

PAROTİS KANSERLERİNDE P53 EKSPRESYONU; KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ VE PROGNOZA ETKİLERİ

THE PROGNOSTIC AFFECTS OF THE CLINIC / HISTOPATHOLOGIC PARAMETERS AND P53 EXPRESSION IN CARCINOMAS OF PAROTID GLAND

Dr. H. Özcan ÇAKMAK (*), Dr. M. Umut AKYOL (*), Dr. Şefik HOŞAL (*),
Dr. Arzu SUNGUR (**), Dr. Sefa KAYA (*)

ÖZET: Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'na 1968 - 1996 tarihleri arasında başvurarak parotis karsinomu tanısıyla ameliyat olmuş 52 hasta incelenmiştir. Hastalara ait histopatolojik materyallerde immünohistokimyasal yöntem ile p53 tümör supressör geni malfonksiyonu araştırılmıştır. Parotis karsinomlarında prognoz üzerinde etkili olabilecek histopatolojik ve klinik kriterler ile p53 pozitifliği ele alınarak, lokal rekürrens ve uzak metastaz üzerine etkileri ortaya konulmuştur. p53 pozitifliği %44.2 gibi yüksek bir oranda olmuştur. İleri evre ve agresif seyirli tümörlerde daha düşük oranda p53 pozitifliği saptanmıştır. p53 pozitifliği iyi prognoz göstergesi olarak bulunmuştur. Ancak, parotis kanserlerinin değişik prognoza sahip alt gruplarında farklı oranlarda p53 pozitifliği saptanması nedeniyle, p53 overekspresyonunun prognoz üzerine etkilerinin ortaya konulmasında tümör tek tek ele alındığı, daha geniş serili çalışmaların yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Parotis, Karsinom, p53, prognoz

SUMMARY: To investigate the prognostic affects of histopathologic and clinical criteria, as well as p53 expression, on loco-regional recurrences and distant metastasis, a study in a group of patients (n=52) hat was operated with diagnosis of carcinoma of parotid gland, between the years 1968 and 1996, in Hacettepe University Medical School Otorhinolaryngology Department., is present. P53 expression was detected in 44.2% of the patients and found to be a positive prognostic factor. It was also concluded that, in order to investigate the prognostic significance of p53 expression in different histological subgroups of patients, studies with higher numbers of cases must be planned.

Key Words: Parotid gland, carcinoma, p53, prognosis

GİRİŞ

Günümüzde kanser biyolojisindeki gelişmeler ve moleküler düzeyde yapılan çalışmalar sonucu kanserin genetik değişmelere bağlı ortaya çıkan ve progresyon gösteren bir hastalık olduğu anlaşılmış ve kansere yol açtığı bilinen mutasyonların çoğunun p53 geni seviyesinde olduğu gösterilmiştir (36). Bu genin bir tümör supressör gen olduğu, normal fonksiyonunun kaybının karsinogenezise yol açtığı saptanmıştır (21).

Son yıllarda çalışmalar p53 mutasyonlarının kanser prognozuna etkileri üzerine yoğunlaşmış ve bu konuda değişik sonuçlar bildirilmiştir. Tükürük bezi tümörlerinin moleküler temelleri üzerine yapılan araştırmalar çok az sayıdadır ve literatürde p53 geninin parotis tümörlerinin oluşumunda ve klinik davranışlarındaki yeri tam olarak ortaya konulamamıştır.

Bu çalışmada parotis karsinomlarında prognoz üzerinde etkili olabilecek histopatolojik ve klinik kri-

terler ile p53 pozitifliği ele alınarak, lokal rekürrens ve uzak metastaz üzerine etkileri ortaya konulmuştur. Ayrıca bu kriterler ile p53 pozitifliği arasındaki ilişki araştırılmıştır.

GEREÇ - YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (H.Ü.T.F.) Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda 1968-1996 tarihleri arasında parotis malign tümör tanısı ile ameliyat edilen ve düzenli takipleri olan 52 hastanın, H.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı'nda bulunan cerrahi spesimenlerinin parafin bloklarından hazırlanan kesitlerin incelenmesiyle yapılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların 28'i (% 53.8) erkek, 24'ü (% 46.2) kadındır. Hastaların yaşları 13-81 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 48 (±18.46) olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda prognozu belirlemede lokal rekürrens ile uzak metastaz gelişip gelişmediğine bakılmıştır. Bu incelemeler için, 52 hastadan en az 3 yıl takibi olan 42'si değerlendirmeye alınmıştır.

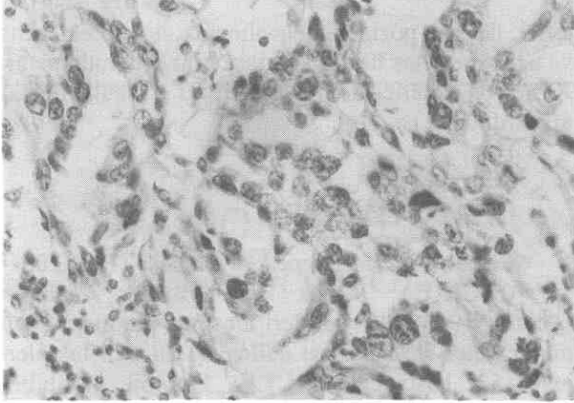
* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı - ANKARA

Hastalarda klinik parametreler olarak yaş, cins, tümörün büyüklüğü, parotis içerisindeki lokalizasyonu, boyunda adenopati, fasiyal paralizi, uygulanan tedavi yöntemleri, takip süreleri ve prognozları kaydedilmiş ve p53 pozitifliği ile ilişkileri araştırılmıştır. Tümörler AJC (American Joint Committee), 1992 kriterlerine göre evrelendirilmiştir (3).

Histopatolojik olarak hastaların spesmenlerinden alınan hematoxilen eosin (HE) boyalı preparatları tekrar incelenmiş ve tümörün histopatolojik tipi: WHO (Dünya Sağlık Örgütü) 1991 tükruk bezi karsinomları klasifikasyonu ikinci basınıma göre sınıflandırılmıştır (33). Belirli histolojik özelliklerine göre ayrılan alt gruplarının prognoza etkisi olduğu bildirilmiş olan adenoid kistik karsinom, asinik hücreli karsinom ve mukoepidermoid karsinom histolojik olarak düşük, orta veya yüksek olarak grade'lendirilmiştir (26).

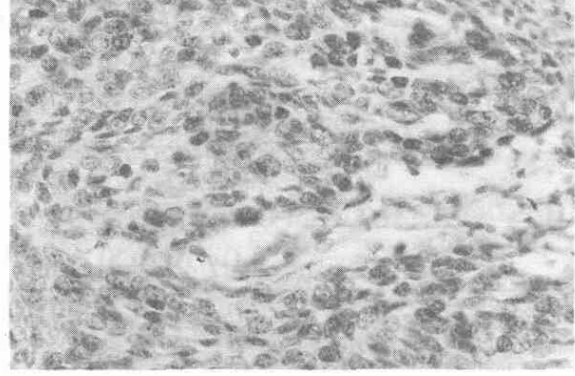
İmmünohistokimyasal çalışma strepavidin biyotin tekniğiyle yapılmıştır. Tüm hastaların seçilen birer adet seçilen parafin bloklarından 6 um. kalındığında kesitler alınmış deparafinize ve dehidrate edildikten sonra 1/50 dilusyondaki monoklonal fare anti p53 antikorunu kullanılmıştır (DAKO). Tümör bölgesinde nükleer kahverengi boyanma p53 pozitif olarak kabul edilmiştir (Resim 1, 2). Pozitif kontrol grubu olarak meme karsinomu preparatı kullanılmış, kesitlerdeki tümörsüz doku negatif kontrol grubu olarak kullanılmıştır.



Resim I: Mukoepidermoid karsinomlu bir hastamızın immünohistokimyasal olarak boyanmış preparatında p53 pozitif olan hücrelerin nükleusları kahverengi boyanmış olarak görülmektedir (Anti p53, immunoperoksidad, 460x)

Parotis karsinomalarında prognostik faktörler ile lokal rekürrens ve uzak metastaz arasındaki; p53 pozitifliği ile prognostik faktörler, lokal rekürrens ve uzak metastaz arasındaki ilişki istatistik olarak ince-

lenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede; ki kare ve Fisher'in kesin ki kare testleri kullanılmıştır.



Resim II: Malign mikst tümörlü bir hastamızın immünohistokimyasal olarak boyanmış preparatında p53 pozitif olan hücrelerin nükleusları kahverengi boyanmış olarak görülmektedir (anti p53, İmmunoperoksidad, 460 x)

BULGULAR

Histopatolojik olarak çalışmamızdaki 52 hastanın 21'i mukoepidermoid karsinom (% 40.3), 12'si asinik hücreli karsinom (% 23), 8'i adenoid kistik karsinom (% 15.3), 2'si malign mikst tümör (%3.8), 5'i skuamöz hücreli karsinom (%9.6) ve 4'ü indifferansiye karsinom (%7.6) tanısı almıştır.

Çalışmamızda 52 hastanın 23'ünde (%44.2) p53 pozitif olarak bulunmuştur.

Lokal rekürrens oranlarının p53 negatif olan hastalarda %38.4, p53 pozitif olanlarda %18.7 olduğu saptanmıştır.

Uzak metastaz oranlarının p53 negatif olan hastalarda %50'den p53 pozitif olanlarda %6.2'ye düştüğü gözlenmiştir.

p53 pozitif ve negatif hastaların uzak metastaz oranları arasındaki fark istatistik olarak anlamlı ($p < 0.05$), lokal rekürrens oranları arasındaki fark istatistik olarak anlamsız ($p > 0.05$) bulunmuştur.

p53 pozitifliği Evre I ve II tümörlerde %64.7 iken evre III ve IV tümörlerde %34.4'e düşmüştür. Tümör evresi ile p53 pozitifliği arasındaki ilişki istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tümör evresi dışındaki yaş, cinsiyet, tümörün parotisin yüzeysel, derin veya yüzeysel, + derin lobuna yerleşimi, fasiyal paralizi varlığı, T ve N dereceleri ile p53 pozitifliği arasındaki ilişkinin istatistik olarak anlamsız olduğu saptanmıştır ($p > 0.05$).

Tümör tiplerine göre p53 pozitifliği incelendiğinde; en yüksek malign mikst tümörde (%100), en düşük olarak da adenoid kistik karsinomda (%12.5) saptanmıştır. Bu oranlar mukoepidermoid karsinomda %71.4, asinik hücreli karsinomda %16.6, epidermoid karsinomda %20, indiferansiye karsinomda %50 olarak bulunmuştur.

p53 pozitifliğinin çevre dokulara invazyonu olmayanlarda %51.2'den çevre dokulara invazyon gösterenlerde %18.1'e; perinöral invazyonu olmayanlarda %44.7'den perinöral invazyonu olanlarda %42.8'e düştüğü saptanmıştır. p53 pozitifliği vasküler invazyonu olanlarda %60, vasküler invazyon göstermeyenlerde %42.5 bulunmuştur.

Tümör tipi dışında, etraf doku invazyonu, perinöral invazyon ve vasküler invazyon ile p53 pozitifliği arasındaki ilişki istatistik olarak anlamsız bulunmuştur ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Parotis kanserleri, değişik histopatolojik özelliklere ve klinik davranışlara sahip tipleriyle baş-boyun tümörleri arasında özel bir yer tutarlar. Bu nedenle parotis tümörlerinin tedavilerinin planlanması belirlenmesi ve sonuçlarının değerlendirilmesinde bu nedenle zorluklar yaşanmaktadır.

Parotis kanserlerinde prognozu etkileyebilecek bir çok faktör öne sürülmüş olmasına rağmen şimdiye kadar görüşü birliği sağlanamamıştır. Bu konu birçok araştırmacının ilgisini çekerek gündemdeki yerini korumaya devam etmektedir. Literatürde yaş, cins, tümör tipi, büyüklüğü, evresi, grade'i, parotis içerisindeki lokalizasyonu, boyunda adenopati, fasyal paralizi, çevre dokulara invazyon, cerrahi sınırdaki tümör, perinöral ve vasküler invazyon varlığının prognozu etkileyebilecek faktörler oldukları bildirilmiştir (6, 19, 26, 28, 35).

Parotis malign tümörlerinin gençlerde ve kadınlarda daha selim seyrettiği bildirilmiştir (35, 37).

Birçok yazar tarafından tümörün histopatolojik özellikleri ile birlikte en önemli prognostik faktörün tümör evresi olduğu belirtilmiştir. Spiro ve arkadaşları (35) tarafından parotis karsinomlarında evre, I, II, III için sırasıyla lokal rekürrens oranı %7, %21, %46 uzak metastaz oranı %1, %10, %33,5 yıllık yaşam %85, %67, %19 olarak bildirilmiştir.

Johnson ve arkadaşları (18) tümörün parotisin yüzeyel veya derin lobunda lokalize olmasının prognozu etkilemediğini belirtmişlerdir. Başka bir araştırmada ise, asinik hücreli karsinomalarda derin lob tümörlerinin yüzeyel loba yerleşenlere göre daha kötü prognozlu olduğu bildirilmiştir (42).

Bazı araştırmacılara göre, fasyal parezi veya paralizi oluşu prognozu olumsuz yönde etkiler. Eneroth ve arkadaşları (9) fasyal paralizili hastalarda 5 yıllık sağ kalımı %11, 10 yıllık sağ kalımı ise %0 olarak bildirmişlerdir. Başka bir araştırmada 5 yıllık sağ kalımın ameliyat öncesi fasyal fonksiyonları normal olanlarda %66'dan, fasyal parezi veya paralizi olanlarda %14'e düştüğü belirtilmiştir (35). Katoh ve arkadaşları (20) ise, fasyal paralizi varlığında perinöral invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz riskinin arttığını bildirmişlerdir.

Tümör histopatolojik tiplerine göre ise prognoza etkili değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bilindiği gibi parotis malign tümörleri değişik klinik davranışlara ve histopatolojik özelliklere sahiptir. Adenoid kistik karsinom, yüksek grade'li mukoepidermoid karsinom, malign mikst tümör, epidermoid karsinom, adenokarsinom, indiferansiye karsinom yüksek grade kanserlerdir. Asinik hücreli karsinom ve düşük grade'li mukoepidermoid karsinom daha iyi prognoza sahip tümörlerdir (19, 43). Bazı araştırmalara göre düşük grade kanserlerde 5 yıllık sağ kalım %80-90 iken yüksek grade olanlarda %20'ye kadar düşer (42, 43).

Kliniğimizde yapılan bir retrospektif çalışmada, majör tükrük bezi mukoepidermoid karsinomlarında lokal rekürrens oranı %16 olarak bildirilmiştir (15).

Birçok araştırmada, mukoepidermoid karsinomlarda histolojik grade'in prognozunu belirlemede önemli rol oynadığı bildirilmiştir (32).

Asinik hücreli karsinomlar, WHO klasifikasyonu ilk baskısında biyolojik olarak benign davranışa sahip olduğu düşünülerek 'asinik hücreli tümör' olarak adlandırılmış, ancak daha sonra en azından düşük grade malign potansiyele sahip olduğu anlaşılacak şekilde 'asinik hücreli karsinom' olarak değiştirilmiştir (32). Birçok yazar tarafından yavaş büyümeleri, düşük oranda lokal rekürrens ve uzak metastaz yapıları nedeniyle iyi prognozlu tükrük bezi tümörü olarak tanımlanmıştır (19,26). Buna karşılık Colmenero ve arkadaşları (5), parotis asinik hücreli karsinomlarında yüksek oranda lokal rekürrens gelişmesi nedeniyle, radyoterapinin tedaviye eklenebileceğini belirtmişlerdir. Kliniğimizde yapılan araştırmalarda ise, asinik hücreli kanserlerin yüksek oranda uzak metastaz yaptıkları, bu hastalarda uzak metastazlar ortaya çıkmadan kemoterapi uygulanması gerektiği bildirilmiştir (16, 17,40).

Batsakis ve arkadaşları (2) tarafından düşük grade asinik hücreli karsinomda sağ kalımın %95'den yüksek grade'de %42'ye düştüğü bildirilmiştir. Buna karşılık, histolojik özelliklerin, spesifik büyüme paternlerinin (solid, mikrokistik, papiller-kistik, folliküler) veya grade şemalarının prognozu etkilemediğini savunan araştırmalar da mevcuttur (5, 32).

Adenoid kistik karsinomların yavaş büyüyen tümörler olduğu, tedaviden yıllar sonra lokal rekürrens ve uzak metastaz gelişebildiği bilinmektedir (28). Spiro ve arkadaşları (36) tarafından adenoid kistik karsinomda 5 yıllık sağkalımın düşük grade karsinoma yakın olmasına rağmen 15 yıldan uzun süreli takipte %10'a düştüğü belirtilmiştir. Bazı araştırmacılar tarafından adenoid kistik karsinomun en sık uzak metastaz yapan parotis kanseri olduğu bildirilmiştir (19, 26, 36).

Eneroth ve arkadaşları (10) tarafından malign mikst tümör en kötü prognozlu tükürük bezi tümörü olarak tanımlanmış ve uzun süreli sağ kalım bildirilmemiştir.

Batsakis ve arkadaşları (2) primer parotis yassı hücreli karsinomlarının kötü prognozlu olduğunu belirtmişlerdir.

Nagao ve arkadaşları (27) tarafından parotis indifferansiye karsinomunun çok agresif seyirli ve kötü prognozlu olduğu bildirilmiştir. Birçok seride, adenoid kistik karsinom ile birlikte en sık uzak metastaz yapan parotis kanseri olarak gösterilmiştir (26).

Etraf yumuşak dokulara ve kemiğe invazyon prognoza etki eden bir diğer faktördür. Szanto ve arkadaşları (38) tarafından çevre kemiklere invazyonu olan 24 adenokistik karsinomlu hastanın 15 yıl sonunda sadece birinde hastalısız yaşam sağlanabildiği bildirilmiştir.

Poleksic ve arkadaşları (30) tarafından, baş-boyun yassı hücreli kanserlerinde vasküler invazyonun prognozu olumsuz yönde etkilendiğini belirtmiştir. Buna karşılık Nascimento ve arkadaşları (28), tükürük bezi adenoid kistik karsinomlarında vasküler invazyonun prognozla ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir.

Chomette ve arkadaşları (4) adenoid kistik karsinomlu hastalarda yaptıkları çalışmalarda perinöral invazyon varlığında prognozun olumsuz yönde etkilendiğini belirtmişlerdir. Buna karşılık Nascimento ve arkadaşları (28) ile Ferzin ve arkadaşları (29) aynı hastalarda, perinöral invazyon varlığı ile prognoz arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Kaya ve arkadaşları (22) ise, baş-boyun tümörlerinde perinöral invazyon varlığında prognozun kötüleştiğini, radyoterapi ve kemoterapinin tedaviye eklenmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Cerrahi sınırdaki tümör varlığında prognozun kötüleştiği birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (29).

Son yıllarda çalışmalar p53 overekspresyonunun kanser prognozuna etkileri üzerine yoğunlaşmış ve bununla ilgili değişik sonuçlar bildirilmiştir. Akciğer,

meme, mide kolon, mesane, serviks, tiroid, dil kanserlerinde, malign melanomlarda, yumuşak doku sarkomlarında, lenfomalarda p53 overekspresyonu olanlarda prognoz daha kötü olduğu savunulmuştur (14, 21, 24, 25, 39, 41). Ancak baş, boyun, larinks meme kanserlerinde p53 pozitifliğinin prognoza etkisinin olmadığını belirten araştırmalar da mevcuttur (1, 8, 11). Sauter ve arkadaşları (31) ise dil kökü kanserlerinde p53 pozitifliğinin iyi prognoz göstergesi olduğunu iddia etmişlerdir.

Literatürde parotis malign tümörlerinde p53 overekspresyonunun araştırıldığı immünohistokimyasal çalışmalarda değişik sonuçlar verilmiştir. Dursun ve arkadaşları (7) 16 parotis kanserli hastada yaptıkları çalışmada, p53 pozitif olarak saptadıkları 5 hastanın tamamının adenoid kistik karsinomlu olduklarını belirtmişlerdir. Soini ve arkadaşları (34) tarafından parotis kanserlerinde %22 oranında p53 pozitifliği bildirilmiştir. Ancak araştırmalarında mukoepidermoid karsinomda %21, indifferansiye karsinomda %66 oranında p53 overekspresyonu saptanırken, adenoid kistik karsinomlu ve asinik hücreli karsinomlu hastaların hiçbirinde p53 pozitif olarak görülmemiştir. Buna karşılık, Gallo ve arkadaşları (12) parotis kanserlerinde %67 gibi yüksek bir oranda p53 overekspresyonu bildirmişlerdir. Araştırmalarında asinik hücreli karsinomda %83; adenoid kistik karsinomda %80; mukoepidermoid karsinomda %78; skuamöz hücreli karsinomda %50; malign mikst tümörde ve indifferansiye karsinomda %33 oranında p53 pozitifliği saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda ise, p53 pozitifliği %44.2 (52 hastanın 23'ü) oranında bulunmuştur. p53 pozitiflik oranı en yüksek malign mikst tümörde (%100), en düşük olarak da adenoid kistik karsinomda (%12.5) olmuştur. p53 pozitifliği mukoepidermoid karsinomda %71.4, asinik hücreli karsinomda %16.6, epidermoid karsinomda %20, indifferansiye karsinomda %50 oranında saptanmıştır. Malign mikst tümör, epidermoid karsinom ve indifferansiye karsinomda hasta sayılarının yetersiz olması nedeniyle, p53 pozitiflik oranları hakkında genelleme yapılamayacağı düşünülmüştür. Hasta sayısının yeterli olduğu tümör tipleri arasındaki p53 overekspresyon oranlarındaki farklılık istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. p53 pozitifliğinin mukoepidermoid karsinomda yüksek oranda saptanması bu kanserin oluşumunda p53 genindeki mutasyonların etkili olduğunu düşündürmüştür. Buna karşılık p53 pozitifliğinin asinik hücreli karsinomda ve adenoid kistik karsinomda oldukça düşük oranda bulunması, gelişimlerinde diğer başka genlerdeki mutasyonların daha etkin olabileceğini göstermektedir. Ancak immünohistokimyasal çalışmalarda p53 geninin her iki allelinde kayıp (tam delesyon) olduğu veya mutant p53 proteinin elimizdeki antikörlerle saptan-

namadığı nadir durumlarda p53 negatif bulunabilir (21). p53'ün negatif olduğu durumlarda, benzeri araştırmaların moleküler çalışmalarla birlikte yürütülmesiyle daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir.

Gallo ve arkadaşları (12) ileri evrede, fasyal paralizisi veya etraf dokulara invazyon gösteren tümörlerde p53 pozitifliğini yüksek oranda bulmuşlardır. Aynı çalışmada p53 overekspresyonu olanlarda lokal rekürrens ve "uzak metastaz oranlarının daha yüksek olduğu, p53 negatif olanların hiçbirinde uzak metastaz saptanmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda ise p53 pozitif olan hastalarda lokal rekürrens ve uzak metastaz oranları daha düşük olarak saptanmıştır. p53 pozitif hastalarda uzak metastaz oranı istatistik olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Histolojik alt grubu düşük grade olanlarda, etraf dokulara ve perinöral invazyonu olmayanlarda, ameliyat öncesi fasyal fonksiyonları normal olanlarda, NO tümörlerde, T1-T2 tümörlerde, erken evre tümörlerde p53 pozitifliği daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar parotis kanserlerinde p53 pozitifliğinin iyi prognoz göstergesi olduğunu düşündürmektedir. Ancak p53 pozitifliği, hastalarımızın büyük çoğunluğunu oluşturan ve en iyi prognozlu olarak bulunan mukoepidermoid karsinomda yüksek oranda; kötü prognozlu seyretmiş olan asinik hücreli karsinom ve adenoid kistik karsinomda çok düşük oranda tespit edilmiştir. Bu nedenle prognozları çok farklı olan parotis kanserlerinin birlikte değerlendirilmesiyle elde edilen sonuçların sağlıklı olamayacağı kanaati uyanmıştır. Tümör tiplerinin tek tek ele alındığı daha geniş serili çalışmalar, parotis tümörlerinde p53 mutasyonlarının prognoz üzerindeki etkilerini ortaya koyacaktır.

Sonuç olarak:

1- Parotis kanserlerinde %44.2 gibi yüksek bir oranda p53 overekspresyonu tespit edilerek tümör gelişimlerinde p53 genindeki mutasyonların önemli rol oynadığı düşünülmüştür,

2- Tümör tiplerine göre değişik oranlarda p53 pozitifliği saptanmış, tümör tipi ile p53 pozitifliği arasındaki ilişki istatistik olarak anlamlı bulunmuş,

3- p53 pozitifliği en iyi prognozlu parotis tümörü olarak tespit edilen mukoepidermoid karsinomda yüksek oranda, kötü prognozlu olarak seyretmiş olan asinik hücreli karsinom adenoid kistik karsinomda çok düşük oranda saptanmış,

4- p53 pozitif hastalarda lokal rekürrens ve uzak metastaz oranları daha düşük olmuştur. p53 pozitifliği ile uzak metastaz arasındaki ilişki istatistik olarak anlamlı bulunmuş,

5- Perinöral invazyonu, etraf dokulara invazyonu, boyunda adenopatisti, ameliyat öncesi fasyal pa-

ralizisi olan hastalarda p53 pozitifliği daha düşük oranda saptanmış,

6- Tümör boyutu ve evresi arttıkça p53 pozitiflik oranının düştüğü ve tümör evresi ile p53 pozitifliği arasındaki ilişkinin istatistik olarak anlamlı olduğu gözlenmiş,

7- p53 pozitifliği iyi prognoz göstergesi olarak bulunmuştur. Ancak, parotis kanserlerinin değişik histopatolojik özelliklere ve prognoza sahip alt gruplarında p53 pozitifliği farklı oranlarda saptanmıştır. Bu nedenle p53 overekspresyonunun prognoz üzerine etkilerinin ortaya konulmasında, tümör tiplerinin tek tek ele alındığı, daha geniş serili çalışmaların yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

Yazışma Adresi: Dr. Özcan ÇAKMAK
HÜTF KBB Anabilim Dalı
Sıhhiye-Ankara 06100

KAYNAKLAR

1. AWWAD, S., JAROS, E., SOMES, J., LUNEC, J.: P53 overexpression in head and neck carcinoma and radiotherapy results. *Int. J. Oncol. Biol. Phys.*, 32: 323-332, 1996.
2. BATSAKIS, J. G., REGAZI, J. A., BLOCH, D.: The pathology of head and neck tumors: Salivary glands, Part 3. *Head Neck Surg.*, 1: 260-266, 1979.
3. BEAHR, O. H.: Manual for staging of cancer, Fourth edition. J. B. Lippincott, Philadelphia, 1992.
4. CHOMETTE, G., AURIOL, M., TRANBALOC, P., VAILLANT, J. M.: Adenoid cystic carcinoma of the minor salivary glands: Analysis of 86 cases. *Virchows Arch.*, 395: 289-301, 1982.
5. COLMENERO, C., PATRON, M., SIERRA, L.: Acinic cell carcinoma of the salivary glands: A review of 20 new cases. *Cranio Max. Fac. Surg.*, 19:260-266, 1991.
6. CUHRUK Ç., SAATÇI M.R., DEMIRELLER A., VURAL E, Parotis malign tümörleri hakkında klinik gözlemlerimiz ve tedavi prensiplerimiz. *Türk Otolarengoloji arşivi* 33: 212-222, 1995.
7. DURSUN, G., AKYOL, G., DURSUN. A., KÜÇÜK B., AKPOLAT, L., DEMIRELLER, A., EREKUL, S.: Tükürük bezi neoplazmlarında p53 ekspresyonu. *KBB İhtisas Dergisi*, 2: 341-343,1995.

- 8- DURSUN, G., SAK, S.D., AKYOL, G., DURSUN, A., EREKUL, S., DEMIRELLER, A., AKINER, A., AKINER, M.: Overexpression of p53 in laryngeal carcinoma: Clinicopathological implications. *Ear Nose Throat J.*, 74: 645-648, 1995.
- 9- ENEROTH, C. M., BLANCK, C., JAKOBSON, P. A.: Carcinoma in pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Acta. Otolaryngol.*, 66: 477-489, 1968.
- 10- ENEROTH, C., M.: Facial nerve paralysis: A criterion of malignancy in parotid tumors. *Arch. Otol.*, 95: 300-305, 1972.
- 11- FIELD, J. K., PAVELIC. Z. K. SPANDIDOS, D. A., STAMBROOK, P. J., JONES, A. S., GLUCKMAN. J. L.: The role the p53 tumors supressor gene in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 119: 1118-1122, 1993.
- 12- GALLO, O., FRANCHI. A., BIANCHI. S., BOODDI, V., GIANNELLI, E., ALAJMO. E.: p53 overexpression is associated with clinical outcome. *Cancer*, 75: 2037-2044, 1994.
- 13- HOLLSTEIN, M., SIDRANSKY, D., VOGELSTEIN, B., HARRIS, C.: p53 mutations in human cancers. *Science*, 253: 49-53, 1991.
- 14- HOŞAL, A. Ş., APEL, R. L., EREEMAN, J. L., AZADIAN, A., ROSEN, L., U VOLSI, V.A., ASA, S. L.: Immunohistochemical localisation of p53 in human thyroid neoplasms: Correlation with biological behaviour. 78th Annual Meeting of American Radium Society, Paris, France, 1975.
- 15- HOŞAL, A. Ş., ÜNAL, Ö. F., AKYOL U., GE~DIKOĞLU, G., KAYA, S.: Majör tükürük bezi mukoeypidermoid karsinomları, KBB Postası, 5: 40-41, 1996.
- 16- HOŞAL, N., TURAN, E., CERYAN, K., KAYA, S., AYAŞ, K., GÜRSEL, B., SÖZERİ, B., APAYDIN, N., SÜTAY, S.: Tükürük bezi tümörleri. *Türk Otolaringoloji Arşivi*, 250 61-71, 1987.
- 17- HOŞAL, N., TURAN, E., CERYAN, K., KAYA, S., GÜRSEL, B., AYAŞ, K. APAYDIN, N: Parotis tümörlerinin cerrahi tedavisinden aldığımız sonuçlar 15. Türk Milli O. R. L. Kong. Tutanakları, 523-530, 1982.
- 18- JOHNSON, F. E., SPIRO, R. H.: Tumor arising in accessory parotid tissue, *Am. J. Surg.*, 138: 576-580, 1979.
- 19- KAPLAN, M. J., JOHNS, M. E.: Malignant salivary gland neoplasms. In Cummings, W. G., Fredrickson, J. M., Harker, L. A., Krause, C. J., Schuller. D. E. (eds): *Otolaryngology head and neck surgery*. Volume 2, Second edition, Mosby Year Book Inc., St. Louis, 1043-1078, 1993.
- 20- KATOH, T., ISHIGE, T., KASAI, H.: Malignant parotid gland tumors and facial nerve paralysis. *Arch. Otolaryngol* 24: 139145, 1984.
- 21- KAWAI, A., NOGUCHI, M., BEPPU, Y., YOKOHAMA, R., MUKAI, K., HIROHASHI, S., INOUE, H., FUKUMA, H.: Nuclear immunoreaction of p53 protein in soft tissue sarcomas. *Cancer*, 73: 2499-2505, 1994.
- 22- KAYA, S., ATAMAN, M., SENNAROĞLU, L., GÖKÖZ, A.: Baş-boyun kanserlerinde perinöral invazyonun prognoza etkileri, *Turkish J. Cancer*, 22: 21-24, 1992.
- 23- LEE N. K.: Tumors supressor genes. *Head Neck*, 14: 407-414, 1992.
- 24- LEE, C. S., PIRDAS, A., LEE, M. W.: p53 in cutaneous melanoma: Immunoreactivity and correlation with prognosis, *Australas J. Dermatol.*, 36: 192-195, 1995.
- 25- LOUIE, D. C., OFFIT, K., JASLOW, R., PARZA, N. Z., MURTY, M. V., SCHLUGER, A., CHANGANTI, R. S.: P53 overexpression as a marker of poor prognosis in mantle cell lymphomas with (11; 14) (q;13 q32). *Blood*, 15: 2892-2899, 1995.
- 26- LUNA, M. A.: Pathology of tumors of the salivary glands. in Thawley, S. E., Panje, W. R., Batsakis, J. Lindberg. R. D. (eds). *Comprehensive management of head and neck tumors*, Volume 2, W. B. Saunders company. Philadelphia, 1056-1089, 1987.
- 27- NAGAO, K., MATSUZAKI, T., SAIGA, H.: Histopathologic studies of undifferentiated carcinoma of the parotid gland. *Cancer*, 50: 1572, 1982.
- 28- NASCIMENTO, A. G., AMARAL, A. L. P., PRADO, L. A. F., KLIGERMAN, J., SILVEIRA, T. R.: Adenoid cystic carcinoma of salivary glands, a study of 61 cases with clinicopathologic correlation. *Cancer*, 57: 312-319, 1986.
- 29- PERZIN, K., H., GULLANE, P., CLAIRMONT, A. C.: Adenoid cystic carcinoma arising in salivary glands: A correlation of histologic features and clinical course. *Cancer*, 42: 265-282, 1978.
- 30- POLEKSIC, S., KALWAIC, H.J.: Prognostic value of vascular invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Plast. Recons. Surg.*, 61: 234-240, 1978.
- 31- SAUTER, E. R., RIDGE. J. A., GORDON, J. EISENBERG, B. L.:p53 overexpression correlates with increased survival in patients with squamous carcinoma of the tongue base. *Am. J. Surg* 164: 651-653, 1992.
- 32- SEIFERT, G., SOBIN, L. H.: The World Health Organisation's histological classification of salivary gland tumors. A commentary on the second edition. *Cancer*, 70: 379-385, 1992.

- 33- SEIFERT, G., BROCHERIOU, C, CARDESA, A., EVERSON, J. W.: WHO International histological classification of tumours. Berlin: Springer verlag, 1991.
- 34- SOINI, Y., KAMEL, D., NUORVA, K., LANE, D.P., VAHAKANGAS, P.: Low p53 overexpression in salivary gland tumours compared with lung carcinomas. *Virchows Archiv A Pathol. anat.*, 421: 415-420, 1992.
- 35- SPIRO, R. H., HUVOS, A. G., STRONG, E. V.: Adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin: A clinicopathologic study of 242 cases. *Am. J. Surg.*, 128: 512-519, 1974.
- 36- SPIRO, R. H., HUVOS, A. G., STRONG, E. W.: Cancer of the parotid gland: A clinicopathologic study of 288 primary cases. *Am. J. Surg.*, 130:452-459, 1975.
- 31- SPITZ, M. R., BATSAKIS, J.G.: Major salivary gland carcinoma. *Arch. Otolaryngol.*, 110: 45-49, 1985.
- 38- SZANTO, P. A., LUNA, M. A., YORTOLEDO, M. E., WHITE, R. A.: Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of salivary glands. *Cancer*, 54: 1062-1069, 1984.
- 39- TSUDA, H., JIKO, K., TSUGANE, K., YAJIMA, M., YAMADA, T., TANEMURA, K., TSUNEMATSU, R., ORHMI, K., SONODA, T., HIROHASHI, S.: Prognostic value of p53 protein accumulation in cancer cell nuclei in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Jpn. J. Cancer Res.*, 86: 1049-1053, 1995.
- 40- TURAN, E., HOŞAL, İ., N., AKYOL, U., HOŞAL, Ş.: The factors influencing the recurrence of parotid gland tumors. 14th World Congress of Otolaryngology Head & Neck Surgery, Madrid, Spain, 1989.
- 41- ÜNAL, Ö. F.: Dil kanserlerinde p53 ekspresyonu ve histopatolojik parametrelerin prognoza etkileri. Hacettepe Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı ,Uzmanlık tezi ,, Ankara, 1996.
- 42- WITTEN, J. HYBERT, F., HANSEN, H. S.: Treatment of malignant tumors in parotid glands. *Cancer*. 65: 2515-2520, 1990.
- 43- WOODS, J., CHANG, G. C., BEAHR, O. H.: Experience with 1360 primary parotid tumors. *Am. J. Surg.*, 130: 46-51, 1975.