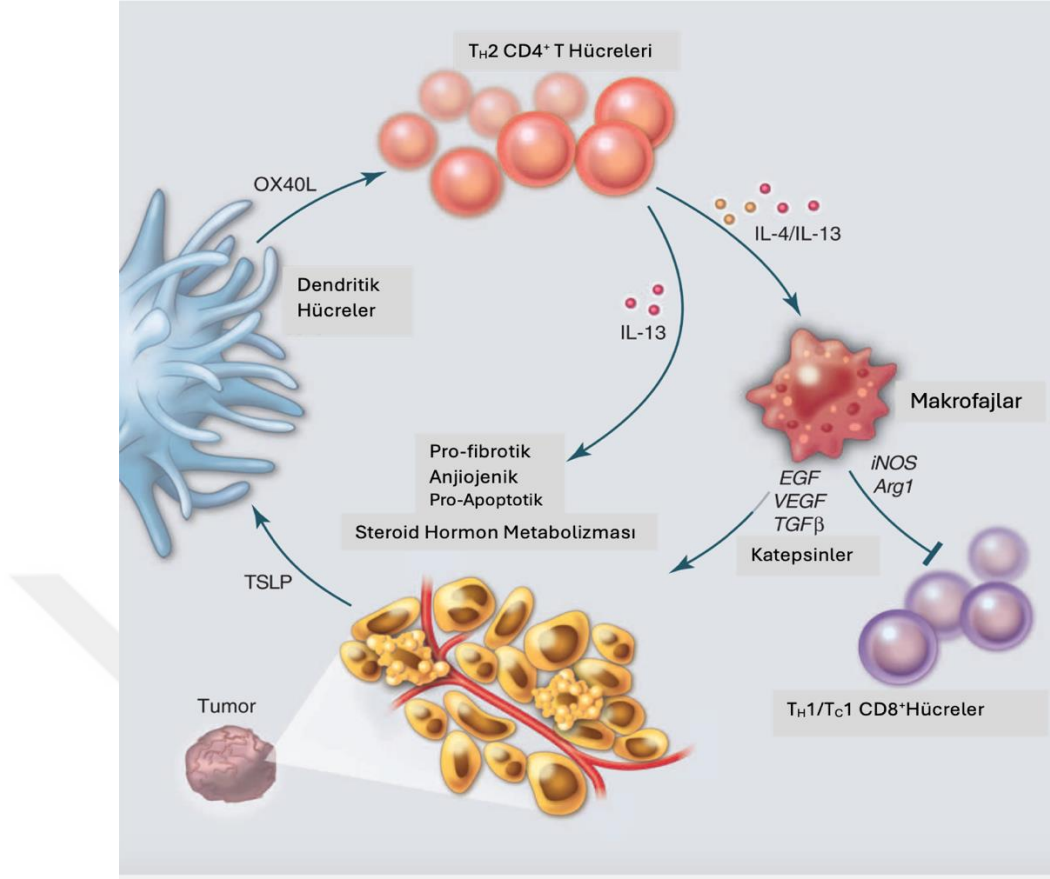
Tablo 2.4. DSÖ Tükürük Bezi Maligniteleri Risk Sınıflaması

Düşük Risk	Yüksek Risk
Asinik Hücreli Karsinoma	Sebase karsinoma ve Lenfadenokarsinoma
Low Grade Mukoepidermoid Karsinoma	High Grade Mukoepidermoid Karsinoma
Epitelyal-Myoepitelyal Karsinoma	Adenoid Kistik Karsinom
Polimorföz Low Grade Adenokarsinoma	Müsinöz Adenokarsinoma
Şeffaf Hücreli Karsinoma	Küçük Hücreli karsinoma
Basal Hücreli Adenokarsinom	Skuamöz Hücreli Karsinom
Low Grade Duktal Karsinom	Büyük Hücreli Karsinom
Myoepitelyal Karsinom	Lenfoepitelyal Karsinom
Onkositik Karsinom	
Karsinoma Eks Pleomorfik Adenoma, Low Grade	Karsinoma Eks Plemorfik Adenom, High Grade
Sialoblastom	Karsinosarkom
Adenokarsinom NOS ve Kistadenokarsinoma, Low Grade	Adenokarsinom NOS ve Kistadenokarsinoma, High Grade

2.13. PAROTİS BEZİ MALİGNİTELERİNDE TÜMÖR İMMÜN MİKROÇEVRESİ VE TÜMÖR İNFİLTRE LENFOSİT (TIL) YOĞUNLUĞUNUN ÖNEMİ

2.13.1 Tümör İmmün Mikroçevresi

Tümör oluşumunu tetikleyen dış etkenlerin büyük bir kısmı, tümör bölgelerinde kronik inflamasyona neden olmaktadır. İnflamasyon, genellikle doğal bağışıklık sistemi tarafından yönetilen bir süreçtir ve enfeksiyöz patojenlere karşı savunma sağlamak ile hasarlı ve ölü hücreleri temizlemek için kritik bir rol oynar⁷⁴. Makrofajlar ve nötrofiller, bakteriler ve virüsler gibi tehlike sinyallerini algılayarak bu tehditleri yok etmek için nitrik oksit gibi moleküller üretir. Bunun yanı sıra, lokal damar oluşumunu artırarak ve miyeloid ile lenfoid hücrelerin dokuya geçişini (ekstravazasyon) destekleyerek bu sürece katkıda bulunurlar. Ancak, akut inflamasyon zararlı maddeyi ortadan kaldırmada ve doku homeostazını yeniden sağlamada başarısız olursa, inflamasyon kronik hale dönüşebilir ve bu durum kanser gelişimini destekleyebilir (Şekil 2.7)^{75,76}.



Şekil 2.7. Tümör mikroçevresinde Th2 tipi bağışıklık yanıtlarının indüksiyonunu⁷⁵

Tümör mikroçevresi, T lenfositleri ve makrofajların hem tümör merkezinde hem de invaziv sınırlarında yer aldığı, organize bir yapıya sahiptir⁷⁷. Bağışıklık sisteminin diğer hücresel bileşenleri, örneğin doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri), miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücreler, mast hücreleri ve nötrofiller, genellikle invaziv sınırlar boyunca bulunur. Ayrıca, B lenfositleri ve olgunlaşmış dendritik hücreler gibi belirli hücre türleri, çoğunlukla tümöre bitişik lenfoid bölgelerde birikir⁷⁸. Bu hücrelerin mikroçevredeki dağılımı, damar sistemi, lenfatik damarlar ve fibroblastik stromal yapılar tarafından yönlendirilir.

Lenfositlerin yoğun bir şekilde infiltre olduğu alanlar, standart hematoksilin ve eozin (H&E) boyama yöntemiyle kolaylıkla tespit edilebilir ve bu durum birçok tümör için yaygın bir özellik olarak kabul edilmektedir^{79,80}.

İmmünohistokimyasal çalışmalar, tümör bağışıklık hücrelerinin özellikle tümörlerin merkezinde ve invaziv sınırlarında yerleşim gösterdiğini, yani kompartmentalize olduğunu ortaya koymuştur.

Bazı tümörlerde (bunlar arasında clear cell renal cell carcinoma (ccRCC)^{81,82}, prostat kanseri⁸³, folliküler lenfoma⁸⁴ ve Hodgkin lenfoma⁸⁵ yer almaktadır) invaziv sınırdaki yüksek CD8+ T hücresi yoğunlukları ile kısa progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım süreleri arasında şaşırtıcı bir ilişki bildirilmiştir. Bu ilişkinin mekanizması, Şubat 2017'de yayımlanan bir çalışmada açıklanmıştır⁸¹: ccRCC, tümörlerin immün yapısını etkileyen angiogenez düzeylerinin artışıyla karakterizedir; bu da düşük TLS (Tersiyer Lenfoid Yapılar) yoğunluğu ve regülatör T hücrelerini (Treg hücreleri) toplayan olgunlaşmamış dendritik hücrelerin yüksek sayısına yol açar. Sonuç olarak, sınırlı sitotoksik kapasiteye sahip poliklonal CD8+ T hücrelerinin varlığı gözlemlenir ve bu hücreler, muhtemelen ilgili tümör antijenlerini (TAA) tanıyamamaktadır. Bu durum, yüksek PD-L1 ekspresyonu seviyeleri ile daha da karmaşılaşmaktadır. Bununla birlikte, 'normal' immün yapıya sahip ccRCC hastalarının bir alt grubunda, perforin ekspresyonu yapan oligoklonal CD8+ T hücrelerinin bulunduğu ve bu alt grupta yüksek CD8+ T hücresi yoğunluğunun, olumlu bir prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir^{82,86}.

Tümör infiltratındaki CD8+ T hücre yoğunluğu ile primer veya metastatik solid tümörlü hastalarda genel sağkalım arasındaki ilişki ile ilgili araştırma sayıları ve prognoz özellikleri şekilde verilmiştir (Şekil 2.8)⁸⁰.



Şekil 2.8. Tümör İnfiltratındaki CD8⁺ T Hücre Yoğunluğu ile Primer veya Metastatik Solid Tümörlü Hastalarda Genel Sağkalım Arasındaki İlişki⁸⁰

Meme kanserinde, sitotoksik CD8⁺ T hücrelerinin tümör infiltrasyonu, hasta sağkalımı^{62,87} ve tedaviye yanıtla⁸⁸ güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir.

Tümör antijenine özgü intratümöral T hücrelerin kökeni, araştırmacılar için önemli bir soru oluşturmaktadır. Bu hücrelerin, dolaşımdaki perforin düzeyi düşük efektör bellek T hücrelerinden kaynaklanarak yüksek endotelial venüller⁸⁹ yoluyla tümöre giriş yaptığı ve olgun dendritik hücrelerle temas halinde tersiyer lenfoid yapılar içinde genişleyip farklılaştığı düşünülmektedir. Alternatif olarak, T hücrelerinin inflamasyonlu endotel tabakasını geçerek doğrudan tümöre ulaştıktan sonra yerel farklılaşma sürecine girdiği de önerilmektedir^{81,86,90}.

2.13.2. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfosit (TIL) Yoğunluğunun Patolojik Olarak Değerlendirilmesi

2014 yılında oluşturulan TIL çalışma grubunun temel olarak meme kanseri için tanımladığı ancak diğer bölge tümörlerinin değerlendirilmesinde⁹¹ de kılavuzluk eden değerlendirme önerileri⁹² özetle şu şekilde sıralanabilir:

1. Mikroskop büyütme, gerçekten bir fark yaratmaz, ancak genellikle $\times 200$ – 400 büyütme (oküler $\times 10$, objektif $\times 20$ – $\times 40$) önerilmektedir.

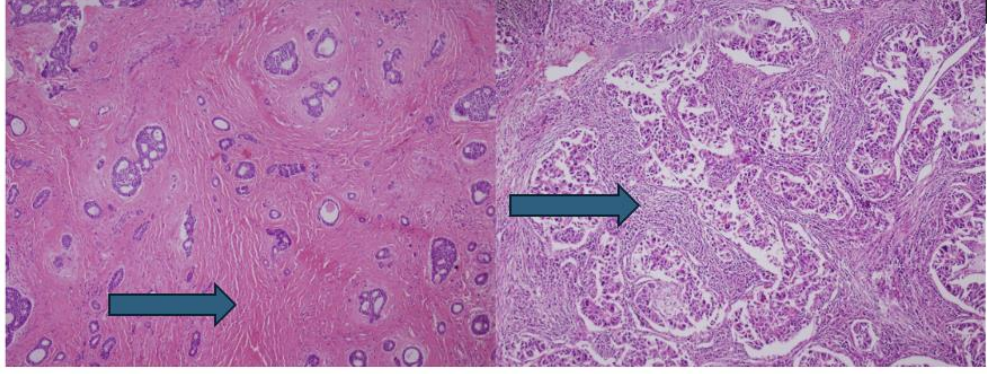
2. Slayt kalınlığı kritik değildir; standart kalınlık olarak 4–5 μm optimal kabul edilir. Mevcut deneyimlerin çoğu, formalinle fikse edilmiş ve parafinle gömülü (FFPE) dokuların 4–5 μm kesitlerinin skorlanmasına dayanmaktadır; bunun dışında dondurulmuş kesitlerde TIL'lerin değerlendirilmesinin araştırma ortamı dışında belgelenmediği ve bu nedenle şu anda rutin kullanım için önerilemeyeceği belirtilmektedir.

3. Lenfositler ve plazma hücreleri de dahil olmak üzere tüm mononükleer hücreler skorlama işlemine dahil edilmelidir (granülositler ve diğer polimorfonükleer lökositler hariç). Şu anda dendritik hücreler ve makrofajlar gibi diğer mononükleer hücrelerin kantitatif değerlendirilmesi önerilmemektedir, ancak bunların fonksiyonel olarak önemli olabileceğine dair artan kanıtlar bulunmaktadır.

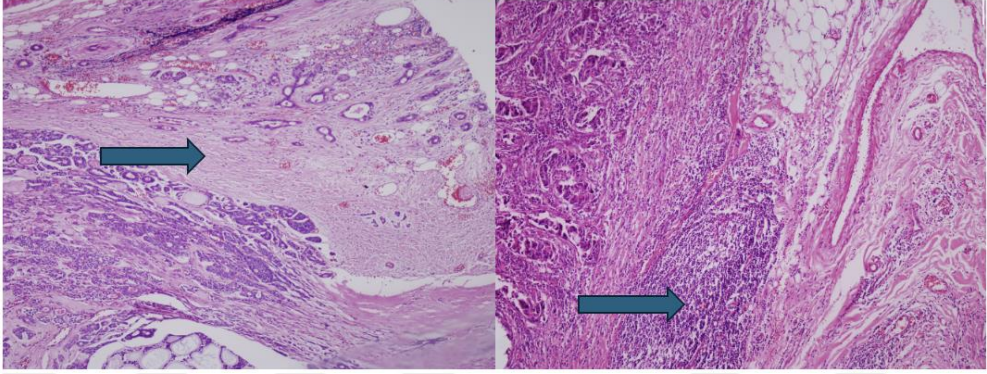
4. TIL hem invaziv tümör sınırları içerisinde hem de tümör etrafındaki stromada değerlendirilmelidir.

5. Mümkün olduğunca biyopsiler yerine kalıcı kesitler tercih edilmelidir.

Stromal TIL, tümör hücreleri arasındaki lenfosit infiltratlarını, peritümöral TIL ise tümör sınırındaki lenfosit infiltratlarını ifade etmektedir. Şekilde düşük ve yüksek stromal TIL (Şekil 2.9) ve peritümöral TIL (Şekil 2.10) örnekleri kendi hasta örneklerimizden elde edilerek verilmiştir.



Şekil 2.9. Solda Düşük Stromal TIL yoğunluğu ve Sağda Yüksek Stromal TIL Yoğunluğu Olan Vaka Örnekleri



Şekil 2.10. Solda Düşük Peritümöral TIL Yoğunluğu ve Sağda Yüksek Peritümöral TIL Yoğunluğu Olan Vaka Örnekleri

2.13.3. Parotis Bezi Malign Tümörlerinde Tümörü İnfiltrate Eden Lenfosit Yoğunluğunun (TIL) Önemi İle İlgili Çalışmalar

Bazı araştırmacılar, parotis bezi tümörlerinin prognostik sınıflandırılmasında tümör mikroçevresinin ve özellikle tümörle infiltre olmuş lenfositlerin (TIL'ler) rolü üzerinde durmaktadır. TIL'ler, antijen-spesifik tümör immün yanıtında merkezi bir rol oynar. Yapılan güncel araştırmalar, yüksek TIL seviyelerinin tükürük bezi kanserlerinde sağkalım açısından olumsuz bir prognostik faktör olabileceğini öne sürmektedir^{93,94}.

TIL'lerin temel rollerinden biri, tümör hücrelerini ortadan kaldırmak ve yayılmalarını engellemektir. TIL'lerin varlığı ve yüksek yoğunluğu, genellikle genel sağkalım (OS) ve immünoterapilere daha iyi yanıt gibi olumlu klinik sonuçlarla

ilişkilendirilmektedir⁹⁵. Önceki çalışmalarda, stromal TIL'lerin yüksek yoğunluğunun meme kanseri⁹⁶ ve kolorektal kanser⁹⁷ gibi çeşitli kanser türlerinde sağkalım avantajıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir.

Parotis bezi AHK üzerindeki TIL'lerin prognostik rolü Hiss ve ark.⁹³ tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, 36 primer AHK vakası üzerinde uzun dönem klinik takip ile TIL'lerin klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada, yüksek dereceye dönüşüm, lenf nodu metastazı ve kötü prognoz ile ilişkilendirilen artmış immün hücre infiltrasyonu (özellikle T ve B hücreleri) ile yüksek PD-L1 ekspresyonunun, tümör hücreleri ile immün hücre infiltratları arasında önemli bir etkileşim olabileceği ve bu durumun immün kontrol noktası inhibisyonu tedavisinin potansiyel bir strateji olarak kullanılabileceğini öne sürmüştür.

Buna karşılık, İtalya'da gerçekleştirilen ve parotis bezi AHK'lu hastalarla yapılan en büyük kohort çalışmasında, TIL'lerin lenf nodu metastazları, tümör derecesi ve genel sağkalım (OS) üzerinde prognostik bir değeri olmadığı bulunmuştur⁹⁸.

De Virgilio ve ark.⁹⁹ Temmuz 2023'te yayınlanan çalışmada, malign parotis tümörlerinde immün hücre yoğunluk artışının kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Bu konuda yapılmış en son çalışma, Haziran 2024'te De Luca ve ark.⁹¹ tarafından yayınlanan ve 107 malign parotis tümöründe TIL'lerin prognostik rolünü araştıran çalışmadır. Bu çalışmada, TIL'lerin prognoz üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

2.13.4. Tümörü İnfiltrate Eden Lenfosit (TIL) Yoğunluğunun Tedavi Üzerine Etkisi

Sitotoksik tedaviler, KT ve RT gibi yöntemler bazen bağışıklık sistemini harekete geçirerek antitümör yanıtlarının başlamasına yardımcı olabilir^{100,101}. Bu

bağlamda, daha geniş bir antijen yelpazesine yönelik güçlü bir antitümör bağışıklık yanıtı, büyük primer tümörlerde ve ortaya çıkan metastazlarda bulunan heterojen malign hücre popülasyonunu kontrol etme olasılığını artırabilir¹⁰². Bu hipotezi destekleyen çalışmalar, lenfosit infiltrasyon derecesinin neoadjuvan tedaviye daha iyi lokal yanıtla ilişkili olduğunu ve uzun vadeli hastalık kontrolü için prognostik bir belirteç olarak hizmet ettiğini göstermiştir^{103,104}.

Birçok çalışma, özellikle meme kanseri, baş ve boyun kanserleri, melanom ve kolon kanseri gibi farklı kanser türlerinde, TIL yoğunluğunun tedaviye yanıtla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur¹⁰⁵. Örneğin, meme kanserinde stromal TIL'lerin yüksek yoğunluğu, KT'ye yanıtı artırabilir ve hastaların daha iyi prognoz göstermesine neden olabilir⁹².

Melanomda ise, TIL yoğunluğunun yüksek olması, immünoterapilere, özellikle anti-PD-1 ve anti-CTLA-4 tedavilerine karşı daha iyi bir yanıtla ilişkilendirilmiştir. Bu tedaviler, kanser hücrelerine bağlanan ve bağışıklık yanıtını güçlendiren immün kontrol noktası inhibitörleridir¹⁰⁶. TIL'lerin varlığı, özellikle CD8+ T hücrelerinin, tümör mikroçevresindeki aktivasyonu ve etkinliğini artırarak tedavi başarısını destekler.

2.14. PAROTİS BEZİ NEOPLASTİK HASTALIKLARINDA CERRAHİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Parotis bezi tümörlerinde cerrahi tedavi, doğru tanının konulmasının ardından en önemli aşamadır. Tedavinin temel hedefi, tümörün tamamen çıkarılması ve lokal kontrolün sağlanmasıdır. Bu, özellikle parotis bezinde malignite şüphesi olan hastalarda kritik öneme sahiptir. Ancak cerrahi müdahalede dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli nokta ise fasiyal sinirin korunmasıdır.

Fasiyal sinir, parotis bezinin derin lobu boyunca yer alır ve bu sinir tümörlerin cerrahi çıkarılması sırasında sıklıkla tehlikeye girebilir. Bu nedenle, fasiyal sinirin korunması, parotis bezi tümör cerrahisinin en önemli hedeflerinden biridir¹. Tümör histolojisi ne olursa olsun, eğer fasiyal sinir doğrudan tümör

tarafından infiltrasyona uğramamışsa, cerrahi sırasında sinirin korunması öncelikli olarak hedeflenmelidir.

Fasiyal sinir korunduğunda, postoperatif yüz felci riski önemli ölçüde azalır ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştiren bir sonuç elde edilir. Eğer sinir tümör tarafından invaze olmuşsa, sinirin replantasyonu veya cerrahi olarak çıkarılması gerekebilir, ancak bu tür durumlar daha karmaşık ve tedavi sonrası yüz fonksiyonlarını iyileştirmek için ek müdahaleler gerektirebilir.

Cerrahiden önce fasiyal sinirin anatomik yapısı ve tümörün fasiyal sinirle olan ilişkisi ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir. Bu, özellikle cerrahi planlama aşamasında büyük önem taşır. USG, MRG gibi görüntüleme yöntemleri bu değerlendirmeye yardımcı olabilir ve cerrahın sinirle ilişkili kritik yapıları tanımasına olanak tanır.

Sonuç olarak, parotis bezi tümör cerrahisinde hem tümörün tamamen çıkarılması hem de fasiyal sinirin korunması, tedavi başarısının önemli ölçütlerindendir ve cerrahın deneyimi ile titiz bir planlama gerektirir.¹⁰⁷ Parotis bezi benign tümörlerinin cerrahi tedavisi, tümörün sağlıklı doku ile birlikte tamamen çıkarılmasına dayanır. Bu tedavi stratejisi, tümörün boyutuna, yerleşim yerine ve malignite riskine bağlı olarak değişiklik gösterir. Yüzeyel lobda yerleşen benign tümörlerde genellikle parsiyel (süperfisyal) parotidektomi tercih edilirken, derin lobda yerleşen tümörler için total parotidektomi önerilmektedir. Bu cerrahiler, tümörün mümkün olan en sağlıklı şekilde çıkarılmasını ve fasiyal sinirin korunmasını hedefler.

Malign parotis tümörlerinde cerrahinin amacı, tümörün tam rezeksiyonunu gerçekleştirmek ve gereksiz ek morbiditeyi önlemektir. Bu bağlamda, T1-T2 evre malign parotis tümörlerinde genellikle süperfisyal parotidektomi yeterli olabilir. Ancak, daha büyük tümörlerde veya derin lob malign tümörlerinde daha kapsamlı bir cerrahi müdahale olan total parotidektomi gereklidir. Total parotidektomi, tümörün tam olarak çıkarılmasını sağlar ve lokal nüks riskini azaltır.

Erken evre T1-T2 malign parotis tümörlerinde, total parotidektominin ek bir fayda sağlayıp sağlamadığı konusunda literatürde çeşitli görüşler bulunmaktadır. Bazı çalışmalar, erken evre malign tümörlerde sadece yüzeysel lobun çıkarılmasının yeterli olabileceğini savunurken, diğerleri, total parotidektominin bu tür tümörlerin kontrolünü sağlamak için daha güvenli bir seçenek olabileceğini öne sürmektedir. Bu nedenle, erken evre malign tümörlerde cerrahinin sınırları, tümörün özellikleri, yerleşim yeri ve hastanın genel durumu göz önünde bulundurularak tedavi planlanmalıdır.

Özetle, benign ve malign parotis bezi tümörlerinde cerrahi tedavi, tümörün tipine, yerleşim yerine ve evresine göre değişir. Fasiyal sinir korunduğu sürece, cerrahinin amacı hem tümörün tamamen çıkarılması hem de hastanın yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir¹⁰⁸. Parotis bezi sınırlarını aşan malign tümörlerde, tümörün yayıldığı alanı kapsayacak şekilde cilt, masseter, infratemporal fossa veya temporal kemik gibi bölgelerin rezeksiyonu yapılmalıdır. Malign tükürük bezi tümörlerinde, eğer boyunda klinik metastaz mevcutsa, boyun diseksiyonu uygulanmalıdır. Bu diseksiyon, aynı taraf boyunda en az seviye 1-3 bölgelerini kapsayacak şekilde yapılmalıdır. Ayrıca, klinik olarak N0 (negatif) olan fakat profilaktik boyun diseksiyonu gerektiren bazı hastalar da bulunmaktadır. Bu hastalar;¹⁰⁹ yassı hücreli karsinom tanısı, yüksek gradeli MEK tanısı, T3/4 tümörlerdir. Tablo 2.5'te primer tükürük bezi kanserleri tedavisinde genel yaklaşım önerilerine yer verilmiştir^{110,111}.

Tablo 2.5. Primer Tükürük Bezi Kanseri Tedavisinde Yaklaşım

Sadece Cerrahi	Cerrahi ve Radyoterapi	Ek Boyun Diseksiyonu	Sistemik Kemoterapi
Negatif cerrahi sınırlar	Dar (<2 mm) veya pozitif cerrahi sınırlar	Tüm cN+	Metastatik veya rezektabl olmayan hastalık
Düşük dereceli histoloji	Yüksek dereceli histoloji	cN0 ancak yüksek dereceli histoloji	
Düşük risk (non-anjiyoinvaziv ve infiltratif olmayan) histolojik alt tip	Yüksek risk (yüksek derecede infiltratif) histolojik alt tip	cN0 ancak yüksek riskli (anjiyoinvaziv) histolojik alt tip	
Düşük T evresi (T1 veya T2)	Yüksek T evresi (T3 veya T4)	cN0 ancak yüksek T evresi (T3 veya T4)	
	pN+		
	Perinöral invazyon*		

Tweedie ve ark. tarafından 2009 yılında yapılan çalışmaya göre, parotis bezi cerrahileri şu şekilde sınıflandırılmıştır¹¹²:

1. Total Parotidektomi ± Fasiyal Sinir Rezeksiyonu: Parotis bezinin tamamının çıkarılması, gerekirse fasiyal sinirin de çıkarılması. Malign tümörler veya sinir tutulumunun olduğu durumlar için tercih edilir.

2. Komplet Süperfasiyal Parotidektomi: Parotis bezinin yüzeyel lobunun tamamen çıkarılmasıdır. Genellikle yüzeyel lobda yerleşen benign tümörlerde uygulanır.

3. Parsiyel Süperfasiyal Parotidektomi: Yüzeyel lobun belirli bir kısmının çıkarılması. Bu cerrahi yaklaşım, tümörün yerleşimi ve büyüklüğüne bağlı olarak farklı alt segmentlere ayrılabilir:

- Üst Segment ± Derin Lob Diseksiyonu
- Orta Segment ± Derin Lob Diseksiyonu
- Alt Segment ± Derin Lob Diseksiyonu

4. **Selektif Derin Lob Parotidektomisi:** Derin lobda yerleşen tümörlerde yapılan, sadece derin lobun çıkarılmasını içeren cerrahidir.

5. **Ekstrakapsüler Diseksiyon:** Tümörün etrafındaki minimal tükürük bezi dokusu ile birlikte çıkarılması işlemidir.

Bu cerrahi sınıflandırma, tümörün özelliklerine ve lokalizasyonuna göre uygun cerrahi yaklaşımın belirlenmesine yardımcı olur.

2.15. RADYOTERAPİ (RT)

Tükürük bezi tümörlerinde RT endikasyonları şu şekilde sıralanabilir:

- Yüksek dereceli malign parotis bezi tümörü olması
- Fasiyal sinirin tümör dokusu tarafından invazyonu
- Cerrahi sonrası rezidü tümör bırakılması
- Ekstrakapsüler yayılımın varlığı
- Perinöral invazyonun (PNI) varlığı

RT veya kemoradyoterapi, rezektabl olmayan tümörlerde veya uzak metastazı bulunan malign tümörlerde tek başına kullanılabilir. Ayrıca, adenoid kistik karsinomlarda, uzak metastaz varlığına rağmen hastaya primere yönelik cerrahi tedavi uygulanmalıdır, çünkü bu hastalar uzun yaşam beklentisine sahip olabilirler¹¹³.

2.16. KEMOTERAPİ (KT)

İnoperabl malign parotis tümörlerinde platin bazlı KT, hastaların yaşam beklentisini ortalama 2,5 ay uzattığı saptanmıştır. Ancak, cerrahi sonrası KT eklenmesinin kanıtlanmış bir faydası bulunmamaktadır. Bu nedenle, cerrahi sonrası KT seçeneği yalnızca klinik çalışmalarla sınırlı tutulmalıdır¹¹³.

2.17. PAROTİS CERRAHİSİ SIRASINDA VE SONRASINDA GÖRÜLEBİLEN KOMPLİKASYONLAR

Parotidektomi sonrası görülen cerrahi komplikasyonlar intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar olmak üzere iki başlık altında toplanabilir (Tablo 2.6). Postoperatif komplikasyonlar ise erken postoperatif ve geç postoperatif olmak üzere kendi aralarında iki ana başlığa ayrılabilirler¹¹⁴.

Tablo 2.6. Parotis Cerrahisi Sonrası Görülebilen Komplikasyonlar

İntraoperatif Komplikasyonlar	Erken Postoperatif Komplikasyonlar	Geç Postoperatif Komplikasyonlar
Fasiyal sinir yaralanması	Fasiyal sinir parezisi/paralizisi	Postparalitik sinkinezi
Tümör kapsül rüptürü	Hematom/Seroma	Lobül etrafı hipoestezi
Kanama	Siyalosek/Tükürük fistülü	Tümör rekürrensi
	Flep nekrozu	Keloid/Hipertrofik skar
	Enfeksiyon	Frey sendromu (Aurikulotemporal Sendrom)
	İnsizyon hattının açılması	Kalıcı fasiyal sinir paralizisi

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tez çalışmamıza girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu tarafından 18.04.2024 tarih ve 2024-04/41 sayılı yazı ile etik kurul onayı verilmiştir. Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır. Hastanemiz KBB polikliniğine 01.01.2013 ile 01.01.2024 tarihleri arasında parotis bezi lojunda kitle nedeniyle başvurup opere olan, hasta bilgilerine ve patoloji verilerine ulaşılabilen, patoloji sonucu malign olarak raporlanan 30 hasta dahil edilmiştir. Hastaların mevcut patolojik örnekleri hastanemiz patoloji kliniği arşivinden temin edilmiştir. Hasta veri sistemimizden hastaların yaşı, takip süresi, takip süresi, nüksüz geçen süre ve metastazsız geçen süreleri temin edilmiştir. Hastaların tümör evrelendirmesi AJCC 8. Baskı TNM evreleme sistemine göre yapılmıştır.

3.1. HİSTOPATOLOJİK ANALİZ

Hastanemiz Tıbbi Patoloji Bölümünde baş boyun kanserleri alanında deneyimli patoloğumuz tarafından patolojik tanı ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) Baş ve Boyun Tümörleri Sınıflandırması'na ilişkin en son sınıflamaya dayanarak şu bulgular değerlendirilmiştir: tümörün histolojisi, grade (düşük, orta veya yüksek), mitoz varlığı (var veya yok), mitoz oranı (sayı/10 BBA), nekroz durumu (var veya yok), lenfovasküler invazyon (var veya yok), perinöral invazyon(var veya yok), TIL yoğunluğu (peritümöral ve stromal), TNM evresi. Stromal TIL, tümör hücreleri arasındaki stromada bulunan TIL yoğunluğunu ifade etmekte; Peritümöral TIL ise tümör sınırında bulunan TIL yoğunluğunu ifade etmektedir.

3.2. TIL ANALİZİ

Aynı patolog tarafından hastanemiz Tıbbi Patoloji bölümünde formalinle sabitlenmiş parafine gömülmüş Hematoksilen&Eozin ile boyanmış kesitlerde TIL yoğunluğu değerlendirilmiştir. TIL yoğunluğu için derecelendirme; stromal ve peritümöral stromal bölgede lenfosit yoğunluğu x200 büyütme altında

değerlendirildi. Daha sonra veriler %0-%10, %20-%40 ve %50-%90 olarak gruplandırıldı. Dağılımları değerlendirildi, hasta sayısı azlığı nedeniyle TIL sonuçları sürekli değişken olarak analizlere dahil edildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 29.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, median (ortanca) şeklinde ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (“Kolmogorov–Smirnov”, “Shapiro-Wilk testleri”) kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler “Bağımsız Gruplarda T testi” kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ise iki grup arasında “Mann Whitney U testi” ile analiz edildi. Nominal verilerin karşılaştırılmasında “Ki-kare analizi” ve “Fisher’s Exact test” kullanıldı.

Stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin prognoz üzerindeki belirleyiciliği receiver–operating characteristic (ROC) analizi ile değerlendirildi. ROC eğrisi altında kalan alan değerleri tespit edildi. Optimal cut-off değerleri Youden index (duyarlılık+özellik-1) kullanılarak, tüm prognoz özellikleri (mortalite, lokal nüks, metastaz) için belirlendi. Belirlenen bu kesim noktaları kullanılarak, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değerler hesaplandı.

Hastaların operasyon tarihi ve çalışma süresi içerisinde takip süreleri, nükse kadar geçen süre, metastaza kadar geçen süre ve genel sağkalım süreleri hesaplandı. Sağkalım analizlerinde “Kaplan Meier analizi” ve “Log Rank test” tercih edildi. Sağkalım analizlerinde tüm stromal ve peritumoral TIL seviyelerine göre genel sağkalım, nüksüz sağkalım ve metastazsız sağkalım süreleri hesaplanarak analiz edildi. Tüm analizlerde p değeri 0,05’in altında anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. TANIMLAYICI ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın yaş ortalaması $54,9 \pm 16,1$ idi (18-89 yaş). Hastaların %60'ı kadın, %40'ı erkekti. Kadın/erkek oranı 1,5/1 idi. Median takip süresi 47,5 ay idi (8-128 ay) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların tanımlayıcı özellikleri

Özellik	Sayı (Yüzde)
Yaş*	$54,9 \pm 16,1$
Cinsiyet	
Kadın	18 (60,0)
Erkek	12 (40,0)
Takip süresi (ay)**	47,5 (8-128)

*Ortalama $\pm$ SD, **Median (min-max)

Malign parotis tümörlerinin biyopsi sonrasında preoperatif histopatolojik inceleme sonucunda %73,4'ü malign, %26,6'sı benign olduğu bildirilmişti. En yaygın benign tanılar pleomorfik adenom (%62,5) ve Warthin tümörüydü (%37,5). En sık bildirilen malign tanılar ise malign epitelyal tümör (%22,7) ve mukoepidermoid karsinom (%22,7) idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların preoperatif histopatoloji sonuçları

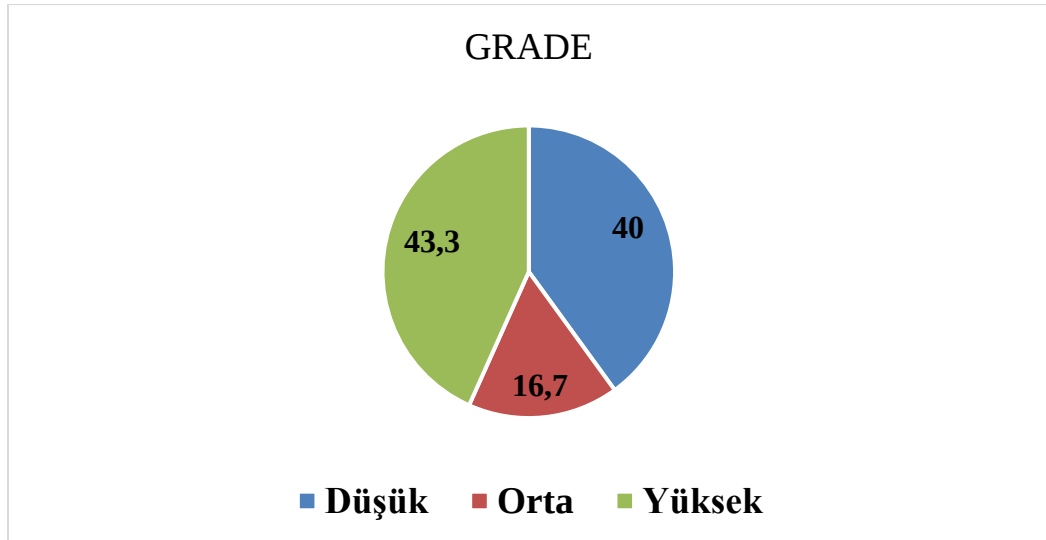
Preop histopatoloji	Sayı (Yüzde)
Benign	8 (26,6)
Pleomorfik adenom	5 (62,5)
Warthin tümörü	3 (37,5)
Malign	22 (73,4)
Malign epitelyal tümör	5 (22,7)
Mukoepidermoid karsinom	5 (22,7)
Şüpheli malign lezyon	4 (18,3)
Adenoid kistik karsinom	3 (13,6)
Epitelyal karsinom	2 (9,1)
Onkositik lezyon	2 (9,1)
Adenokarsinom	1 (4,5)

Operasyon sonrasında histopatolojik inceleme sonrasında (nihai tanı) en sık izlenen tümör tipleri arasında mukoepidemoid karsinom (%36,7), duktal karsinom (%20), adenoid kistik karsinom (%13,4) ve asinik hücreli karsinom (%10,1) idi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların postoperatif histopatoloji sonuçları

Postop histopatoloji	Sayı (Yüzde)
Mukoepidermoid karsinom	11 (36,7)
Duktal karsinom	6 (20,0)
Adenoid kistik karsinom	4 (13,4)
Asinik hücreli karsinom	3 (10,1)
Berrak hücreli karsinom	1 (3,3)
Karsinosarkom	1 (3,3)
Kribriform kistadenokarsinom	1 (3,3)
Malign miyoepitelyal tümör	1 (3,3)
Onkositik karsinom	1 (3,3)
Sekretuar karsinom	1 (3,3)

Malign parotis tümörlerinin %43,3'ü (n=13) yüksek, %40'ı (n=12) düşük, %16,7'si (n=5) orta grade idi (Şekil 4.1).



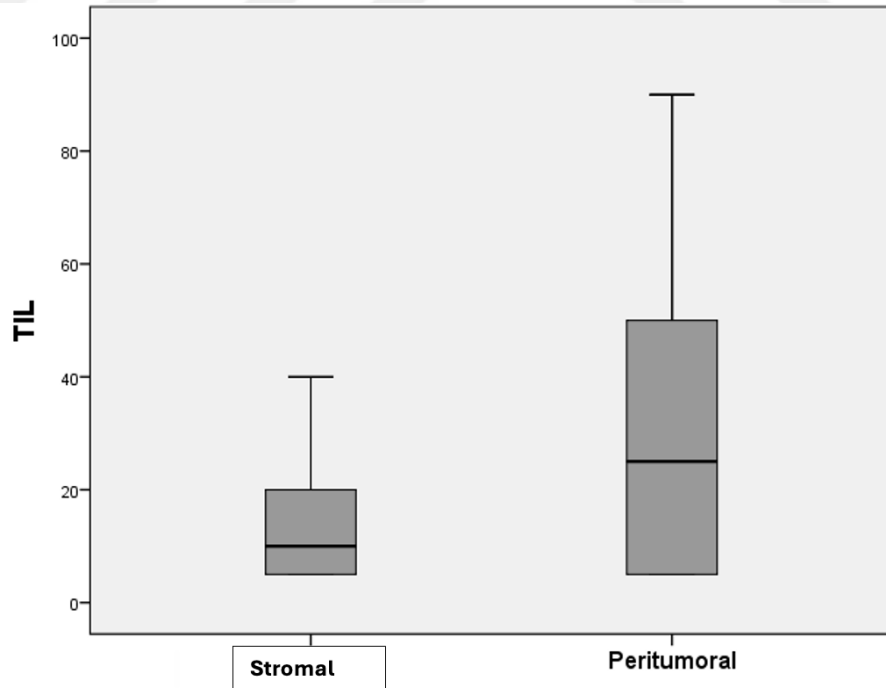
Şekil 4.1. Tümör gradelerinin dağılımı

Malign parotis tümörlerinin TNM evrelemede en sık izlenen evreler T2N0 (%36,7), T1N0 (%30,0) ve T3N0 (%13,3) idi. TNM evrelemesi Tablo 4.4'te gösterildi.

Tablo 4.4. Malign parotis tümörlerinin TNM evrelemesi

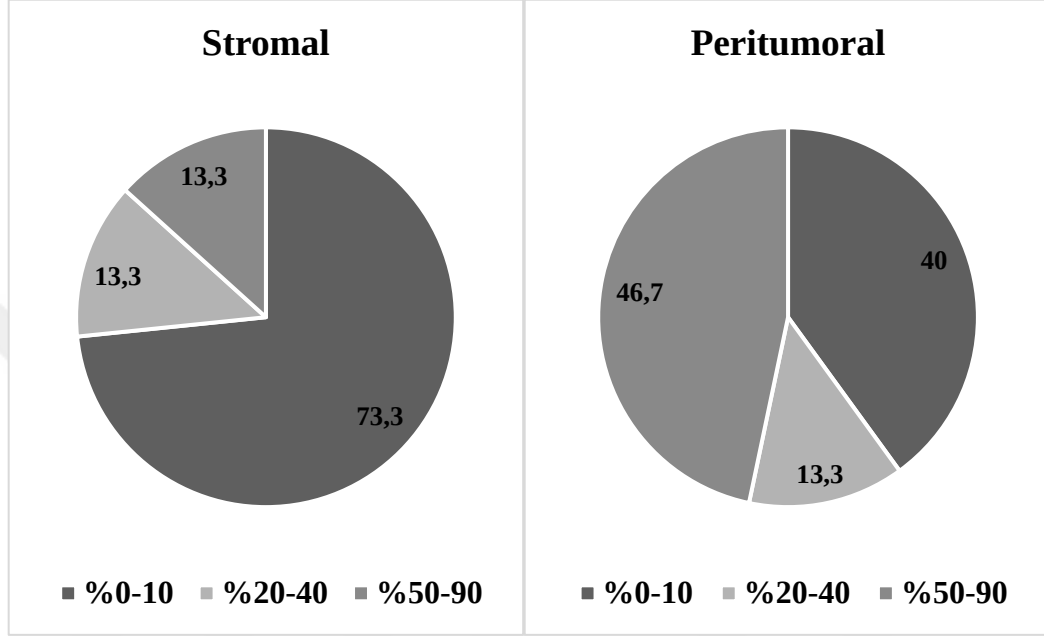
TNM evrelemesi	Sayı (Yüzde)
T1N0	9 (30,0)
T1N2	1 (3,3)
T2N0	11 (36,7)
T2N2	2 (6,7)
T3N0	4 (13,3)
T3N2	1 (3,3)
T4aN0	2 (6,7)

Stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin dağılımı analiz edildi. Stromal TIL seviyesi median değeri %10 (%5-90 aralığında), peritumoral TIL seviyesi ise median %25 (%5-90 aralığında) idi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin dağılımı

Stromal TIL seviyesi hastaların %73,3'ünde (n=22) %0-10 arasında, %13,3'ünde (n=4) %20-40 arasında, %13,3'ünde (n=4) %50-90 arasında idi. Peritumoral TIL seviyesi hastaların %40'ında (n=12) %0-10 arasında, %13,3'ünde (n=4) %20-40 arasında, %46,7'sinde (n=14) %50-90 arasında idi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin dağılımı

Malign parotis tümörlerinin %43,3'ünde perinöral invazyon (PNI), %23,3'ünde lenfovasküler invazyon (LVI), %43,3'ünde nekroz izlendi. Histopatolojik incelemede tümörlerin %83,3'ünde mitoz izlendi. Median mitoz sayısı 7 idi (1-30 /10 BBA aralığında). Tablo 4.5'te tümör özellikleri gösterildi.

Tablo 4.5. Tümör özelliklerinin dağılımı

	Sayı (Yüzde)
TIL (stromal)*	10 (5-90)
TIL (peritumoral)*	25 (5-90)
Perinöral invazyon (PNI)	13 (43,3)
Lenfovasküler invazyon (LVI)	7 (23,3)
Nekroz varlığı	13 (43,3)
Mitoz varlığı	25 (83,3)
Mitoz sayısı* (/10BBA)	7 (1-30)

*Median (min-max)

BBA; büyük büyütme alanı, TIL; tümör infiltrate lenfosit

Hastaların %66,7'si adjuvan tedavi almıştı. 11 hastada sadece RT, 7 hasta RT ve KT, 2 hasta ise sadece KT almıştı. Hastaların %33,3'ünde nüks izlenmişti. Hastaların %23,3'ünde uzak metastaz izlenirken, %20'sinde lokal nüks izlenmişti. Uzak metastazlarının hepsi akciğer bölgesindeydi. Takipler sırasında hastaların %30'u kaybedilmişti.

Tablo 4.6. Hastaların prognostik özelliklerinin dağılımı

	Sayı (Yüzde)
Adjuvan tedavi	20 (66,7)
RT	11 (55,0)
KT+RT	7 (35,0)
KT	2 (10,0)
Nüks	10 (33,3)
Lokal nüks	6 (20,0)
Uzak metastaz	7 (23,3)
Mortalite	9 (30,0)

RT; radyoterapi, KT; kemoterapi

4.2. GRUPLAR ARASI ANALİZLER

Mortaliteye göre hastaların tanımlayıcı özellikleri analiz edildi. Ancak kaybedilen ve sağ kalan hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Mortaliteye göre tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması

	Mortalite (-) (n=21)	Mortalite (+) (n=9)	p değeri
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
Yaş*	52,2 ± 17,1	61,2 ± 12,4	0,170 ⁺
Cinsiyet			0,418 ⁺⁺
Kadın	14 (66,7)	4 (44,4)	
Erkek	7 (33,3)	5 (55,6)	

*Ortalama ± SD

⁺Student t testi, ⁺⁺Fisher Exact test

Kaybedilen ve sağ kalan olgular arasında postoperatif histopatolojik özellikler karşılaştırıldı. Ancak anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Mortaliteye göre postoperatif histopatoloji özelliklerinin karşılaştırılması

	Mortalite (-) (n=21)	Mortalite (+) (n=9)	p değeri
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
Mukoepidermoid karsinom	8 (38,1)	3 (33,3)	0,982 ⁺
Duktal karsinom	4 (19,0)	2 (22,2)	
Adenoid kistik karsinom	3 (14,3)	1 (11,1)	
Diğer	6(28,6)	3 (33,4)	

⁺Ki-kare testi

Mortalite varlığına göre tümör gradeleri analiz edildi. Kaybedilen hastalarda yüksek grade olan hastaların oranı daha yüksekti (p=0,040) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Mortaliteye göre tümör gradelerinin karşılaştırılması

	Mortalite (-) (n=21)	Mortalite (+) (n=9)	p değeri
Grade	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
Düşük	11 (52,4)	1 (11,1)	0,040⁺
Orta	4 (19,0)	1 (11,1)	
Yüksek	6 (28,6)	7 (77,8)	

⁺Ki-kare testi

Mortalite varlığına göre TNM evreleri analiz edildi. Kaybedilen ve sağ kalan olgular arasında T evresi açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmezken, kaybedilen olgularda N2 evresi sıklığının sağ kalanlardan daha yüksek (p=0,035) olduğu görüldü (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Mortaliteye göre TNM evrelerinin karşılaştırılması

	Mortalite (-) (n=21)	Mortalite (+) (n=9)	p değeri
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
T1	8 (38,1)	2 (22,2)	0,348 ⁺
T2	10 (47,6)	3 (33,3)	
T3	2 (9,5)	3 (33,3)	
T4	1 (4,8)	1 (11,1)	
N0	20 (95,2)	6 (66,7)	0,035⁺⁺
N2	1 (4,8)	3 (33,3)	

⁺Ki-kare testi, ⁺⁺Fisher Exact test

Mortalite varlığına göre stromal ve peritumoral TIL seviyeleri analiz edildi. Sağ kalan ve kaybedilen olgular arasında TIL seviyelerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Mortaliteye göre TIL seviyelerinin karşılaştırılması

	Mortalite (-) (n=21)	Mortalite (+) (n=9)	p değeri
TIL	Med (min-max)	Med (min-max)	
Stromal	10 (5-90)	10 (5-30)	0,487 ⁺
Peritumoral	40 (5-90)	20 (5-40)	0,271 ⁺

TIL; tümör infiltre lenfosit

⁺Mann Whitney U testi

Mortalite varlığına göre tedavi ve diğer prognoz özellikleri analiz edildi. Adjuvan tedavi alan hastaların oranı açısından istatistiksel olarak farklılık izlenmezken, kaybedilen olgularda sadece RT alanların oranı daha düşüktü (p=0,049). Kaybedilen olgularda lokal nüks (p=0,005) ve uzak metastaz (p=0,001) sıklığı daha fazlaydı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Mortaliteye göre tedavi ve diğer prognoz özelliklerinin karşılaştırılması

	Mortalite (-) (n=21)	Mortalite (+) (n=9)	p değeri
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
Adjuvan tedavi	12 (57,1)	8 (88,9)	0,204 ⁺
RT	9 (75,0)	2 (25,0)	
KT+RT	3 (25,0)	4 (50,0)	0,049⁺⁺
KT	0	2 (25,0)	
Nüks			
Lokal nüks	1 (4,8)	5 (55,6)	0,005⁺
Uzak metastaz	1 (4,8)	6 (66,7)	0,001⁺

RT; radyoterapi, KT; kemoterapi

⁺Fisher Exact test, ⁺⁺Ki-kare testi

Lokal nüks izlenen ve izlenmeyen olgular arasında stromal ve peritumoral TIL seviyeleri analiz edildi. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Lokal nüks varlığına göre TIL seviyelerinin karşılaştırılması

	Lokal nüks (-) (n=24)	Lokal nüks (+) (n=6)	p değeri
TIL	Med (min-max)	Med (min-max)	
Stromal	10 (5-90)	7,5 (5-10)	0,323 ⁺
Peritumoral	40 (5-90)	20 (5-40)	0,269 ⁺

TIL; tümör infiltre lenfosit

⁺Mann Whitney U testi

Lokal nüks izlenen ve izlenmeyen olgular arasında adjuvan tedavi sıklığı açısından farklılık izlenmezken, kaybedilen olgularda sadece KT alanların oranı daha yüksekti (p=0,004). Lokal nüks izlenenlerde mortalite oranı anlamlı derecede daha fazlaydı (p=0,005)(Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Lokal nüks varlığına göre tedavi ve diğer prognoz özelliklerinin karşılaştırılması

	Lokal nüks (-) (n=24)	Lokal nüks (+) (n=6)	p değeri
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
Adjuvan tedavi	16 (66,7)	4 (66,7)	0,674 ⁺
RT	11 (68,8)	0	
KT+RT	5 (31,2)	2 (50,0)	0,004⁺⁺
KT	0	2 (50,0)	
Uzak metastaz	4 (16,7)	3 (50,0)	0,120 ⁺
Mortalite	4 (16,7)	5 (83,3)	0,005⁺

RT; radyoterapi, KT; kemoterapi

⁺Fisher Exact test, ⁺⁺Ki-kare testi

Uzak metastaz varlığına göre TNM sınıflarının dağılımı değerlendirildi. T sınıflarında anlamlı farklılık izlenmezken, metastaz izlenenlerde N2 hastaların oranı metastaz izlenmeyenlerden anlamlı derecede (p=0,031) daha yüksekti (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Uzak metastaz varlığına göre TNM evrelerinin karşılaştırılması

	Uzak metastaz (-) (n=23)	Uzak metastaz (+) (n=7)	p değeri
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
T1	8 (34,8)	2 (28,6)	0,694 ⁺
T2	10 (43,5)	3 (42,9)	
T3	3 (13,0)	2 (28,6)	
T4	2 (8,7)	0	
N0	22 (95,7)	4 (57,1)	0,031⁺⁺
N2	1 (4,3)	3 (42,9)	

⁺Ki-kare testi, ⁺⁺Fisher Exact test

Uzak metastaz varlığına göre stromal ve peritumoral TIL seviyeleri analiz edildi. Ancak metastaz izlenen ve izlenmeyen olgular arasında stromal ve peritumoral TIL seviyeleri benzer düzeydeydi (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Uzak metastaz varlığına göre TIL seviyelerinin karşılaştırılması

	Uzak metastaz (-) (n=23)	Uzak metastaz (+) (n=7)	p değeri
TIL	Med (min-max)	Med (min-max)	
Stromal	10 (5-90)	5 (5-30)	0,311 ⁺
Peritumoral	40 (5-90)	20 (5-40)	0,149 ⁺

TIL; tümör infiltre lenfosit

⁺Mann Whitney U testi

Uzak metastaz varlığına göre olguların tedavi ve diğer prognostik özellikleri değerlendirildi. Uzak metastaz izlenenlerde adjuvan tedavi sıklığı (p=0,038) ve mortalite oranı (p=0,001) daha yüksekti (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Uzak metastaz varlığına göre tedavi ve diğer prognoz özelliklerinin karşılaştırılması

	Uzak metastaz (-) (n=23)	Uzak metastaz (+) (n=7)	p değeri
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
Adjuvan tedavi	13 (56,5)	7 (100,0)	0,038⁺
RT	9 (69,2)	2 (28,6)	
KT+RT	4 (30,8)	3 (42,9)	0,072 ⁺⁺
KT	0	2 (28,6)	
Lokal nüks	3 (13,0)	3 (42,9)	0,120 ⁺
Mortalite	3 (13,0)	6 (85,7)	0,001⁺

RT; radyoterapi, KT; kemoterapi

⁺Fisher Exact test, ⁺⁺ Ki-kare testi

PNI varlığına göre stromal ve peritumoral TIL seviyeleri karşılaştırıldı. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Perinöral invazyon (PNI) varlığına göre stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin karşılaştırılması

	PNI (-) (n=17)	PNI (+) (n=13)	p değeri
TIL	Med (min-max)	Med (min-max)	
Stromal	10 (5-90)	10 (5-80)	0,565 ⁺
Peritumoral	10 (5-90)	40 (5-80)	0,687 ⁺

TIL; tümör infiltre lenfosit

⁺Mann Whitney U testi

LVI varlığına göre stromal ve peritumoral TIL seviyeleri analiz edildi. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Lenfovasküler invazyon (LVI) varlığına göre stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin karşılaştırılması

	LVI (-) (n=23)	LVI (+) (n=7)	p değeri
TIL	Med (min-max)	Med (min-max)	
Stromal	10 (5-70)	5 (5-90)	0,856 ⁺
Peritumoral	30 (5-80)	20 (5-90)	0,518 ⁺

TIL; tümör infiltre lenfosit

⁺Mann Whitney U testi

Nekroz varlığına göre stromal ve peritumoral TIL seviyeleri karşılaştırıldı. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Nekroz varlığına göre stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin karşılaştırılması

	Nekroz (-) (n=17)	Nekroz (+) (n=13)	p değeri
TIL	Med (min-max)	Med (min-max)	
Stromal	5 (5-70)	10 (5-90)	0,138 ⁺
Peritumoral	20 (5-80)	30 (5-90)	0,625 ⁺

TIL; tümör infiltre lenfosit

⁺Mann Whitney U testi

Mitoz varlığına göre stromal ve peritumoral TIL seviyeleri analiz edildi. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Mitoz varlığına göre stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin karşılaştırılması

	Mitoz (-) (n=5)	Mitoz (+) (n=25)	p değeri
TIL	Med (min-max)	Med (min-max)	
Stromal	5 (5-20)	10 (5-90)	0,126 ⁺
Peritumoral	5 (5-50)	40 (5-90)	0,085 ⁺

TIL; tümör infiltre lenfosit

⁺Mann Whitney U testi

Tümör grade'ine göre stromal ve peritumoral TIL seviyeleri karşılaştırıldı. Ancak tümör grade'ine göre stromal ve peritumoral TIL seviyelerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Tümör grade'ine göre stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin karşılaştırılması

	Düşük (n=12)	Orta (n=5)	Yüksek (n=13)	p değeri
TIL	Med (min-max)	Med (min-max)	Med (min-max)	
Stromal	7,5 (5-70)	5 (5-10)	10 (5-90)	0,360 ⁺
Peritumoral	25 (5-80)	40 (5-80)	20 (5-90)	0,963 ⁺

TIL; tümör infiltre lenfosit

⁺Kruskal Wallis testi

T evresine göre stromal ve peritumoral TIL seviyeleri karşılaştırıldı. Ancak T evresine göre stromal ve peritumoral TIL seviyelerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. T evresine göre stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin karşılaştırılması

	T1 (n=10)	T2 (n=13)	T3 (n=5)	T4 (n=2)	p değeri
TIL	Med (min-max)	Med (min-max)	Med (min-max)	Med (min-max)	
Stromal	7,5 (5-40)	10 (5-90)	10 (5-70)	5 (5-5)	0,292 ⁺
Peritumoral	30 (5-70)	40 (5-90)	30 (5-50)	12,5 (5-20)	0,579 ⁺

TIL; tümör infiltre lenfosit

⁺Kruskal Wallis testi

N evresine göre stromal ve peritumoral TIL seviyeleri karşılaştırıldı. Ancak N evresine göre stromal ve peritumoral TIL seviyelerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. N evresine göre stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin karşılaştırılması

	N0 (n=26)	N2 (n=4)	p değeri
TIL	Med (min-max)	Med (min-max)	
Stromal	10 (5-90)	7,5 (5-20)	0,675 ⁺
Peritumoral	25 (5-90)	30 (5-50)	0,926 ⁺

TIL; tümör infiltre lenfosit

⁺Mann Whitney U testi

Stromal ve peritümöral TIL yoğunluğu ile postoperatif patolojik tanı arasındaki ilişki Kruskal Wallis testi ile analiz edilmiştir. Stromal TIL yoğunluğu ile postoperatif patolojik tanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı sonuç elde edilmemiştir (p=0,063). Peritümöral TIL yoğunluğu ile postoperatif patolojik tanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı sonuç elde edilmemiştir (p=0,084).

4.3. ROC ANALİZLERİ

Stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin prognoz üzerindeki etkisi ROC analizleriyle değerlendirildi. Stromal TIL seviyesinin mortalite, lokal nüks ve uzak metastaz için AUC değerleri sırasıyla 0,577, 0,625, 0,621 idi. Ancak stromal TIL seviyesi mortalite, lokal nüks veya uzak metastaz için tek başına anlamlı bir belirteç değildi. Peritumoral TIL seviyesinin mortalite, lokal nüks ve uzak metastaz için AUC değerleri sırasıyla 0,627, 0,646, 0,680 idi. Benzer şekilde peritumoral TIL seviyesi mortalite, lokal nüks veya uzak metastaz için tek başına anlamlı bir belirteç değildi (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin prognoz üzerindeki belirleyiciliği

	AUC	%95 GA	p değeri
Mortalite			
Stromal	0,577	0,384-0,754	0,448
Peritumoral	0,627	0,432-0,796	0,209
Lokal nüks			
Stromal	0,625	0,430-0,794	0,218
Peritumoral	0,646	0,451-0,811	0,170
Uzak metastaz			
Stromal	0,621	0,427-0,791	0,274
Peritumoral	0,680	0,486-0,838	0,081

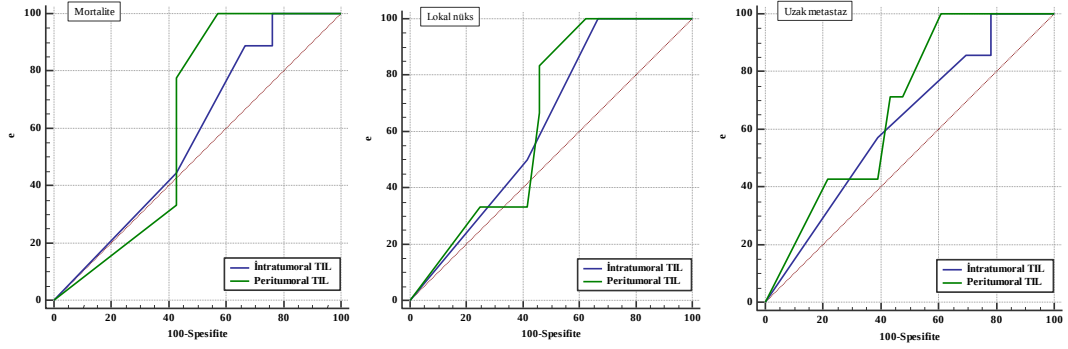
AUC; eğri altında kalan alan, GA; güven aralığı

ROC analizi sonrasında en iyi tanısal performansa sahip cut-off değerleri hesaplandı. Mortalite için stromal TIL seviyesinin ($\leq$ %30) sensitivitesi %100, spesifitesi %23,8 idi. Lokal nüks için ($\leq$ %10) bu değerler sırasıyla %100 ve %33,3, uzak metastaz için ($\leq$ %30) ise %100 ve %21,7 idi. Mortalite için peritumoral TIL seviyesinin ($\leq$ %40) sensitivitesi %100, spesifitesi %42,8 idi. Lokal nüks için ($\leq$ %30) bu değerler sırasıyla %83,3 ve %54,1, uzak metastaz için ($\leq$ %40) ise %100 ve %39,1 idi (Şekil 4.4, Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin prognoz üzerindeki belirleyiciliği

	Cut-off	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
Mortalite					
Stromal	$\leq$ %30	100,0	23,8	36,0	100,0
Peritumoral	$\leq$ %40	100,0	42,8	42,9	100,0
Lokal nüks					
Stromal	$\leq$ %10	100,0	33,3	27,3	100,0
Peritumoral	$\leq$ %30	83,3	54,1	31,2	92,9
Uzak metastaz					
Stromal	$\leq$ %30	100,0	21,7	28,0	100,0
Peritumoral	$\leq$ %40	100,0	39,1	33,3	100,0

PPD; pozitif prediktif değer, NPD; negatif prediktif değer



Şekil 4.4. Stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin prognoz ile ilişkisini gösteren ROC grafikleri

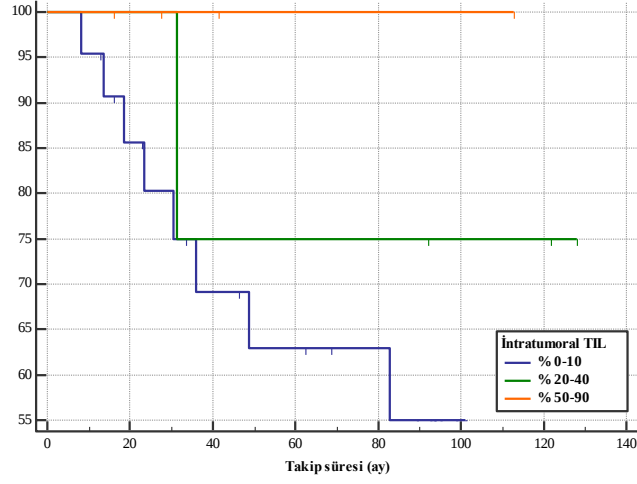
4.4. SAĞKALIM ANALİZLERİ

Stromal ve peritumoral TIL seviyelerine göre hastalar gruplandırılarak sağkalım analizleri gerçekleştirildi. Stromal TIL seviyesi %10-20 olan hastaların ortalama sağkalım süresi 72 ay, %20-40 olan hastaların 103 ay, %50-90 olanların ise 112 ay idi. Ancak stromal TIL seviyeleri arasında sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Şekil 4.5, Tablo 4.27). Ancak gruplardaki hasta sayısının az olması istatistiksel olarak önemli bir sınırlılıktı. Benzer şekilde peritumoral TIL seviyelerine göre hastalar gruplanarak sağkalım analizleri tekrarlandı. Peritumoral TIL seviyesi %10-20 olanların ortalama sağkalım süresi 84 ay, %20-40 olanların 27,8 ay, %50-90 olanların ise 108,6 ay idi. peritumoral TIL seviyesi %50-90 olanların sağkalım süreleri anlamlı derecede daha yüksekti (Şekil 4.6, Tablo 4.27)

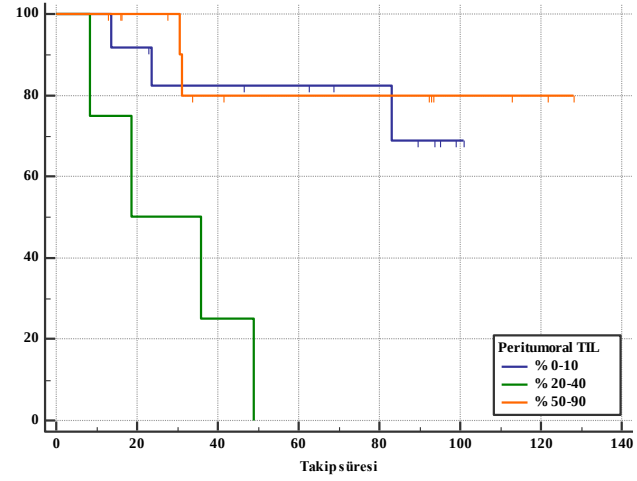
Tablo 4.27. Stromal ve peritumoral TIL seviyelerine göre sağkalım sürelerinin analizi

	n	Ortalama (ay)	SE	p değeri
Stromal TIL				0,444
%0-10	22	72,0	8,2	
%20-40	4	103,8	20,9	
%50-90	4	112,8	0	
Peritumoral TIL				0,010
%0-10	12	84,0	9,1	
%20-40	4	27,8	9,0	
%50-90	14	108,6	12,2	

TIL; Tümör infiltrate lenfosit, SE; standart hata
Kaplan Meier analizi, Log rank testi kullanıldı



Şekil 4.5. Stromal TIL seviyesine göre hastaların sağkalım süreleri



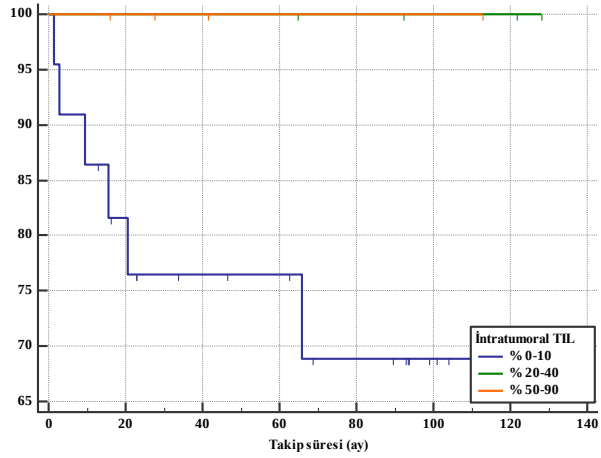
Şekil 4.6. Peritumoral TIL seviyesine göre hastaların sağkalım süreleri

Peritumoral ve stromal TIL seviyelerinin nüksüz sağkalım (recurrence-free survival) oranları üzerindeki etkisi analiz edildi. Sağkalım analizlerinde stromal TIL seviyesi %0-10 olanların nüksüz sağkalım süresinin ortalama 86,8 ay, %20-40 olanların 128 ay, %50-90 olanların ise 112,8 ay olduğu izlendi. Ancak stromal TIL seviyeleri arasında nüksüz sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık görülmedi (Şekil 4.7, Tablo 4.28). Peritumoral TIL seviyesi %0-10 olanların ortalama nüksüz sağkalım süresi 100,9 ay, %20-40 olanların 10,6 ay, %50-90 olanların ise 118,2 ay idi. Nüksüz sağkalım süreleri arasında anlamlı bir farklılık izlendi ($p<0,001$). Peritumoral TIL seviyesi %20-40 olanların nüksüz sağkalım süresinin diğer peritumoral TIL gruplarından daha düşük olduğu dikkat çekmekteydi. Ancak peritumoral TIL seviyesi %20-40 olan sadece 4 hasta vardı (Şekil 4.8, Tablo 4.28).

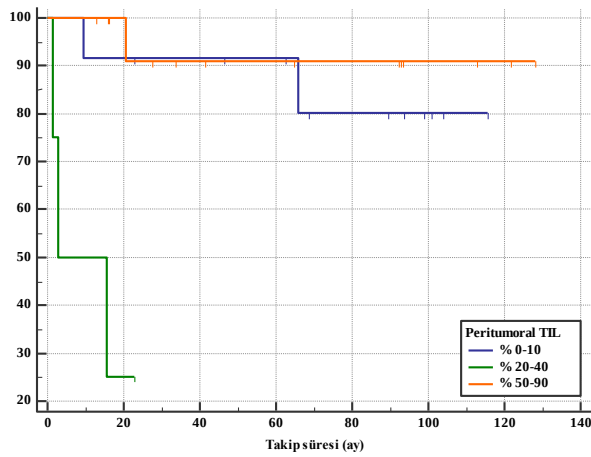
Tablo 4.28. Stromal ve peritumoral TIL seviyelerine göre nüksüz sağkalım süresi analizleri

	n	Ortalama (ay)	SE	p değeri
Stromal TIL				0,297
%0-10	22	86,8	9,9	
%20-40	4	128,0	0	
%50-90	4	112,8	0	
Peritumoral TIL				<0,001
%0-10	12	100,9	9,5	
%20-40	4	10,6	4,4	
%50-90	14	118,2	9,3	

TIL; Tümör infiltre lenfosit, SE; standart hata
Kaplan Meier analizi, Log rank testi kullanıldı



Şekil 4.7. Stromal TIL seviyesine göre hastaların nüksüz sağkalım süreleri



Şekil 4.8. Peritumoral TIL seviyesine göre hastaların nüksüz sağkalım süreleri

5. TARTIŞMA

Tükürük bezi tümörleri baş ve boyun neoplazmlarının %4'ten daha az kısmını oluşturmaktadır. Erişkin popülasyonda bu neoplazmların çoğu parotis bezinde izlenirken yaklaşık %80'i benign karakterlidir³². Pleomorfik adenom parotis bezinde en sık görülen benign tükürük bezi tümörüdür³². WT ise parotiste izlenen en sık ikinci benign tükürük bezi neoplazmıdır.

Malign tükürük bezi kanserleri nadir görülen tümörler olup, baş ve boyun kanserlerinin yalnızca %3'ünü oluşturur. Parotis tümörleri arasında, MEK en sık görülen türken, bunu sırasıyla adenoid kistik karsinom ve asinik hücreli karsinom takip etmektedir³. Bizim vaka serimizde de operasyon sonrasında histopatolojik inceleme sonrasında (nihai tanı) en sık izlenen tümör tipleri arasında mukoepidemoid karsinom (%36,7), duktal karsinom (%20), adenoid kistik karsinom (%13,4) ve asinik hücreli karsinom (%10,1) idi. Duktal karsinom literatüre kıyasla bizim vakalarımız arasında daha sık gözlenmiştir. Bu farklılığın, kliniğimizin referans merkezi olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Referans merkezleri genellikle daha kompleks ve agresif klinik seyir gösteren vakaların sevk edildiği merkezler olup, bu durum duktal karsinom gibi daha nadir ancak yüksek malign potansiyele sahip tümörlerin oranını artırmış olabilir. Ayrıca, duktal karsinomun prognozunun daha kötü olması nedeniyle, bu hastaların daha sık multidisipliner değerlendirme ve ileri tedavi ihtiyacı sebebiyle kliniğimize yönlendirilmiş olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Literatürde malign tükürük bezi tümörlerinin özellikle 6. Ve 7. dekada görüldüğü ve özellikle erkek predominansı olduğu belirtilmektedir¹¹⁵. Bizim vakalarımız da 6. dekad ağırlıklı görülmekle birlikte kadın predominansı izlenmektedir. Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın yaş ortalaması $54,9 \pm 16,1$ idi (18-89 yaş). Hastaların %60'ı kadın, %40'ı erkekti. Kadın/erkek oranı 1,5/1 idi. Hastaların median takip süresi 47,5 ay idi (8-128 ay). Bu takip süresi hastaların uzun dönem sonuçlarını değerlendirebilmek için önemli bir süredir.

Hastalar genellikle yüzde şişlik, ağrı veya fasiyal paralizi şikayetleri ile prezente olmaktadır. Bizim vakalarımızın tümü tarafımıza boyunda şişlik şikayetiyle başvurmuştu. 2 hastamızda ise fasiyal paralizi mevcuttu. Fasiyal sinir paralizisi ile başvuran hastaların prognozunun daha kötü olduğunu bilmekteyiz¹¹⁶.

Tükürük bezi tümörlerinin tanısında USG ve USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) önemli rol oynamaktadır. Tükürük bezi hastalıklarında uzmanlaşmış deneyimli bir patoloji uzmanının değerlendirmesiyle, malign ve benign hastalıkların %90 oranında doğru şekilde ayrıştırılabileceği belirtilmiştir¹¹⁷. Çalışmamızda, opere edilen 30 hastanın 8'inin preoperatif USG eşliğinde yapılan İİAB sitolojisi benign, 22'sinin ise malign olarak raporlanmıştır. Bu sonuç, literatürde belirtilen doğruluk oranlarından daha düşük olmakla birlikte bunun sebebi muhtemelen hastanemize konsülte edilen ve dış merkezde tanı konulamayan hastalar kaynaklıdır. Bu sonuçlar klinik pratiğimizde biyopsi sonuçlarının cerrahi tedaviye yönelik kararları nasıl şekillendirdiğine işaret etmektedir. Biyopsi sonuçlarının her zaman %100 doğrulukta olmadığı ve bazı benign tümörlerin de malignite potansiyeli taşıyabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, biyopsi sonuçları her ne kadar yardımcı olsa da, kesin tanının ve tedavi planının oluşturulmasında diğer klinik bulgular, görüntüleme sonuçları ve histopatolojik değerlendirmelerle birleştirilmiş çok disiplinli bir yaklaşım gereklidir. Sonuç olarak, tükürük bezi tümörlerinde USG ve İİAB'nın birleşimi, tanının doğruluğunu artırmakta ve tedavi kararlarını yönlendirmekte önemli bir rol oynamaktadır. Bizim çalışmamızda, preoperatif biyopsi sonuçlarının doğruluğu, klinik pratiğin doğruluğunu ve güvenilirliğini desteklemektedir.

Hastanın ilk değerlendirmesi sırasında, tedavi öncesinde klinik sınıflandırmanın [c(TNM)] hekim tarafından, Uluslararası Kanser Kontrol Birliği'nin (UICC) TNM sekizinci baskı evreleme sistemi temel alınarak yapılması önerilmektedir¹¹⁸. Biz de hastalarımızı bu öneriye uygun olacak şekilde sınıflandırdık. Malign parotis tümörlerinin TNM evrelemesinde en sık izlenen evreler T2N0 (%36,7), T1N0 (%30,0) ve T3N0 (%13,3) idi.

Yaptığımız çalışmada, malign parotis tümörlerinde mortaliteyi etkileyen

faktörler detaylı olarak incelenmiştir. Yaş ve cinsiyetin mortalite üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (çalışmamızda $p=0,170$ ve $p=0,418$) görülmesine rağmen, kaybedilen hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olması dikkat çekici bir bulgu olarak karşımıza çıkmıştır. Literatürde, ileri yaştan malign tümörlü hastalarda genel prognoz üzerindeki olumsuz etkileri daha önce bildirilmiştir¹¹⁹. Bununla birlikte, cinsiyetin mortalite üzerine etkisi konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır ve bu durum özellikle tümör tipleri arasında heterojenite ile ilişkili olabilir. Postoperatif patoloji sonuçlarımıza göre, tümör tipinin mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediği saptanmıştır ($p=0,687$). Ancak tümör gradenin mortalite üzerindeki etkisi anlamlı bulunmuştur ($p=0,040$). Yüksek gradeli tümörlerin prognoz açısından daha olumsuz bir tablo sunduğu çalışmamızda da desteklenmiştir. Yüksek gradeli tümörler, daha agresif biyolojik davranış sergileyerek invazyon, metastaz ve mortalite oranlarını arttırabilir¹¹¹. Bu çalışmadaki hastaların %43,3'ü ($n=13$) yüksek, %40'ı ($n=12$) düşük ve %16,7'si ($n=5$) orta gradeli tümör tanısı almıştır. Kaybedilen 9 hastanın %77,8'inin ($n=7$) yüksek gradeli tümöre sahip olması, bu bulguyu destekler niteliktedir. Ayrıca, yüksek gradeli tümörlerde genellikle PNI, LVI ve nüks oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu bulgular, yüksek gradeli tümörlerde cerrahi sınırların genişletilmesi ve adjuvan tedavi yaklaşımlarının daha agresif bir şekilde uygulanması gerektiğini ortaya koymaktadır¹¹⁹. Sonuç olarak, malign tümörlerde tümör gradenin mortalite üzerindeki etkisi açıktır ve bu parametre, hem prognostik değerlendirme hem de tedavi planlamasında kritik bir rol oynamaktadır. Yüksek gradeli hastaların daha yakından takip edilmesi ve kombine tedavi stratejilerinin planlanması, hasta sağkalım oranlarını iyileştirmek için önemlidir.

Mortaliteyi etkileyen bir diğer önemli parametre hastanın TNM evresidir. Çalışmamızda, tümörün T evresinden bağımsız olarak N pozitifliğinin mortaliteyi belirgin şekilde etkilediği saptanmıştır. T evresi açısından kaybedilen ve sağ kalan olgular arasında anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, kaybedilen olgularda N2 evresi sıklığının sağ kalanlardan daha yüksek olduğu ($p=0,035$) görülmüştür. Literatürde N pozitifliğinin, özellikle N2 ve üzeri evrelerin, hem lokal hem de uzak kontrol oranlarını etkileyerek mortaliteyi artırdığı belirtilmiştir¹¹¹. Çalışmamızda da

N pozitifliği uzak metastazı arttıran ($p=0,0031$) önemli bir faktör olarak görülmektedir. Ayrıca, N pozitifliği olan hastalarda, daha agresif cerrahi ve adjuvan tedavi gereksinimi prognozu doğrudan etkileyen faktörlerdendir. Bu sonuçlar, TNM evrelemesinin prognostik önemini ve tedavi stratejilerinin belirlenmesindeki kritik rolünü bir kez daha ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, malign tümörlerde tümör gradenin ve TNM evrelemesinin mortalite üzerindeki etkisi açıktır ve bu parametreler, hem prognostik değerlendirme hem de tedavi planlamasında kritik bir rol oynamaktadır.

Mortaliteyi etkileyen en önemli unsurlardan biri de tümörün lokal, rejyonel veya uzak metastaz şeklinde nüksüdür. Çalışmamızda, kaybedilen hastaların %55,6'sında ($n=5$) lokal nüks ve %66,7'sinde ($n=6$) uzak metastaz saptanmıştır. Hastalarımızda görülen uzak metastazlarının hepsi akciğer bölgesindeydi. Takipler sırasında 9 hasta (Hastaların %30'u) kaybedilmişti. Literatürde de belirtildiği gibi, nüks durumları hem lokal hem de uzak metastazlarla ilişkili olarak mortalite oranlarını artırmaktadır^{111,119}. Çalışmamızda mortalite ile lokal nüks arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,005$). Benzer şekilde, mortalite ile uzak metastaz arasındaki ilişki de anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Bu bulgular, nüks durumlarının prognoz üzerindeki belirgin etkisini vurgulamaktadır. Özellikle uzak metastazı olan hastalarda daha kötü sağkalım oranları bildirilmiştir¹²⁰.

Çalışmamızda, adjuvan tedavi alan hastalar arasında anlamlı bir fark izlenmezken, mortalite oranı değerlendirildiğinde yalnızca RT uygulanan hastaların daha düşük oranda kaybedildiği belirlenmiştir ($p=0,049$). Literatürde de RT'nin, özellikle cerrahi sonrası adjuvan tedavi olarak uygulandığında lokal kontrolü artırdığı ve sağkalımı iyileştirdiği bildirilmiştir¹²¹. Ancak, RT'nin tek başına sağkalım avantajı sağlama konusundaki etkinliği tartışmalı olup, hastaların genel prognozu üzerindeki etkisinin sınırlı olabileceği vurgulanmaktadır¹²². Lokal nüks gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında adjuvan tedavi sıklığı açısından anlamlı bir fark izlenmezken, mortalite açısından yalnızca KT uygulanan hastaların daha yüksek oranda kaybedildiği saptanmıştır ($p=0,004$). KT'nin tek başına uygulandığında sağkalım üzerine sınırlı etkisi olduğu ve bu nedenle malign parotis tümörlerinde

genellikle multimodal tedavi stratejileri ile birlikte kullanılması gerektiği literatürde de vurgulanmaktadır¹²¹. Bu bulgular, özellikle ileri evre hastalarda agresif cerrahi yaklaşımların yanı sıra RT ve sistemik tedavi modalitelerinin daha dikkatli planlanması gerektiğini düşündürmektedir. Gelecekteki çalışmalar, immünoterapiler ve hedefe yönelik ajanların etkinliğini değerlendiren prospektif araştırmalar ile desteklenmelidir.

Parotis bezi maligniteleri, histolojik ve biyolojik açıdan oldukça heterojen bir grup olup, bu durum prognostik faktörlerin belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Mevcut literatürde, sağkalım ve klinik seyirle ilişkili net bir prognostik faktör belirlenememiştir. Örneğin, Barnes ve ark.¹²³, parotis tümörlerinin histolojik alt tiplerinin prognostik önemini değerlendirmiş ve farklı alt tiplerin farklı klinik seyirler gösterdiğini belirtmiştir. Benzer şekilde, Eveson ve Cawson¹²⁴, malign parotis tümörlerinin histolojik çeşitliliğinin, tedavi sonuçlarını ve hasta sağkalımını etkilediğini vurgulamıştır. Ayrıca, Guzzo ve ark.¹²⁵, parotis tümörlerinin histolojik çeşitliliği nedeniyle prognostik faktörlerin belirlenmesinin zor olduğunu ve bu durumun tedavi planlamasında zorluklara yol açtığını belirtmiştir. Bu nedenle, immün sistemin tümör mikroçevresi üzerindeki etkilerini anlamaya yönelik biyobelirteçlerin araştırılması giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Çalışmamızda TIL yoğunluğunu değerlendirmemizin temel nedeni de, bu heterojenite içinde prognostik açıdan anlamlı bir parametre olup olmadığını belirlemeye yönelik bir katkı sağlamaktır.

Tümör mikroçevresinde bağışıklık hücrelerinin rolü son yıllarda yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. TIL'ler, kan dolaşımını terk etmiş ve bir tümöre göç etmiş beyaz kan hücreleridir (T ve B hücreleri dahil) ve tümörün stromasında bulunabilirler¹²⁶. TIL'lerin ana rollerinden biri, tümör hücrelerini öldürmek olduğundan, varlıkları ve yüksek yoğunlukları genellikle daha iyi klinik sonuçlarla (genel sağkalım ve immünoterapilere yanıt) ilişkilendirilir⁹⁵. Daha önceki çalışmalarda, diğer yazarlar yüksek stromal TIL yoğunluğunun meme⁹² ve kolorektal kanser⁹⁷ hastalarında sağkalım avantajı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Yüksek yoğunlukta lenfosit infiltrasyonu, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomada daha iyi klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir^{127,128}. Son zamanlarda

yayımlanan bir makalede, baş ve boyun kanseri metastazlarından elde edilen TIL'ler incelenmiştir. TIL'ler, yüksek verimlilikle (hasta gruplarının %80'inde, bazı hastalarda 3500 katına kadar genişleme sağlanarak) genişletilmiş ve tümör antijenlerinin tanınması, hastaların %60'ında başarılı bir şekilde gösterilmiştir¹²⁹.

Ancak bu bulgular, parotis kanserleri gibi daha az yaygın kanser türleri için henüz netleşmemiştir. Bu çalışmada, stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin malign parotis tümörlerindeki klinikopatolojik prognostik faktörler ve hasta sonuçları üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

Pek çok çalışma, TIL'lerin ve lenfosit alt tiplerinin belirli rolüne odaklanmış olsa da, parotis kanserinde TIL'lerin değerlendirilmesi için patologlar tarafından genel olarak kabul edilen standart bir protokol bulunmamaktadır. Çalışmamızda, metodolojik hataları azaltmak ve TIL değerlendirmesini standartlaştırmak amacıyla, meme kanserinde TIL'lerin değerlendirilmesi için önerilen protokolün kullanılmasını önerdik⁹². Salgado ve ark. tarafından önerilen kılavuzlara göre⁹², patolog tümör alanını seçmeli, stromal alanı tanımlamalı, ardından düşük büyütme altında tarama yaparak inflamatuvar infiltrasyonu belirlemeli ve stromal TIL yüzdesini (üç yüzde aralığına göre) değerlendirmelidir. Bu kılavuza göre, patolog önce tümör bölgesini ve stromal alanı seçer, ardından düşük büyütmede tarama yaparak inflamatuvar infiltrasyonu belirler ve stromal TIL yüzdesini (üç yüzde aralığına göre; %0–10, %20–40, %50–90) değerlendirir⁹².

Çalışmamızda, stromal TIL seviyelerinin büyük bir kısmının (%73,3) düşük (%0-10 arası) olduğu, peritumoral TIL seviyelerinin ise daha dengeli bir dağılım gösterdiği bulunmuştur. İntratumoral TIL seviyesi median değeri %10 (%5-90 aralığında), peritumoral TIL seviyesi ise median %25 (%5-90 aralığında) idi. İntratumoral TIL seviyesi hastaların %73,3'ünde (n=22) %0-10 arasında, %13,3'ünde (n=4) %20-40 arasında, %13,3'ünde (n=4) %50-90 arasında idi. Peritumoral TIL seviyesi hastaların %40'ında (n=12) %0-10 arasında, %13,3'ünde (n=4) %20-40 arasında, %46,7'sinde (n=14) %50-90 arasında idi. Stromal ve peritumoral TIL seviyelerine göre hastalar gruplandırılarak sağkalım analizleri gerçekleştirildi. Stromal TIL seviyesi %10-20 olan hastaların ortalama sağkalım

süresi 72 ay, %20-40 olan hastaların 103 ay, %50-90 olanların ise 112 ay idi. Ancak stromal TIL seviyeleri arasında sağ kalım süreleri açısından anlamlı farklılık izlenmemesine ($p=0,444$) rağmen TIL yoğunluğu arttıkça sağkalım süresinin uzadığı görülmektedir. Benzer şekilde peritumoral TIL seviyelerine göre hastalar gruplanarak sağ kalım analizleri tekrarlandı. Peritumoral TIL seviyesi %10-20 olanların ortalama sağkalım süresi 84 ay, %20-40 olanların 27,8 ay, %50-90 olanların ise 108,6 ay idi. **Peritumoral TIL seviyesi %50-90 olanların sağ kalım süreleri anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,010$).** Sağkalım analizleri, peritumoral TIL seviyesi yüksek olan (%50-90) hastaların genel ve nüksüz sağkalım sürelerinin anlamlı derecede daha uzun olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, peritumoral bağışıklık yanıtının, stromal yanıtı göre daha etkili bir prognostik belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bu da literatüre, diğer çalışmalardan farklı olarak yeni bir perspektif kazandırmaktadır.

Sağkalım analizleri, peritumoral TIL seviyesi %20-40 arasında olan hastaların nüksüz sağkalım sürelerinin diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) daha düşük olduğunu göstermiştir. Ancak bu gruptaki sınırlı hasta sayısı ($n=4$), bu sonuçların genelleştirilebilirliği açısından önemli bir kısıt oluşturmuştur. Benzer şekilde, stromal TIL seviyeleri ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış olsa da, örneklem büyüklüğünün yetersizliği bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı hale gelmesini engellemiş olabilir.

Literatürde TIL seviyeleri ile sağkalım arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar, sonuçların kanser türleri arasında heterojen olduğunu ortaya koymaktadır. Örneğin, TIL yoğunluğunun parotis bezi AHK üzerindeki tümör prognostik rolü Hiss ve ark.⁹³ tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, 36 primer AHK vakası üzerinde uzun dönem klinik takip ile TIL yoğunluğunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada, yüksek dereceli dönüşüm, lenf nodu metastazı ve kötü prognoz ile ilişkilendirilen artmış immün hücre infiltrasyonu (özellikle T ve B hücreleri) ile yüksek PD-L1 ekspresyonunun, tümör hücreleri ile immün hücre infiltratları arasında önemli bir etkileşim olabileceği ve bu durumun immün kontrol noktası inhibisyonu tedavisinin potansiyel bir strateji olarak kullanılabileceğini öne sürmüştür. Buna karşılık, İtalya'da gerçekleştirilen ve parotis bezi AHK'lu hastalarla

yapılan en büyük kohort çalışmasında, TIL'lerin lenf nodu metastazları, tümör derecesi ve genel sağkalım (OS) üzerinde prognostik bir değeri olmadığı bulunmuştur⁹⁸. De Virgilio ve ark.⁹⁹ tarafından Temmuz 2023'te yayınlanan çalışmada, malign parotis tümörlerinde immün yoğunluğun artışının kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu konuda yapılmış en son çalışma, Haziran 2024'te De Luca ve ark.⁹¹ tarafından yayınlanan ve 107 malign parotis tümöründe TIL'lerin prognostik rolünü araştıran çalışmadır. Bu çalışmada, TIL'lerin prognoz üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışma sonucumuz, literatürdeki tükürük bezinde TIL yoğunluğu ile ilgili yapılmış çalışmaların heterojen olması nedeniyle diğer çalışma sonuçlarıyla net karşılaştırma yapılamamakla birlikte literatürdeki baş boyun kanserleri ve diğer bölge tümörleri (meme, kolorektal gibi) sonuçlarıyla örtüşmektedir.

Mortalite varlığına göre stromal ve peritumoral TIL seviyeleri analiz edildi. Sağ kalan ve kaybedilen olgular arasında TIL seviyelerinde anlamlı bir farklılık izlenmedi. Ancak kaybedilen hastalarda peritümöral TIL yoğunluğunun az olması (kaybedilen hastalarda median %20, yaşayanlarda median %40) dikkat çekiciydi.

ROC analizi sonrasında en iyi tanısal performansa sahip cut-off değerleri hesaplandı. Mortalite için stromal TIL seviyesinin ($\leq$ %30) sensitivitesi %100, spesifitesi %23,8 idi. Lokal nüks için ($\leq$ %10) bu değerler sırasıyla %100 ve %33,3, uzak metastaz için ($\leq$ %30) ise %100 ve %21,7 idi. Mortalite için peritumoral TIL seviyesinin ($\leq$ %40) sensitivitesi %100, spesifitesi %42,8 idi. Lokal nüks için ($\leq$ %30) bu değerler sırasıyla %83,3 ve %54,1, uzak metastaz için ($\leq$ %40) ise %100 ve %39,1 idi. Bu sonuçlara göre stromal TIL seviyesinin düşük olduğu hastalarda bu olayların daha yüksek bir duyarlılıkla öngörülebildiği, ancak özgüllüğün düşük olduğu görülmüştür. Peritumoral TIL seviyelerinde ise hem duyarlılık hem de özgüllük oranları daha dengeli bulunmuştur. Özellikle peritumoral TIL seviyesinin %50-90 arasında olması, hastaların uzun sağkalım süreleriyle ilişkiliydi. ROC analizleri, TIL seviyelerinin klinik sonuçlar için bir belirteç olma potansiyelini ortaya koymakla birlikte, stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin düşük özgüllük oranları, bu belirteçlerin klinik uygulamadaki kullanımını sınırlamaktadır.

Tümör grade'i, T ve N evresi, LVI, PNI ve nekroz gibi faktörlerle TIL seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamaması, TIL'lerin malign parotis tümörlerinde bağımsız bir prognostik belirteç olarak kullanılabilmesinin kısıtlı olabileceğini göstermektedir. Ancak, TIL'lerin alt tiplerinin (örneğin CD4+, CD8+, FOXP3+ lenfositler) değerlendirilmesi, bağışıklık mikroçevresinin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlayabilir. Ayrıca parotis bezi tümörleri büyük ve heterojen bir tümör grubunu oluşturmaktadır. Bu nedenle tükürük bezi tümörlerinin her bir alt tipi ile ve daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalar mevcut bilgileri geliştirecektir.

Tümör infiltrasyon lenfositleri (TIL), immünoterapinin etkinliği açısından önemli bir prognostik ve prediktif biyomarker olarak değerlendirilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle yüksek TIL yoğunluğunun, çeşitli kanser türlerinde immünoterapilere daha iyi yanıt ve olumlu klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Denkert ve ark.¹³⁰ gerçekleştirdiği bir çalışmada, HER2-pozitif meme kanseri hastalarında yüksek TIL seviyelerinin trastuzumab tedavisine daha iyi yanıt ile korele olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, melanom hastalarında yapılan araştırmalar, PD-1/PD-L1 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda yüksek TIL yoğunluğunun daha iyi terapötik yanıtlar ve uzun süreli sağkalım ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur¹³¹. Bu bulgular, TIL yoğunluğunun immünoterapötik yaklaşımların bireyselleştirilmesinde dikkate alınması gereken önemli bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışma, malign parotis tümörlerinde stromal ve peritumoral TIL yoğunluklarının klinikopatolojik özellikler ve hasta sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Bulgular, peritumoral TIL seviyelerinin prognoz üzerinde daha belirgin bir etkisi olduğunu göstermiştir. Özellikle peritumoral TIL seviyesi %50-90 arasında olan hastaların genel ve nüksüz sağkalım sürelerinin anlamlı derecede uzun olması, bağışıklık yanıtının prognoz belirlemedeki önemini vurgulamaktadır. Buna karşın, stromal TIL seviyeleri ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. ROC analizleri, TIL seviyelerinin klinik sonuçlar için bir belirteç olma potansiyelini ortaya koymakla birlikte, stromal ve peritumoral TIL seviyelerinin düşük özgüllük oranları, bu belirteçlerin klinik uygulamadaki kullanımını sınırlamaktadır.

Sonuçlarımız, parotis tümörlerinde TIL seviyelerinin potansiyel prognostik değerini desteklemektedir. Ancak, literatürdeki heterojen bulgular ışığında, TIL değerlendirmelerinin klinik kullanımı için standardize edilmiş protokollerin geliştirilmesi ve lenfosit alt tiplerinin detaylı analizlerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, bağışıklık yanıtını hedefleyen yeni tedavi yaklaşımlarının (örneğin, immünoterapiler) malign parotis tümörlerinde etkinliği, bağışıklık mikroçevresinin daha iyi anlaşılmasıyla artırılabilir. Bu bağlamda, çalışmamız bağışıklık sisteminin malign parotis tümörlerindeki rolüne dair yeni perspektifler sunmaktadır.

Parotis bezi malignitelerinin yüksek histolojik ve biyolojik çeşitlilik göstermesi, prognostik belirteçlerin standartlaştırılmasını ve klinik pratiğe entegre edilmesini zorlaştırmaktadır. Bu bağlamda, tümör mikroçevresinin immünolojik bileşenlerinin incelenmesi, prognostik ve prediktif faktörlerin belirlenmesine yönelik önemli bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır. TIL yoğunluğu, immün yanıtın tümör prognozundaki rolünü anlamaya yönelik değerli bir parametre olabilir. Ayrıca immünoterapi gibi tedavilere yanıt için önemli bir parametredir. Gelecekte, daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak prospektif çalışmalar, TIL'lerin klinik kullanım potansiyelini ve prognostik değerini daha iyi ortaya koyacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Shah J, Patel S, Wong R ; Jatin Shah's Head and Neck Surgery and Oncology Fifth Edition ; Chapter 13 Salivary Glands ; 557 - 608.
2. Cavaliere, M.; De Luca, P.; Scarpa, A.; Savignano, L.; Cassandro, C.; Cassandro, E.; Iemma, M. Acinic cell carcinoma of the parotid gland: From pathogenesis to management: A literature review. *Eur. Arch Otorhinolaryngol.* 2020, 277, 2673–2679.
3. Locati, L.D.; Ferrarotto, R.; Licitra, L.; Benazzo, M.; Preda, L.; Farina, D.; Gatta, G.; Lombardi, D.; Nicolai, P.; Poorten, V.V.; et al. Current management and future challenges in salivary glands cancer. *Front. Oncol.* 2023, 13, 1264287.
4. De Luca, P.; de Campora, L.; Tassone, D.; Atturo, F.; Colangeli, R.; Petruzzi, G.; Fermi, M.; Molinari, G.; Abeshi, A.; Cintoli, G.; et al. Acinic cell carcinoma of the parotid gland: Timeo Danaos et dona ferentes? A multicenter retrospective analysis focusing on survival outcome. *Eur. Arch Otorhinolaryngol.* 2022, 279, 5821–5829.
5. Kim HJ, Kim JS. Ultrasound-guided core needle biopsy in salivary glands: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2018;128(1):118–25.
6. Iqbal H, Bhatti ABH, Hussain R, Jamshed A. Ten year experience with surgery and radiation in the management of malignant major salivary gland tumors. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:2195–9.
7. Iwata AJ, Williams AM, Taylor AR, Chang SS. Socioeconomic disparities and comorbidities, not race, affect salivary gland malignancy survival outcomes. *Laryngoscope.* 2017;127:2545–50.
8. Kokemueller H, Swennen G, Brueggemann N, Brachvogel P, Eckardt A, Hausamen JE. Epithelial malignancies of the salivary glands: Clinical experience of a single instit.
9. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Cancer of the parotid gland: a clinicopathologic study of 288 primary cases. *Am J Surg.* 1975;130:452-459.
10. Pedersen D, Overgaard J, Sogaard H, et al. Malignant parotid tumors in 110 consecutive patients: treatment results and prognosis. *Laryngoscope.* 1992;102:1064-1069.
11. Zbaren P, Schupbach J, Nuyens M, et al. Carcinoma of the parotid gland. *Am J Surg.* 2003;186:57-62.
12. Chakrabarti S, Nair D, Malik A, et al. Prognostic factors in parotid cancers: Clinicopathological and treatment factors influencing outcomes. *Indian J Cancer.* 2018;55(1):98. doi:10.4103/ijc.IJC_503_17
13. Moore KL. Essentials of Human Embryology. B.C. Decker; 1988.

14. Nanci A. Ten Cate's Oral Histology - E-Book: Ten Cate's Oral Histology - E- Book. Elsevier Health Sciences; 2017.
15. Martinez-Madrigal F, Micheau C. Histology of the major salivary glands. *Am J Surg Pathol*. 1989;13(10):879-899. doi:10.1097/00000478-198910000-00008.
16. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book: Elsevier Health Sciences; 2015.
17. Flint P, Bruce H. Haughey, Valerie J. Lund, K. Thomas Robbins, J. Regan Thomas, Marci M. Lesperance, Howard W. Francis ; Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery, Seventh Edition ; Chapter 81: Physiology of the Salivary Glands ; Ravindhra G. Elluru ; 1139 – 1148.
18. Robert L ; Surgery of the Salivary Glands ; Chapter 1 Salivary Gland Anatomy ; 2-11.
19. <https://radiologykey.com/major-salivary-glands-and-peripheral-facial-nerve-parotid-submandibular-and-sublingual-and-related-spaces-introduction-and-general-imaging-principles/#fg175-8>. 10 Eylül 2018.
20. Koç C; Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 3. Baskı 2019; Bölüm 9 Tükürük Bezi Tümörleri; 881-897.
21. Cilingiroglu Anli S, Kazak Z. Bilateral variation of the parotid gland in cadaver: a case report. *Nagoya J Med Sci*. 2023;85(2):388-394. doi:10.18999/nagjms.85.2.388
22. [web.duke.edu/anatomy/Lab17/Lab18modifiedImages/N%2021A_1%20 modified.jpg](http://web.duke.edu/anatomy/Lab17/Lab18modifiedImages/N%2021A_1%20modified.jpg) .10 Eylül 2018.
23. Flint P, Bruce H. Haughey, Valerie J. Lund, K. Thomas Robbins, J. Regan Thomas, Marci M. Lesperance, Howard W. Francis ; Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery, Seventh Edition ; Chapter 84 : Benign Neoplasms of the Salivary Glands ; Jennifer R. Wang, Diana M. Bell, Ehab Y. Hanna ; 1171 – 1188.
24. Moore KL. Clinically Oriented Anatomy. 3th ed. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins, 1992, 670–671: 751-2.
25. Bodner L. Parotid sialolithiasis. *J Laryngol Otol*.1999, 113: 266-7.
26. Brook I. Diagnosis and management of parotitis. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1992;118(5):469-71.
27. Sekikawa Y, Hongo I. HIV-associated benign lymphoepithelial cysts of the parotid glands confirmed by HIV-1 p24 antigen immunostaining. *BMJ Case Rep*. 2017, 38-48.
28. Önerci M, Korkmaz H; Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi 2. Baskı; Bölüm 26 Tükürük Bezleri ve Hastalıkları ; 351-365.
29. Cummings Otolaryngology, Head and Neck Surgery, 3-Volume Set, 7th Edition, Chapter 84 Benign Neoplasms Of Salivary Gland;1172. NOBEL Kitabevi. Accessed January 12, 2025.

<https://www.nobelkitabevi.com.tr/kulak-burun-bogaz-hastalıkları-/19009-cummings-otolaryngology-head-and-neck-surgery-3-volume-set-7th-edition-9780323612166.html>

30. Sirjani D, Lewis J, Beadle B and Sunwoo J, Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery, Chapter 85, Malignant Neoplasms of the Salivary Glands ,1189-1212.e5.
31. Żurek M, Fus Ł, Niemczyk K, Rzepakowska A. Salivary gland pathologies: evolution in classification and association with unique genetic alterations. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023;280(11):4739-4750. doi:10.1007/s00405-023-08110-w
32. Colella G, Cannavale R, Chiodini P, Meta-analysis of surgical approaches to the treatment of parotid pleomorphic adenomas and recurrence rates, *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 2015-07-01, Volume 43, Issue 6, Pages 738-745,.
33. Key S, Chia C, Hasan Z, Sundaresan P, and Riffat F, Systematic review of prognostic factors in carcinoma ex pleomorphic adenoma, *Oral Oncology*, 2022-10- 01, Volume 133, Article 106052.
34. Fisher R, Ronen O ; Cytologic diagnosis of parotid gland Warthin tumor: Systematic review and meta-analysis ; *Head Neck* 2022 Oct;44(10):2277-2287. doi: 10.1002/hed.27099. Epub 2022 May 18.
35. Lee D , Yoon T, Lee J, Lim S ; Surgical treatment strategy in Warthin tumor of the parotid gland ;*Braz J Otorhinolaryngol.* 2019 Sep-Oct;85(5):546-550. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.04.004. Epub 2018 May 16.
36. Nagao T, Sugano I, Ishida Y, et al: Carcinoma in basal cell adenoma of the parotid gland, *Pathol Res Pract* 193(3):171–178, 1997.
37. Cheuk W, Chan JKC: Advances in salivary gland pathology, *Histopathology* 51(1):1–20, 2007.
38. Li LJ, Li Y, Wen YM, et al. Clinical analysis of salivary gland tumor cases in West China in past 50 years. *Oral Oncol* 2008;44(2): 187–92.
39. Auclair PL, Goode RK, Ellis GL: Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands. Evaluation and application of grading criteria in 143 cases, *Cancer* 69:2021–2030, 1992.
40. Goode RK, Auclair PL, Ellis GL: Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: clinical and histopathologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria, *Cancer* 82:1217–1224, 1998.
41. Sung M-W, Kim KH, Kim J-W, et al. Clinicopathologic predictors and impact of distant metastasis from adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(11):1193–7.
42. Gao M, Hao Y, Huang MX, et al. Clinicopathological study of distant metastases of salivary adenoid cystic carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013;42(8):923–8.

43. Szanto PA, Luna MA, Tortoledo ME, White RA. Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer* 1984;54(6):1062–9.
44. Delides A, Velegrakis G, Kontogeorgos G, et al. Familial bilateral acinic cell carcinoma of the parotid synchronous with pituitary adenoma: case report. *Head Neck* 2005;27(9):825–8.
45. Patel NR, Sanghvi S, Khan MN, et al. Demographic trends and disease-specific survival in salivary acinic cell carcinoma: an analysis of 1129 cases. *Laryngoscope* 2014;124(1):172–8.
46. Yoshida N, Hara M, Kanazawa H, Iino Y. Large carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid gland: a case report and review of literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71(12):2196.e1–e6.
47. Felix A, Rosa-Santos J, Mendonça ME, et al. Intracapsular carcinoma ex pleomorphic adenoma. Report of a case with unusual metastatic behaviour. *Oral Oncol* 2002;38(1):107–10.
48. Renehan A, Gleave EN, Hancock BD, et al: Long-term follow-up of over 1000 patients with salivary gland tumours treated in a single centre, *Br J Surg* 83:1750–1754, 1996.
49. Waldron CA, el Mofty SK, Gnepp DR: Tumors of the intraoral minor salivary glands: a demographic and histologic study of 426 cases, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 66:323–333, 1988.
50. Stephen J, Batsakis JG, Luna MA, et al: True malignant mixed tumors (carcinosarcoma) of salivary glands, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 61:597–602, 1986.
51. Kwon MY, Gu M: True malignant mixed tumor (carcinosarcoma) of parotid gland with unusual mesenchymal component: a case report and review of the literature, *Arch Pathol Lab Med* 125:812–815, 2001.
52. Carson HJ, Tojo DP, Chow JM, et al: Carcinosarcoma of salivary glands with unusual stromal components. Report of two cases and review of the literature, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 79:738–746, 1995.
53. Tanahashi J, Daa T, Kashima K, et al: Carcinosarcoma ex recurrent pleomorphic adenoma of the submandibular gland, *APMIS* 115:789–794, 2007.
54. Chen KT, Hafez GR: Infiltrating salivary duct carcinoma. A clinicopathologic study of five cases, *Arch Otolaryngol* 107:37–39, 1981.
55. Barnes L, Rao U, Contis L, et al: Salivary duct carcinoma. Part II. Immunohistochemical evaluation of 13 cases for estrogen and progesterone receptors, cathepsin D, and c-erbB-2 protein, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 78:74–80, 1994.
56. Barnes L, Rao U, Krause J, et al: Salivary duct carcinoma. Part I. A clinicopathologic evaluation and DNA image analysis of 13 cases with review of the literature, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 78:64–73, 1994.

57. Afzelius LE, Cameron WR, Svensson C: Salivary duct carcinoma—a clinicopathologic study of 12 cases, *Head Neck Surg* 9:151–156, 1987.
58. Brandwein MS, Jagirdar J, Patil J, et al: Salivary duct carcinoma (cribriform salivary carcinoma of excretory ducts). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases, *Cancer* 65:2307–2314, 1990.
59. Orłowski LP, Thomas M.M; *Diagnostic Imaging and Fine-Needle Aspiration of the Salivary Glands*; Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery, 82, 1149–1156.e1.
60. Robinson IA, Cozens NJ: Does a joint ultrasound guided cytology clinic optimize the cytological evaluation of head and neck masses?, *Clin Radiol* 54(5):312–316, 1999.
61. Vander Poorten V, Bradley PJ, Takes RP, et al. Diagnosis and management of parotid carcinoma with a special focus on recent advances in molecular biology. *Head Neck* 2012;34(3):429–40.
62. Liu CC, Jethwa AR, Khariwala SS, et al. Sensitivity, specificity, and posttest probability of parotid fine-needle aspiration: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154(1):9–23.
63. Feinstein AJ, Alonso J, Yang SE, John MS. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration for parotid and submandibular gland lesions. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;155(3):431–6.
64. Breeze J, Andi A, Williams MD, Howlett DC. The use of fine needle core biopsy under ultrasound guidance in the diagnosis of a parotid mass. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009;47(1):78–9.
65. Douville NJ, Bradford CR. Comparison of ultrasound-guided core biopsy versus fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of salivary gland lesions. *Head Neck* 2013;35(11):1657–61.
66. Schmidt RL, Hunt JP, Hall BJ, et al. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of frozen section for parotid gland lesions. *Am J Clin Pathol* 2011;136:729–38.
67. Zheng M, Plonowska KA, Surgeon-performed ultrasound for the assessment of parotid masses , *Am J Otolaryngol* . 2018 Sep-Oct;39(5):467-471. doi: 10.1016/j.amjoto.2018.04.011. Epub 2018 Apr 16.
68. Davenport MS, Khalatbari S, Dillman JR, et al. Contrast material–induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material. *Radiology* 2013;267(1):94–105.
69. Yousem DM, Kraut MA, Chalian AA. Major salivary gland imaging. *Radiology* 2000;216(1):19–29.
70. Motoori K, Iida Y, Nagai Y, et al. MR imaging of salivary duct carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(5):1201–6.

71. Cermik TF, Mavi A, Acikgoz G, et al. FDG PET in detecting primary and recurrent malignant salivary gland tumors. *Clin Nucl Med* 2007;32(4):286–91.
72. Hadiprodjo D, Ryan T, Truong MT, et al. Parotid gland tumors: preliminary data for the value of FDG PET/CT diagnostic parameters. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(2):185–90.
73. Eveson JW, Auclair PL, Gnepp DR, et al. Tumors of the salivary glands: introduction. In: Barnes EL, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *World Health Organization classification of tumours: pathology & genetics. Head and neck tumours*. Lyon: IARC Press; 2005. p. 221–2.
74. Elliott, M. R. & Ravichandran, K. S. The dynamics of apoptotic cell clearance. *Dev. Cell* 38, 147–160 (2016).
75. Coussens, L. M., Zitvogel, L. & Palucka, A. K. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? *Science* 339, 286–291 (2013).
76. Zhong, Z., Sanchez-Lopez, E. & Karin, M. Autophagy, inflammation, and immunity: a troika governing cancer and its treatment. *Cell* 166, 288–298 (2016).
77. Galon, J. et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 313, 1960–1964 (2006).
78. Dieu-Nosjean, M. C. et al. Tertiary lymphoid structures, drivers of the anti-tumor responses in human cancers. *Immunol. Rev.* 271, 260–275 (2016).
79. Fridman, W. H. et al. Prognostic and predictive impact of intra- and peritumoral immune infiltrates. *Cancer Res.* 71, 5601–5605 (2011).
80. Fridman, W. H., Pages, F., Sautes-Fridman, C. & Galon, J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat. Rev. Cancer* 12, 298–306 (2012).
81. Giraldo, N. A. et al. Tumor-Infiltrating and peripheral blood T-cell immunophenotypes predict early relapse in localized clear cell renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.* <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2848> (2017).
82. Becht, E. et al. Prognostic and theranostic impact of molecular subtypes and immune classifications in renal cell cancer (RCC) and colorectal cancer (CRC). *Oncoimmunology* 4, e1049804 (2015).
83. Petitprez, F. et al. PD-L1 Expression and CD8+ T cell infiltrate are associated with clinical progression in patients with node positive prostate cancer. *Eur. Urol. Focus* <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2017.05.013> (2017).
84. Muris, J. J. et al. Prognostic significance of activated cytotoxic T-lymphocytes in primary nodal diffuse large B-cell lymphomas. *Leukemia* 18, 589–596 (2004).

85. Scott, D. W. et al. Gene expression-based model using formalin-fixed paraffin-embedded biopsies predicts overall survival in advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 31, 692–700 (2013).
86. Giraldo, N. A. et al. Orchestration and prognostic significance of immune checkpoints in the microenvironment of primary and metastatic renal cell cancer. *Clin. Cancer Res.* 21, 3031–3040 (2015).
87. Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1949–1955.
88. Seo AN, Lee HJ, Kim EJ et al. Tumour-infiltrating CD8+ lymphocytes as an independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer. *Br J Cancer* 2013; 109: 2705–2713.
89. Meng, Y., Harlin, H., O’Keefe, J. P. & Gajewski, T. F. Induction of cytotoxic granules in human memory CD8+ T cell subsets requires cell cycle progression. *J. Immunol.* 177, 1981–1987 (2006).
90. Bronte, V. et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nat. Commun.* 7, 12150 (2016).
91. De Luca P, Di Stadio A, Petruzzi G, et al. Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes and the Tumor Microenvironment in the Survival of Malignant Parotid Gland Tumors: A Two-Centre Retrospective Analysis of 107 Patients. *J Clin Med.* 2024;13(12):3574. doi:10.3390/jcm13123574
92. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol.* 2015;26(2):259-271. doi:10.1093/annonc/mdu450
93. Hiss, S.; Eckstein, M.; Segschneider, P.; Mantsopoulos, K.; Iro, H.; Hartmann, A.; Agaimy, A.; Haller, F.; Mueller, S.K. Tumour- Infiltrating Lymphocytes (TILs) and PD-L1 Expression Correlate with Lymph Node Metastasis, High-Grade Transformation and Shorter Metastasis-Free Survival in Patients with Acinic Cell Carcinoma (AciCC) of the Salivary Glands. *Cancers* 2021, 13, 965.
94. Kesar, N.; Winkelmann, R.; Oppermann, J.; Ghanaati, S.; Martin, D.; Neumayer, T.; Balster, S.; Rödel, C.; Rödel, F.; von der Grün, J.; et al. Prognostic impact of CD8-positive tumour-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in salivary gland cancer. *Oral Oncol.* 2020, 111, 104931.
95. Klein, E.; Willems, J.; Nilsson, U.; Kreicbergs, A.; Aparisi, T.; Vánky, F.; Böök, K.; Ivert, T.; Péterffy, A. Lysis of autologous tumor cells by blood lymphocytes tested at the time of surgery. Correlation with the postsurgical clinical course. *Cancer Immunol. Immunother.* 1986, 21, 69–76.

96. Salgado, R.; Denkert, C.; Demaria, S.; Sirtaine, N.; Klauschen, F.; Pruner, G.; Wienert, S.; Van den Eynden, G.; Baehner, F.L.; Penault-Llorca, F.; et al. International TILs Working Group 2014. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: Recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann. Oncol.* 2015, 26, 259–271.
97. Ropponen, K.M.; Eskelinen, M.J.; Lipponen, P.K.; Alhava, E.; Kosma, V.-M. Prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) in colorectal cancer. *J. Pathol.* 1997, 182, 318–324.
98. De Luca, P.; Di Stadio, A.; de Campora, L.; De Bonis, E.; Fermi, M.; Petrucci, G.; Atturo, F.; Colangeli, R.; Scarpa, A.; Manto, A.L.; et al. A Retrospective Multicenter Italian Analysis of Epidemiological, Clinical and Histopathological Features in a Sample of Patients with Acinic Cell Carcinoma of the Parotid Gland. *Cancers* 2023, 15, 5456.
99. De Virgilio A, Veneroni MV, Costantino A, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and tumor-associated macrophages as potential predictors of lymph node metastases in major salivary gland cancers. *Front Med.* 2023;10:1163565. doi:10.3389/fmed.2023.1163565
100. Demaria S, Volm MD, Shapiro RL et al. Development of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer after neoadjuvant paclitaxel chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 3025–3030.
101. Formenti SC, Demaria S. Radiation therapy to convert the tumor into an in situ vaccine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 879–880.
102. Almendro V, Kim HJ, Cheng YK et al. Genetic and phenotypic diversity in breast tumor metastases. *Cancer Res* 2014; 74: 1338–1348.
103. Denkert C, Loibl S, Noske A et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 105–113.
104. Adams S, Demaria S, Goldstein L et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in Triple Negative Breast Cancers (TNBC) from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol* 2014 Jul 28 [epub ahead of print], doi: JCO.2013.55.0491.
105. Bonsignore, L., et al. (2018). Immune infiltrates in breast cancer: a tool for personalized medicine. *Journal of Clinical Oncology*, 36(12), 119-126.
106. Topalian, S. L., et al. (2016). Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*, 375(14), 134-144.
107. Benito D, Pasick L, Outpatient vs inpatient parotidectomy: Systematic review and meta-analysis , *Head Neck* . 2021 Feb;43(2):668-678. doi: 10.1002/hed.26482. Epub 2020 Oct 3.
108. Cracchiolo JR , Shaha AR, Parotidectomy for Parotid Cancer , *Otolaryngol Clin North Am* . 2016 Apr;49(2):415-24. doi: 10.1016/j.otc.2015.10.007.

109. Lim C, Johnson J, Is level V neck dissection necessary in primary parotid cancer? , *Laryngoscope* . 2015 Jan;125(1):118-21. doi: 10.1002/lary.24772. Epub 2014 Jun 26.
110. Myers EN, Ferris RL, eds. *Salivary Gland Disorders*. Berlin: Springer; 2007:422–431.
111. Seethala RR. Histologic grading and prognostic biomarkers in salivary gland carcinomas. *Adv Anat Pathol*. 2011;18(1):29-45. doi:10.1097/PAP.0b013e318202645a
112. D J Tweedie ,A Jacob ; Surgery of the parotid gland: evolution of techniques, nomenclature and a revised classification system ; *Clin Otolaryngol* . 2009 Aug;34(4):303-8. doi: 10.1111/j.1749-4486.2009.01953.x.
113. Park JB, Wu HG, Kim JH, Adjuvant radiotherapy in node-negative salivary malignancies of the parotid gland: A multi-institutional analysis , *Radiother Oncol*. 2023 Jun;183:109554.
114. Stephen R. Hoff, MD,Nadia Mohyuddin, MD, Mike Yao , Complications of parotid surgery , *Operative Techniques in Otolaryngology* (2009) 20, 123-130.
115. RARECARENet - Data Source and Methods. Accessed January 20, 2025. <http://rarecarenet.istitutotumori.mi.it/>
116. Lombardi D, McGurk M, Vander Poorten V, et al. Surgical treatment of salivary malignant tumors. *Oral Oncol*. 2017;65:102-113.
117. Faquin W, Rossi ED. *The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology*. New York, NY: Springer; 2018.
118. O’Sullivan B. Major salivary glands. In: Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2017.
119. Speight PM, Barrett AW. Prognostic factors in malignant tumours of the salivary glands. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2009;47(8):587-593. doi:10.1016/j.bjoms.2009.03.017
120. Gatta G, Guzzo M, Locati LD, McGurk M, Prott FJ. Major and minor salivary gland tumours. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;152:102959. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.102959
121. Terhaard CH, et al. Salivary gland carcinoma: treatment results and prognostic factors. *Cancer*. 2005;103(12):2647-2656.
122. Vargas PA, et al. Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 496 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2002;31(1):49-53.
123. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. IARC Press: Lyon; 2005.
124. Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumors: a review of 2410 cases with particular reference to histological types, age and sex distribution. *J Pathol*. 1985;146(1):51-58.

125. Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, Gatta G, McGurk M, Licitra L. Major and minor salivary gland tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;74(2):134-148.
126. Engblom, C.; Pfirschke, C.; Zilionis, R.; Martins, J.D.S.; Bos, S.A.; Courties, G.; Rickelt, S.; Severe, N.; Baryawno, N.; Faget, J.; et al. Osteoblasts remotely supply lung tumors with cancer-promoting SiglecF high neutrophils. *Science* 2017, 358, eaal5081.
127. Balermipas, P., Michel, Y., Wagenblast, J., Seitz, O., Weiss, C., Rodel, F., Rodel, C., Fokas, E., 2014. Tumour-infiltrating lymphocytes predict response to definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer. *Br. J. Cancer* 110, 501e509.
128. Ward, M.J., Thirdborough, S.M., Mellows, T., Riley, C., Harris, S., Suchak, K., Webb, A., Hampton, C., Patel, N.N., Randall, C.J., Cox, H.J., Jogai, S., Primrose, J., Piper, K., Ottensmeier, C.H., King, E.V., Thomas, G.J., 2014. Tumour-infiltrating lymphocytes predict for outcome in HPV-positive oropharyngeal cancer. *Br. J. Cancer* 110, 489e500.
129. Junker, N., Andersen, M.H., Wenandy, L., Dombernowsky, S.L., Kiss, K., Sorensen, C.H., Therkildsen, M.H., Von Buchwald, C., Andersen, E., Straten, P.T., Svane, I.M., 2011. Bimodal ex vivo expansion of T cells from patients with head and neck squamous cell carcinoma: a prerequisite for adoptive cell transfer. *Cytotherapy* 13, 822e834.
130. Denkert, C., et al. (2010). Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28(1), 105-113. doi:10.1200/JCO.2009.23.7370.
131. Tumeh, P. C., et al. (2014). PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*, 515(7528), 568-571. doi:10.1038/nature13954.

8. EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAYI

T.C. SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sayın Doç. Dr. Ayça ABADAY Araştırmacı grubu Doç. Dr. Ayça ABADAY, Dr. Selçuk EROL, Prof. Dr. Nazan BOZDOĞAN' dan oluşan “Tükürük Bezi Malignitelerinde Tümör İnfiltrat Lenfosit (TIL) Yoğunluğunun Prognosta Olan Etkisinin Değerlendirilmesi” başlıklı araştırma öneriniz kurulumuzun 18.04.2024 tarihli toplantısında görüşülmüş olup, Çalışmanızın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir. Bilgilerinizi rica ederim. Prof. Dr. Özkan ÜNAL Araştırma Kod No: 2024-04/41 Ek:1 Liste
--

**SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM Girişimsel Olmayan Klinik
Araştırmalar Etik Kurulu Katılım Listesi**

TOPLANTI TARİHİ: 18.04.2024	DOSYA NUMARASI:2024-04/41
ADI-SOYADI	İMZA
Prof. Dr. Özkan ÜNAL	
Doç. Dr. Hayriye Dilek HAMURCU	
Doç. Dr. İsmail Burak ATALAY	
Doç. Dr. Taha BAHSİ	
Doç. Dr. Caner KILIÇ	
Uz. Dr. Gülsüm ÖZTÜRK EMİRAL	
Doç. Dr. Yasemin GÜZLE ADAŞ	
Doç. Dr. Dicle İSKENDER	
Dr. Ercan KURNAZ	
Av. Mahmut DALOĞLU	
Doç. Dr. Fatih YILDIZ	
Sağlık Fizikçisi Serdar ŞAHİN	

EK 2: EĞİTİM PLANLAMA KURULU ÇALIŞMA ONAYI

T.C.	
SAĞLIK BAKANLIĞI	
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ	
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr.Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık	
Uygulama ve Araştırma Merkezi	
EĞİTİM PLANLAMA KURULU TOPLANTI KARAR TUTANAĞI	
Toplantı Sayısı	: 31
Toplantı Tarihi	: 26.11.2024
Saat	: 15:00
KARARLAR	
Akademik Çalışmalar :	
1. Hastanemizde Kulak Burun Boğaz Kliniğinde görev yapan Doç.Dr. Ayça ABADAY danışmanlığında Dr.SelçukEROL'un "Tükrük Bezi Malignitelerinde Tümör İnfiltrat Lenfosit (TIL) Yoğunluğunun Prognoza Olan Etkisinin Değerlendirilmesi" isimli Tez Çalışmasını hastanemiz Kulak Burun Boğaz Kliniğinde yapılabilmesinin; Tıbbi Onkoloji Kliniğinden bir partner belirlenmesi şartı ile uygun olduğuna;	
Oy birliği ile karar verilmiştir.	

EK 3: SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TEZ ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 22.11.2024-419404



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--419404
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

22.11.2024

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 21.11.2024 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 81 (seksen bir) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili olarak oybirliği ile alınan kararlar Ek'tedir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Kulak,Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığına
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığına
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSF6B264LK* Pin Kodu :09152

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618

Bilgi için: Levent YILDIRIM

Etlik/Keçiören/ANKARA

Ünvanı: Uzman

Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90

Web:<http://sbu.edu.tr>

Kep Adresi:sbu@hs01.kep.tr



50	Dr.Selçuk Erol	Ankara Dr. Abdurrahman Yurttaş Onkoloji SUAM	Parotis bezi malignitelerinde tümör infiltrat lenfosit (TIL) yoğunluğunun prognoza olan etkisinin değerlendirilmesi	Kabul edildi.
----	----------------	---	---	---------------

9. ÖZGEÇMİŞ

I. BİREYSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Selçuk EROL

Doğum Tarihi:

Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti

E-mail :

Yabancı Dil : İngilizce

II.EĞİTİMİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Doktorluğu, 2013-2019

III.UZMANLIK EĞİTİMİ

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, 2020-2025

IV. ÇALIŞTIĞI KURUMLAR

2019-2020: Hitit Üniversitesi Çorum Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servis, Pratisyen Hekim

2020: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi

2020-2025: Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Asistan Doktor

V. TIBBİ İLGİ VE UZMANLIK ALANLARI

Tez Çalışması: Malign Parotis Tümörlerinde Tümörü İnfiltrate Eden Lenfosit (TIL) Yoğunluğunun Klinikopatolojik Prognostik Faktörler ve Hasta Sağkalımı İle İlişkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Ankara 2025