



## TÜKRÜK BEZİ KARSİNOMLARINDA HSPA2 EKSPRESYON PROFİLİ VE PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

### HSPA2 EXPRESSION PROFILE IN SALIVARY GLAND CARCINOMAS AND ITS RELATIONSHIP WITH PROGNOSTIC PARAMETERS

#### Abstract / Özet

**Onur CEYLAN<sup>1</sup>**  
**Gizem Yazdan ÖZEN<sup>2</sup>**  
**Rabia DEMİRTAŞ<sup>1</sup>**  
**Muhammet Yusuf KURT<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı  
<sup>2</sup> Atatürk Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı  
<sup>3</sup> Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahi Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0001-7025-0521,  
 0000-0002-8875-8267, 0000-0001-8743-1847, 0000-0002-1360-276X

e-mail: dr.onurceylan@gmail.com

Received/Geliş Tarihi

14.12.2023

Accepted/Kabul Tarihi

25.12.2023

Published/Yayın Tarihi

30.12.2023

To cite this article / Bu makaleye atıfta bulunmak için

Ceylan O, Ozen GY, Demirtas R, Kurt MY. Tükürük bezi karsinomlarında hspa2 ekspresyon profili ve prognostik parametreler ile ilişkisi. JSMS. 2023; 2(3): 126-130  
 doi: 10.61745/jsmsau.1405046

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 (CC BY-NC) Uluslararası Lisansı ile Lisanslanmıştır

**Amaç:** İnsan sağlığı açısından önemli morbitide ve mortalite sebebi olan tükürük bezi karsinomlarında (TBK) birçok histopatolojik alt tipi bulunmaktadır ve ayrımları zordur. Farklı alt tipler, tanının karmaşıklığına ek olarak farklı klinik özellikler sergilemektedir. Klinikopatolojik çeşitlilik nedeniyle doğru teşhis ve prognostik belirteçlerin belirlenmesi önemlidir. Heat shock 70 kDa protein 2 (HSPA2) farklı malignitelerde anormal seviyelerde eksprese edildiği belirtilen potansiyel kanseri teşvik eden protein olarak tanımlanmaktadır. TBK'de HSPA2 ekspresyonunu araştırarak yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda TBK'de HSPA2 ekspresyonunun varlığını ve bunun prognostik önemini belirlemeyi amaçladık. **Materyal Metot:** Çalışmamıza anabilim dalımızda Ocak 2012-2022 tarihleri arasında TBK tanısı konmuş 44 olgu dahil edildi. Tümöral ve non tümöral alanlarda HSPA2 ekspresyonu derecesi ve bu ekspresyonun prognostik parametreler ile ilişkisi immünohistokimyasal yöntem kullanılarak araştırıldı. **Bulgular:** Çalışmamızda 44 olgunun tamamında HSPA2 ile boyanma izlendi. Tümörlü ve tümörsüz alanların histoskor değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde tümörlü alanlarda boyanma daha kuvvetliydi ( $p<0,05$ ). Ayrıca artmış HSPA2 ekspresyonu izlenen hastalarda ölüm oranı belirgin derecede yüksekti ( $p:0,026$ ). HSPA2 ekspresyonu ile hastaların yaşı, cinsiyeti, makroskopik tümör boyutu, patolojik evre, histolojik alt tip, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, nüks ve metastaz arasında anlamlı bir ilişki yoktu (tümü  $p>0,05$ ). **Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları TBK'lerde HSPA2 ekspresyonunun tümör gelişiminde rol oynayabileceğini akla getirmektedir. Ayrıca her ne kadar çoğu prognostik parametre ile anlamlı ilişki tespit edilmese de sağ kalım ile artmış HSPA2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunması TBK'da yüksek HSPA2 ekspresyonunun prognostik belirteç olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir. **Anahtar Kelimeler :** Tükürük bezi karsinomları, HSPA2, prognostik belirteçler

**Objective:** There are many histopathological subtypes in salivary gland carcinomas (SGC), which cause important morbidity and mortality in terms of human health, and their distinction is difficult. Different subtypes exhibit different clinical features, adding to the complexity of diagnosis. Due to clinicopathological diversity, accurate diagnosis and determination of prognostic markers are important. Heat shock 70 kDa protein 2 (HSPA2) is defined as a potential cancer-promoting protein that is expressed at abnormal levels in different malignancies. There are not enough studies investigating HSPA2 expression in SGC. Therefore, in our study, we aimed to determine the presence of HSPA2 expression in SGC and its prognostic significance.

**Material Method :** 44 cases diagnosed with TBK in our department between January 2012 and 2022 were included in our study. The degree of HSPA2 expression in tumoral and non-tumoral areas and the relationship of this expression with prognostic parameters were investigated using immunohistochemical method. **Results:** In our study, HSPA2 staining was observed in all 44 cases. When the histoscore values of tumor and non-tumor areas were compared, the staining was statistically significantly stronger in tumor areas ( $p<0.05$ ). Additionally, the mortality rate was significantly higher in patients with increased HSPA2 expression ( $p:0.026$ ). There was no significant relationship between HSPA2 expression and patients age, gender, macroscopic tumor size, pathological stage, histological subtype, lymphovascular invasion, perineural invasion, recurrence and metastasis (all  $p>0.05$ ). **Conclusion:** The results of our study suggest that HSPA2 expression in SGCs may play a role in tumor development. In addition, although no significant relationship was detected with most prognostic parameters, the finding of a significant relationship between survival and increased HSPA2 expression suggests that high HSPA2 expression in SGCs can be used as a prognostic marker. **Key Words:** Salivary gland carcinomas, HSPA2, prognostic markers

## 1. GİRİŞ

Tükürük bezi karsinomları (TBK), çeşitli histolojik tipleri, biyolojik davranış çeşitliliği, tedavi şekilleri ve genomik değişiklikleri olan baş-boyun bölgesinden kaynaklanan nadir görülen tümörlerdir. Görülme oranı dünya genelinde 100.000 kişi başına 0,05 ile 2 arasında değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 2000'den fazla kişinin ölümüne yol açtığı ve görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir. Malignitenin doğru teşhisi, optimal cevap alınan uygun tedavinin uygulanmasını sağlamaktadır (1, 2).

Isı Şok Proteinleri (HSP) strese veya yüksek sıcaklığa yanıt olarak hücrel proteinlerin denatürasyonunu veya açılmasını tersine çevirme, engelleme işlevi gören bir protein grubudur. İnsan HSP70 ailesi, HSPA genleri tarafından kodlanan 13 üyeden oluşmaktadır. HSPA2 geni orijinal olarak, testiste spesifik ve yüksek oranda eksprese edilen kemirgen genlerinin insandaki karşılığı olarak karakterize edilmektedir (3, 4) . Son zamanlarda, testis dışı dokuların karsinogenezine olası katılımı nedeniyle artan ilgiye sahiptir. HSP70'ler kanser gelişiminde önemli roller oynar ve genellikle kanser hücrelerinde anormal derecede yüksek seviyelerde eksprese edilmektedir. Heat shock 70 kDa protein 2 (HSPA2), HSP70-2 olarak da bilinmektedir. HSPA2, serviks, mesane, karaciğer, akciğer kanseri gibi malignitelerde anormal seviyelerde eksprese edilen potansiyel kanseri teşvik eden protein olarak tanımlanmaktadır (5-8).

Literatürde farklı kanser türlerinde HSPA2 ekspresyonu araştırılmıştır ancak TBK'de HSPA2 ekspresyonunu araştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda TBK'de HSPA2 ekspresyonunun varlığını ve bunun prognostik önemini belirlemeyi amaçladık.

## 2. MATERYAL VE METOT

### 2.1. Hastaların Genel Özellikleri

Bu çalışmada, anabilim dalımızda Ocak 2012-2022 tarihleri arasında opere edilen ve tükürük bezi karsinomu tanısı konan, ameliyat öncesi kemoradyoterapi almayan ve parafin bloklarına ulaşılabilen 44 adet tükürük bezi rezeksiyon materyali incelendi. Hastaların klinik bilgileri hastanemiz otomasyon sisteminden alındı. Histolojik alt tip, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, patolojik evre (pT), makroskopik tümör çapı, nüks, metastaz, sağkalım gibi önemli prognostik parametreler incelendi. Hastaların takip süresi en az 1 yıl en fazla 11 yıl olarak belirlendi. Hastaların patoloji raporları, camları ve parafin blokları arşivimizden çıkartılarak tümörü en çok temsil eden parafin bloklar seçildi.

### 2.2. İmmünohistokimyasal Çalışma

Tümörün en yoğun olduğu bloklardan 4 mikron kesitler alındı ve dokular yüklü lamlara 70 derecelik

kurutma fırınında 15 dakika yerleştirildikten sonra Roche Ventana otomatik immünohistokimya boyama cihazına (Ventana Roche, ABD) konuldu. Cihazdaki dokular sırasıyla deparafinizasyon ve dehidrasyon işlemlerinden geçirildikten sonra ULTRA Cell Conditioning Solution, hidrojen peroksit, HSPA2 antikorları ile muamele edildi.

İmmünohistokimyasal boyalar iki patolog tarafından değerlendirildi. Nükleer ve stoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edildi. Boyama oranı=0 Grade 0, 1-10% = Grade 1, %11-49 = Grade 2, ≥%50 = Grade 3 kabul edildi. Boyama yoğunluğu: boyama yok= Grade-0, zayıf boyama=Grade 1, orta boyama=Grade 2, güçlü boyama=Grade 3 olarak kabul edildi. İmmünoreaktivite skoru, yoğunluk ve oranın çarpılması yöntemi kullanılarak hesaplandı. Histoskor değerleri şu şekilde değerlendirildi; negatif=Grade 0, 1-3; zayıf=Grade 1, 4-6; orta=Grade 2, 7-9; güçlü=Grade 3.

### 2.3. İstatistiksel analiz

Tümöral ve non tümöral dokudaki HSPA2 seviyeleri ki-kare testi ile incelendi. HSPA2 ekspresyonunun prognostik parametrelerle korelasyonları Spearman korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. İki uçlu p değeri için <0,05 anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler MedCalc yazılımı (ver 16, Ostend, Belçika) kullanılarak yapıldı.

## 3. SONUÇ

### 3.1. Hastaların Demografik ve Histopatolojik Özellikleri

Çalışmamıza dâhil edilen toplam 44 olgunun yaş ortalaması  $56 \pm 19,1$  (11-86) yıl olarak belirlendi. Erkek/kadın oranı 1,4 idi. Olgulardan, 12'si mucoepidermoid karsinom, 10'u epitelyal myoepitelyal karsinom, 4'ü yassı epitel hücreli karsinom, 4'ü adenoid kistik karsinom, 4'ü asinik hücreli karsinom, 3'ü tükürük bezinin duktal karsinomu, 2'si adenokarsinom-NOS, 2'si sekretuar karsinom, 1'i karsinoma ex pleomorfik adenom, 1'i polimorfoz adenokarsinom, 1'i bazal hücreli adenokarsinom idi. Tümörün ortalama makroskopik çapı  $2,5 \pm 1,3$ (0.5-5.3) cm idi. 11 olguda lenfovasküler invazyon, 12 olguda perinöral invazyon tespit edildi. Olgulardan 15'i pT1, 16'sı pT2, 7'si pT3, 6'sı pT4 idi. 9 hastada nüks ve metastaz izlendi. Hastaların 14'ü takipten sonraki beş yıl içinde öldü.

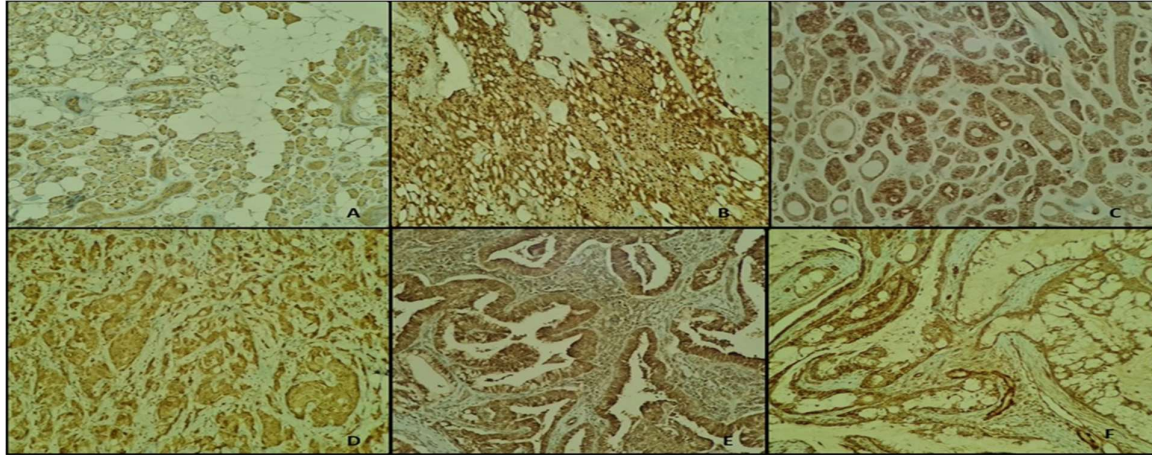
### 3.2. Tükürük Bezi Malignitelerinde HSPA-2 Ekspresyonunun Önemi

Olguların tümöral alan ve tümöral olmayan alanlarındaki HSPA2 seviyeleri ki-kare testi ile incelendi. 44 olgunun tamamında tümöral alanlarda kuvvetli boyanma (histoskor: grade 3) izlenirken komşu tümörsüz alanlarda zayıf (histoskor: grade 1) HSPA-2 boyanması saptandı (Resim 1). Tümörlü ve tümörsüz alanların histoskor değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir

şekilde tümörlü alanlarda boyanma daha kuvvetliydi ( $p<0,05$ ).HSPA-2 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. HSPA2 ekspresyonu ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki tespit edildi ( $p:0,026$ ). Diğer taraftan HSPA2 ekspresyonu ile

hastaların yaşı, cinsiyeti, makroskopik tümör boyutu, patolojik evre (pT), histolojik alt tip, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, nüks ve metastaz arasında anlamlı bir ilişki yoktu (tümü  $p>0.05$ ) (Tablo) (Resim 1)

**Resim 1:** Tükrük bezinin tümöral ve non tümöral alanlarında HSPA2 ekspresyonu.



- A: Non tümöral alanlarda düşük HSPA2 ekspresyonu (HSPA2x200)  
B: Asinik hücreli karsinomda HSPA2 ekspresyonu (HSPA2x200)  
C: Adenoid kistik karsinomda HSPA2 ekspresyonu (HSPA2x200)  
D: Epitelyal myoepitelyal karsinomda HSPA2 ekspresyonu (HSPA2x200)  
E: Tükrük bezinin duktal karsinomunda HSPA2 ekspresyonu (HSPA2x200)  
F: Mukoepidermoid karsinomda HSPA2 ekspresyonu (HSPA2x200)

**Table 1:** HSPA2 ekspresyonu ile prognostik parametreler arasındaki ilişki

	HSPA2 EKSPRESYONU			p Değeri
	Derece 1	Derece 2	Derece 3	
<b>Histolojik Tip</b>				
MEK	1	5	6	
EMK	1	2	7	
AKK	1	2	1	0,91
YEHK	1	1	2	
AHK	1	0	3	
Diğer	1	2	7	
<b>LV</b>				
Var	4	0	7	0,69
Yok	2	12	19	
<b>MTÇ</b>				
2≥	2	6	10	
2-4	0	6	13	0,52
4<	4	0	3	
<b>PN</b>				
Var	3	1	8	0,88
Yok	3	11	18	
<b>pT</b>				
Pt1	1	5	9	
Pt2	0	5	11	0,75
Pt3	4	0	3	
Pt4	1	2	3	
<b>Nüks</b>				
Var	0	2	7	0,15
Yok	6	10	19	
<b>Metastaz</b>				
Var	0	2	7	0,15
Yok	6	10	19	
<b>Sağkalım</b>				
Ölü	1	1	12	0,026
Sağ	5	11	14	

MEK: Mukoepidermoid Karsinom EMK: Epitelyal Myoepitelyal Karsinom AKK: Adenoid Kistik Karsinom, YEHK: Yassı Epitel Hücreli Karsinom, AHK: Asinik Hücreli Karsinom, MTÇ: Makroskopik Tümör Çapı LV: Lenfovasküler İnvazyon, PN: Perinöral invazyon, pT: Patolojik Evre

#### 4. TARTIŞMA

TBK, baş ve boyun kanserinin yaklaşık %6,5'ini oluşturan heterojen bir malignite grubudur (1). En son Dünya Sağlık Örgütü'nün Baş ve Boyun Tümörleri sınıflandırması TBK'nin 22 histopatolojik alt tipini ayırt eder bu da her bir alt tipi daha da nadir hale getirir (9). Bu farklı alt tiplerin tanınması ve birbirinden ayırt edilmesi zordur ve farklı alt tipler, hastalığın karmaşıklığına ek olarak farklı klinik özellikler sergilemektedir (10). 5 yıllık genel sağkalım oranı %14.8 iken uzak metastazlı tüm TBK tipleri için ortalama genel sağkalım 15 aydır (11). Sağkalım oranı farklı alt türler arasında büyük farklılıklar göstermektedir (12, 13).

Hastalığın klinikopatolojik çeşitliliği, patolojik incelemenin önemini vurgulayarak, spesifik TBK alt tipine göre uyarlanmış tedavinin önemini artırmaktadır. Bununla birlikte, TBK'nin nadirliği ve kapsamlı heterojenliği, ileriye dönük çalışmalarda büyük ölçekli hasta çalışmalarını engellemektedir. Bu bağlamda erken ve doğru tanının önemi eşsizdir. Kanser oluşma mekanizmasını anlamak tanı ve tedavide yol gösterebilmektedir.

HSP strese veya yüksek sıcaklığa yanıt olarak hücrel proteinlerin denatürasyonunu, açılmasını tersine çevirme veya engelleme işlevi gören bir protein grubudur. Geleneksel olarak HSP'ler, hücrelerdeki fizyolojik ve koruyucu rolleri nedeniyle moleküler şaperonlar olarak da bilinmektedir. HSP'ler genellikle moleküler ağırlıklarına göre sınıflandırılır. Isı şokuna bağlı 70-kDa protein 2 (HSPA2), HSP70 ısı şoku proteinleri ailesinin bir üyesidir (14). HSPA2 geni orijinal olarak, testiste spesifik ve yüksek oranda eksprese edilen kemirgen genlerinin insandaki karşılığı olarak karakterize edilmektedir (3, 4). Son zamanlarda, HSPA2, testis dışı dokuların karsinogenezine olası katılımı nedeniyle artan ilgiye sahiptir. HSPA2'nin aşırı ekspresyonu, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, servikal karsinom, özofagus skuamöz hücreli karsinom ve hepatoselüler karsinom dahil olmak üzere birçok insan malignitesinde tanımlanmaktadır (5, 7, 8, 15). Ancak TBK'larda HSPA2 ekspresyonunu araştıran bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Çalışmamızda HSPA-2 ekspresyonu incelendiğinde 44 olgunun tamamında tümöral alanlarda kuvvetli boyanma izlenirken komşu tümörsüz alanlarda zayıf HSPA-2 pozitifliği saptandı. Tümörlü alanlarda tümörsüz alanlara göre HSPA-2 aşırı ekspresyonu izlendi. Sağkalım ile HSPA2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulundu ve artmış HSPA2 ekspresyonu izlenen hastalarda ölüm oranı belirgin derecede yüksekti.

HSPA-2 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. HSPA-2 aşırı ekspresyonu ile hastaların yaşı, cinsiyeti, makroskopik tümör boyutu, pT, histolojik alt tip, lenfovasküler

invazyon, perinöral invazyon, nüks ve metastaz arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Bizim çalışmamıza benzer şekilde Zhang ve ark. özofagus karsinomlarında, Garg ve ark. mesane ve serviks karsinomlarında, Scieglinska ve ark. küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında, Fu ve ark. hepatoselüler karsinomlarda HSPA-2 aşırı ekspresyonunu göstermişlerdir (5-8, 15). Tüm bu çalışmalar ve bizim çalışmamız HSPA-2'nin karsinogeneziste etkili olabileceğini göstermektedir.

Zhang ve ark. HSPA-2 aşırı ekspresyonunun özofagus karsinomunda pT, klinik evre, pN ve nüks ile ilişkili olduğunu belirten Garg, Scieglinska, Fu ve arkadaşları, serviks, mesane, küçük hücreli dışı akciğer karsinomları ve hepatoselüler karsinomlarda HSPA-2 ekspresyonu ile TNM evre+sagkalım arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (5-8, 15). Çalışmamızda farklı organları kapsayan literatürdeki çalışmalara benzer şekilde artmış HSPA2 ekspresyonu izlenen hastalarda ölüm oranı belirgin derecede yüksekken TBK'nin çoğu prognostik parametresi ile HSPA2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki izlenmedi. Bunu çalışmamızın kısıtlılığı olarak da düşündüğümüz vaka sayımızın azlığına, histolojik tiplerin homojen dağılmamasına ve takip süremizin kısa olmasına bağlıyoruz.

#### 5. SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları TBK'lerde HSPA2 ekspresyonunun gösterilmesi açısından önemlidir. Literatürdeki çalışmalar ve çalışmamızdaki bulgular birlikte değerlendirildiğinde HSPA-2'nin tümör gelişiminde ve progresyonunda önemli rol oynayabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca her ne kadar çoğu prognostik parametre ile anlamlı ilişki tespit edilmese de sağ kalım ile artmış HSPA2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunması TBK'da yüksek HSPA2 ekspresyonunun prognostik belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Diğer taraftan HSPA2 ekspresyonu ve TBK'lerdeki prognostik parametreler arasındaki ilişkiyi daha net açıklayacak veriler elde edebilmek için homojen dağılımlı, geniş hasta gruplu ve farklı histolojik alt tipleri içeren çalışmaların yapılması gerekliliğini düşünüyoruz.

**Çıkar çatışması:** Çalışmamızda çıkar çatışması olmadığını beyan ederiz.

**Mali destek:** Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Kordinatörlüğünün TKP-2022-10683 kodlu projesi ile desteklenmiştir.

#### 6. REFERENCES

1. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. International journal of cancer. 2005;114(5):806-16.

2. Forman D, Brewster D, Mbalawa C. Cancer incidence in five continents vol X International Agency for Research on Cancer. 2013.
3. Dix DJ, Allen JW, Collins BW, Poorman-Allen P, Mori C, Blizard DR, et al. HSP70-2 is required for desynapsis of synaptonemal complexes during meiotic prophase in juvenile and adult mouse spermatocytes. *Development*. 1997;124(22):4595-603.
4. Dix DJ, Allen JW, Collins BW, Mori C, Nakamura N, Poorman-Allen P, et al. Targeted gene disruption of Hsp70-2 results in failed meiosis, germ cell apoptosis, and male infertility. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996;93(8):3264-8.
5. Garg M, Kanojia D, Saini S, Suri S, Gupta A, Surolia A, et al. Germ cell-specific heat shock protein 70-2 is expressed in cervical carcinoma and is involved in the growth, migration, and invasion of cervical cells. *Cancer*. 2010;116(16):3785-96.
6. Garg M, Kanojia D, Seth A, Kumar R, Gupta A, Surolia A, et al. Heat-shock protein 70-2 (HSP70-2) expression in bladder urothelial carcinoma is associated with tumour progression and promotes migration and invasion. *European Journal of Cancer*. 2010;46(1):207-15.
7. Fu Y, Zhao H, Li X-S, Kang H-R, Ma J-X, Yao F-F, et al. Expression of HSPA2 in human hepatocellular carcinoma and its clinical significance. *Tumor Biology*. 2014;35:11283-7.
8. Scieglińska D, Gogler-Pigłowska A, Butkiewicz D, Chekan M, Malusecka E, Harasim J, et al. HSPA2 is expressed in human tumors and correlates with clinical features in non-small cell lung carcinoma patients. *Anticancer research*. 2014;34(6):2833-40.
9. El-Naggar AK. WHO classification of head and neck tumours: International Agency; 2017.
10. Terhaard CH, Lubsen H, Van der Tweel I, Hilgers F, Eijkenboom W, Marres H, et al. Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results of the Dutch head and neck oncology cooperative group. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2004;26(8):681-93.
11. Nam SJ, Roh J-L, Cho K-J, Choi S-H, Nam SY, Kim SY. Risk factors and survival associated with distant metastasis in patients with carcinoma of the salivary gland. *Annals of surgical oncology*. 2016;23:4376-83.
12. Laurie SA, Ho AL, Fury MG, Sherman E, Pfister DG. Systemic therapy in the management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic review. *The lancet oncology*. 2011;12(8):815-24.
13. Boon E, van Boxtel W, Buter J, Baatenburg de Jong RJ, van Es RJ, Bel M, et al. Androgen deprivation therapy for androgen receptor-positive advanced salivary duct carcinoma: a nationwide case series of 35 patients in The Netherlands. *Head & neck*. 2018;40(3):605-13.
14. Bonnycastle LL, Yu C-E, Hunt CR, Trask BJ, Clancy KP, Weber JL, et al. Cloning, sequencing, and mapping of the human chromosome 14 heat shock protein gene (HSPA2). *Genomics*. 1994;23(1):85-93.
15. Zhang H, Chen W, Duan C-J, Zhang C-F. Overexpression of HSPA2 is correlated with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *World journal of surgical oncology*. 2013;11:1-8.