



## Tükürük bezi kanserli olgularda ameliyat sonrası radyoterapi sonuçlarımız

Our results of postoperative radiation therapy in patients with salivary gland cancer

Dr. Candan Demiroz Abakay,<sup>1</sup> Dr. Kadriye Şahintürk,<sup>1</sup> Dr. Ali Türk,<sup>1</sup> Dr. Lütfi Özkan,<sup>1</sup> Dr. Afşin Özmen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

<sup>2</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

**Amaç:** Bu çalışmada ameliyat sonrası radyoterapi (RT) alan tükürük bezi tümürlü hastalarda tek merkez deneyimimiz değerlendirildi.

**Hastalar ve Yöntemler:** Ocak 1996 - Aralık 2011 tarihleri arasında ameliyat edilen ve adjuvan RT tedavisi için kliniğimize sevk edilen 34 tükürük bezi tümürlü hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Primer tümör veya lenfatiklerine 1.8-2 Gy/fraksiyonda medyan 60 Gy (54-70 Gy) dozunda RT uygulandı.

**Bulgular:** Medyan izlem süresi 38 aydı (dağılım, 3-204 ay). Hastalık en sık 21 hastada (%62) parotis bezinde, bunu takiben 11 hastada submandibüler bezde (%24) ve iki hastada da minör tükürük bezinde (%9) gözlendi. Beş yıllık genel sağkalım (GSK) %49 (dağılım, 3-206 ay) ve hastalıksız sağkalım (HSK) %61 (dağılım, 1-173 ay) idi. Altı hastada (%18) lokal veya bölgesel nüks gelişirken 13 hastada (%38) uzak organ metastazı gelişti. Tümör çapının 4 cm'den büyük olması ve RT'ye altı haftadan geç başlanması GSK için (sırasıyla, p=0.023, p=0.039), metastatik lenf nodu varlığı ise HSK için kötü prognostik faktörlerdi (p=0.046). Ekstrakapsüler tutulum varlığı HSK ve GSK'yi anlamlı düzeyde kısaltırken (sırasıyla, p=0.022, p=0.050), genel RT süresinin yalnızca HSK'yi etkilediği gözlendi (p=0.046).

**Sonuç:** Tükürük bezi tümörü nedeniyle ameliyat edilen yüksek riskli hastalarda adjuvan RT'yi önermekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** Radyasyon terapisi; tükürük bezi tümörü; sağkalım.

**Objectives:** This study aims to evaluate our single center experience in patients with a salivary gland tumor receiving postoperative radiation therapy (RT).

**Patients and Methods:** Between January 1996 and December 2011, the records of 34 salivary gland tumor patients who were operated and referred to our clinic for adjuvant RT were retrospectively analyzed. Radiation therapy was applied to the primary tumor and lymphatics at a median dose of 60 Gy (54 to 60 Gy) with 1.8-2 Gy/fraction.

**Results:** The median follow-up was 38 months (range, 3 to 204 months). The most common site of involvement was the parotid gland in 21 patients (62%), followed by the submandibular gland in 11 patients (24%) and minor salivary gland in two patients (9%). Five-year overall survival (OS) was 49% (range, 3 to 206 months) and disease free survival (DFS) was 61% (range, 1 to 173 months). Six patients had local or regional recurrences (18%), while 13 patients (38%) had distant metastasis. A tumor size larger than 4 cm, over six weeks referral time to RT, and existence of metastatic lymph node were found to be poor prognostic factors for OS (p=0.023, p=0.039, respectively), and DFS (p=0.046). While extracapsular involvement significantly reduced the DFS and OS (p=0.022, p=0.050, respectively), overall RT time affected DFS alone (p=0.046).

**Conclusion:** We recommend adjuvant RT in high-risk patients operated due to a salivary gland tumor.

**Keywords:** Radiation therapy; salivary gland tumor; survival.



Tükürük bezi tümörleri baş boyun tümörlerinin %1'inden azını oluşturan nadir tümörlerdir. Yerleşim yeri sıklıkla parotistir ve daha az olmakla beraber submandibüler ve sublingual bezlerde de gözlenir.<sup>[1]</sup> Malign minör tükürük bezi tümörleri ise sert damak başta olmak üzere paranasal sinüs ya da burun boşluğuna yerleşir.<sup>[1]</sup> Primer tedavi şekli cerrahidir, seçilmiş olgular dışında rutinde profilaktik boyun diseksiyonu uygulanmamaktadır. Birçok çalışmada ameliyat sonrası uygulanan radyoterapinin (RT) sonuçları iyileştirdiği kanıtlanmıştır.<sup>[2-4]</sup> Terhaard ve ark.<sup>[3]</sup> tarafından Hollanda'da yapılan bir çalışmada adjuvan RT'nin özellikle T<sub>3-4</sub> tümör, yakın veya pozitif sınır, kemik invazyonu, perinöral invazyon, nod pozitif gibi yüksek riskli hastalarda en az 60 Gy dozun endike olduğu bildirilmiştir. Armstrong ve ark.<sup>[2]</sup> da benzer şekilde evre 3-4 ve nod pozitif hastalıkta adjuvan RT ile bölgesel kontrolün belirgin şekilde iyileştiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda tükürük bezi tümörü tanısı ile ameliyat sonrası RT uyguladığımız hastalarda sonuçlara etki eden faktörleri tek merkez olarak retrospektif değerlendirmeyi amaçladık.

### HASTALAR VE YÖNTEMLER

Ocak 1996 - Aralık 2011 tarihleri arasında tükürük bezi tümörü tanısı ile ameliyat edilen ve ameliyat sonrası kliniğimize sevk edilen 45 hasta tedavi edildi. Daha önce boyun bölgesine RT alan, 18 yaşından küçük ve palyatif 11 hasta çalışma dışı bırakıldı. Dosyalarına ulaşılan ve üçü ameliyat sonrası nüks olmak üzere adjuvan tedavi alan 34 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar, 2009 American Journal of Critical Care (AJCC) kriterlerine göre yeniden evrelendirildi. Perinöral invazyon (PNİ) varlığı, cerrahi sınır pozitif/yakınlığı (<5 mm), ikiden fazla lenf nodu tutulumu, ekstrakapsüler tutulum (EKT), T<sub>3-4</sub> tümör, tümör çapı >4 cm, cilt ve kemik invazyonu olan hastalara RT uygulandı.

Hastalar, sırtüstü pozisyonda iken termoplastik maske ve omuz çekeceği kullanılarak planlama tomografileri çekildi. Tedavi alanları ve normal dokular bilgisayarlı planlama sistemi üzerinde belirlendi. Primer tümör veya lenfatiklerine 1.8-2 Gray(Gy)/fx'den ortalama 60 Gy (54-70 Gy) RT uygulandı. Cerrahi sınır pozitif/yakın hastalara 6 Gy ek boost dozu ilave edildi. Yüksek riskli hastalarda (EKT, cerrahi sınır pozitif/yakınlığı, >2 lenf nodu varlığı) RT ile eş zamanlı sisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> tedaviye eklendi.

Çalışmada yaş, cinsiyet, tükürük bezi tipi, tümör ve nodal evre, evre, lenf nodu tutulumu, ekstrakapsüler tutulum, cerrahi sınır, tümör çapı, RT süresi, cerrahi ile RT arasında geçen süre gibi değişkenlerin sağkalım ve lokal kontrol üzerine etkisi araştırıldı. Tek değişkenli sağkalım analizlerinde Kaplan Meier log-rank testi, çok değişkenli analizlerde Cox regresyon testi kullanıldı. P<0.05 değerler için sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Hastalık 21 hastada (%62) parotis bezinde, 11 hastada (%24) submandibüler bezde ve iki hastada (%9) minör tükürük bezinde yerleşik olarak gözlemlendi. Toplam 25 hastaya (%73) selektif ya da radikal boyun diseksiyonu uygulandı. Kadın hastaların sayısı erkeklerden fazla idi (1.5/1). Ortanca yaş 59.5 olup, 60 yaş üzerindeki hastalar çalışma grubunun yarısını oluşturmaktaydı. Histopatolojik olarak %27 oranında adenoid kistik karsinoma en sık gözlenirken ikinci ve üçüncü sıklıkta mukoe-pidermoid (%20) ve malign mikst tümör (%16) yer aldı. Hasta ve tümör özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Ortanca izlem süresi 38 ay (dağılım 3-204 ay) idi. Altı hasta (%29) hastalık dışı nedenlerden olmak üzere toplam 21 hasta kaybedildi. Beş hastada eşlik eden ikinci primer tümör mevcuttu. Beş yıllık genel sağkalım (GSK) %49, (ortalama 43.5 ay, dağılım 3-206 ay), beş yıllık hastaliksız sağkalım (HSK) %61 (ortalama 36.5 ay, dağılım 1-173 ay) idi. Hastaliksız sağkalım oranının GSK'dan yüksek olması hastalık dışı ölümlerin varlığı ile ilişkilendirildi.

Ortanca cerrahi-RT arası süre ve ortalama RT süresi 44 gün idi (sırasıyla dağılım, 15-125 gün ve 37-52 gün). Takip sırasında altı hastada (%18) bölgesel nüks ve 13 hastada (%38) uzak organ metastazı gelişti. Ortanca nüksüz (NSK) 36.5 ay (dağılım, 3-175 ay) ve ortalama metastazsız sağkalım (MSK) 39.5 ay (dağılım, 3-176 ay) olarak hesaplandı. Beş yıllık lokal kontrol oranı %83 idi. Nüks gelişen hastaların yerleşim yerine göre dağılımları; bir hastada aynı taraf supra, iki hastada aynı taraf boyun, bir hastada primer bölge, bir hastada primer bölge + aynı taraf boyun ve bir hastada karşı taraf boyun şeklindedir (Tablo 2). Dört hastada akciğer, altı hastada akciğer + kemik, iki hastada sadece kemik ve bir hastada karaciğer + kemik metastazı gelişti.

**Tablo 1.** Hasta ve tümör özellikleri

|                        | Sayı | Yüzde |
|------------------------|------|-------|
| Yaş                    |      |       |
| <60                    | 17   | 50    |
| ≥60                    | 7    | 50    |
| Cinsiyet               |      |       |
| Erkek                  | 13   | 38    |
| Kadın                  | 21   | 62    |
| Tükürük bezi           |      |       |
| Parotis                | 21   | 62    |
| Submandibüler          | 11   | 32    |
| Minör tükürük bezi     | 2    | 6     |
| Histopatoloji          |      |       |
| Anaplastik             | 4    | 12    |
| Adenoid kistik         | 9    | 27    |
| Mukoepidermoid         | 7    | 20    |
| Maling mikst tümör     | 5    | 16    |
| Adenokarsinoma         | 3    | 8     |
| Duktal karsinoma       | 3    | 8     |
| Asinik hücre           | 1    | 3     |
| Yassı epitel           | 1    | 3     |
| Miyoeptilyal           | 1    | 3     |
| T evre                 |      |       |
| T <sub>1</sub>         | 1    | 3     |
| T <sub>2</sub>         | 16   | 47    |
| T <sub>3</sub>         | 9    | 27    |
| T <sub>4</sub>         | 8    | 23    |
| N evre                 |      |       |
| N <sub>0</sub>         | 17   | 50    |
| N <sub>1</sub>         | 10   | 29    |
| N <sub>2</sub>         | 7    | 21    |
| Evre                   |      |       |
| Evre 1                 | 1    | 3     |
| Evre 2                 | 8    | 24    |
| Evre 3                 | 14   | 41    |
| Evre 4                 | 11   | 32    |
| Ekstrakapsüler tutulum |      |       |
| Var                    | 5    | 20    |
| Yok                    | 15   | 60    |
| Bilinmiyor             | 5    | 20    |
| Kan damar invazyonu    |      |       |
| Var                    | 9    | 26    |
| Yok                    | 12   | 34    |
| Bilinmeyen             | 13   | 38    |
| Perinöral invazyon     |      |       |
| Var                    | 14   | 42    |
| Yok                    | 10   | 29    |
| Bilinmeyen             | 10   | 29    |
| Cerrahi sınır          |      |       |
| Pozitif/yakın          | 17   | 50    |
| Negatif                | 17   | 50    |
| Tümör çapı (cm)        |      |       |
| <4                     | 20   | 60    |
| ≥4                     | 13   | 39    |
| Bilinmeyen             | 1    | 1     |

Çalışmamızda tümör derecelendirme verileri eksik olduğu için analize dahil edilmedi. Tümör çapına göre değerlendirme yapıldığında, tek değişkenli analizlerde 4 cm'den küçük tümörü olan hastalarda GSK süresinin anlamlı derecede uzadığı tespit edildi (p=0.023). İstatistiksel anlamlılığı olmamakla birlikte yine küçük tümörlerde NSK süresinde de artma eğilimi gözlemlendi (p=0.077). Kısalmış cerrahi RT arası süre GSK için olumlu bir parametre olarak bulundu (p=0.039). Tedavi süresi 50 günden kısa olan hastalarda, uzun olan hastalara göre GSK'da iyileşme eğilimi vardı (p=0.079).

Lenf nodu metastazı saptanan hastalarda, metastaz saptanmayan hastalara göre HSK belginin derecede azaldı (p=0.046) (Şekil 1). Diğer değişkenlerden yaş, cinsiyet, tükürük bezi tipi, tümör evresi, nodal evre, evre, ekstrakapsüler tutulumun GSK ve HSK ile ilişkisi saptanmadı. Tek değişkenli analizde elde edilen sonuçlar hasta sayımızın az olması nedeniyle çok değişkenli analizlerde elde edilmedi. Değişkenlerin GSK, NSK ve HSK ile ilişkisi Tablo 3'de verilmiştir.

Çok değişkenli analizlerde, boyun diseksiyonu yapılan hastalarda EKT varlığı (Şekil 2) ve uzamış RT süresi HSK için kötü prognostik faktörler olarak değerlendirildi (sırasıyla, p=0.022, p=0.046). Bununla beraber EKT'nin GSK süresini de olumsuz etkilediği görüldü (p=0.050) (Şekil 3).

## TARTIŞMA

Tükürük bezi tümörleri nadir görülen tümörlerdir ve histolojik diferansiyasyon açısından farklılık gösterirler. Literatürde majör tükürük bezi tümörü ile ilgili çalışmaların yanı sıra<sup>[5,6]</sup> sadece parotis<sup>[7-10]</sup> ya da sadece minör tükürük bezi tümörlerinden bahseden çalışmalar da vardır.<sup>[11,12]</sup> Bu nedenle prognostik faktörleri belirlemek oldukça güçtür. Tükürük bezi tümörlerinde beş yıllık GSK %46 ve %69 olarak bildirilmiştir.<sup>[12-14]</sup> Çalışmamızda beş yıllık GSK oranı %49, HSK oranı ise %61 idi ve bu sonuç literatürle uyumlu bulundu.<sup>[9,15]</sup>

Tükürük bezi tümörlerinin görülme sıklığı düşük olduğu için henüz adjuvan RT'nin etkinliğini değerlendirecek randomize bir çalışma bulunmamaktadır. Düşük dereceli, tam rezeksiyon yapılabilecek hastalarda cerrahi tek başına yeterli iken ileri evre ve yüksek riskli hastalarda adjuvan RT'nin sonuçları iyileştirdiği bildirilmiştir.<sup>[2,16-18]</sup> Retrospektif çalışmalara bakıldığında RT'nin lokal kontrol ve hastalığa özgü sağkalım açısından etkinliği T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub> evre hastalıkta daha belirgindir.<sup>[2,18]</sup>

**Tablo 2.** Hastaların nüks özelliklerine göre dağılımı

|        | Primer tümör  | Histoloji         | Evre                           | Boyun diseksiyonu | RT doz | RT alanı                  | Nüks bölgesi      |
|--------|---------------|-------------------|--------------------------------|-------------------|--------|---------------------------|-------------------|
| Olgu 1 | Sublingual    | Adenoid kistik    | T <sub>3</sub> N <sub>0</sub>  | Var               | 60 Gy  | Primer + İT boyun + supra | AT boyun          |
| Olgu 2 | Parotis       | Asinik hücre      | T <sub>3</sub> N <sub>2b</sub> | Yok               | 70 Gy  | Primer + İT boyun + supra | Primer + AT boyun |
| Olgu 3 | Submandibüler | Adenoid kistik    | T <sub>2</sub> N <sub>1</sub>  | Var               | 60 Gy  | Primer + İT boyun + supra | AT boyun          |
| Olgu 4 | Submandibüler | Malign mixt tümör | T <sub>2</sub> N <sub>1</sub>  | Var               | 60 Gy  | Primer + AT boyun         | Primer            |
| Olgu 5 | Parotis       | Mukoepidermoid    | T <sub>3</sub> N <sub>2b</sub> | Var               | 70 Gy  | Primer + AT boyun         | KT boyun          |
| Olgu 6 | Parotis       | Duktal            | T <sub>2</sub> N <sub>1</sub>  | Var               | 60Gy   | Primer + AT boyun         | AT supra          |

RT: Radyoterapi; İT: İki taraflı; AT: Aynı taraf; KT: Karşı taraf.

Bunun yanında yüksek riskli adjuvan RT'nin T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub> tümörlerde de hastalık nüksünü anlamlı derecede azalttığına ilişkin çalışmalar da bildirilmiştir.<sup>[15,18,19]</sup>

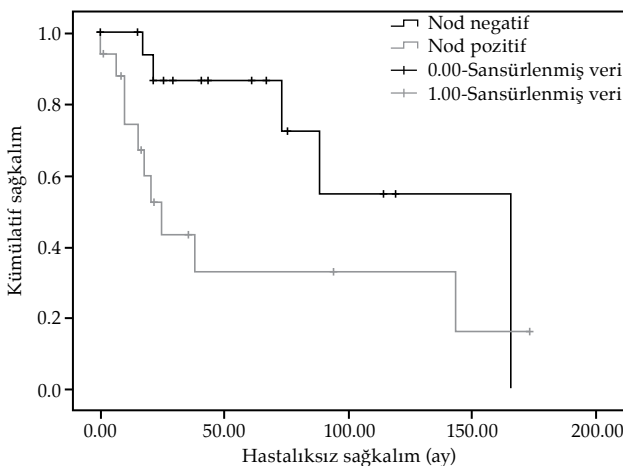
İleri evre hastalığın GSK ve lokal kontrol için kötü prognostik faktör olduğu birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur.<sup>[10,18,20,21]</sup> Tümör çapının tedavi sonuçlarına etkisi değerlendirilmiş ve 4 cm'den büyük tümörlerde genel ve hastalığa özgü sağkalımın belirgin derecede azaldığı fakat nüksüz sağkalımı etkilemediği bildirilmiştir.<sup>[20]</sup> Benzer bir çalışmada Terhaar ve ark.<sup>[22]</sup> ise tümör çapının lokal kontrol ve uzak metastaz gelişimini etkilediğini hatta tümör çapının uzak metastaz için tümör evresinden daha önemli bir prognostik belirteç olduğunu bildirmişlerdir.<sup>[22]</sup> Farklı olarak, tümör çapının lokal kontrolü etkilemediği çalışmalar da vardır.<sup>[18,23]</sup> Çalışmamızda hastaların çoğunluğu evre 3 ve 4 hastalığa sahip idi ve evre ile sağkalım arasında bir ilişki gözlenmedi. Bu sonuç hasta sayımızın az olması ile ilgili olabilir. Tümör çapının 4 cm üzerinde olması ile sağkalım arasında

istatistiksel açıdan anlamlı derecede negatif ilişki bulundu. Yapılan analizde bölgesel nüks %17 oranında olup erken evre hastaların hiçbirinde nüks gözlenmedi. Bu sonuç diğer retrospektif çalışmalarını da destekler niteliktedir.<sup>[6,10,21]</sup>

Hastaliksız sağkalımı belirgin şekilde etkileyen önemli faktörlerden biri lenf nodu pozitifliği'dir.<sup>[19,24,25]</sup> Chen ve ark.<sup>[18]</sup> lenf nodu metastazını bölgesel nüks ve genel sağkalımla ilişkili bir prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir.<sup>[18]</sup> Aynı zamanda nod pozitif hastalarda hastalığa özgü sağkalım (HSS) da belirgin derecede azalmaktadır.<sup>[20]</sup> Çalışmamızda ise nod pozitifliğinin HSK'yi anlamlı olarak etkilediği, buna karşın GSK ve NSK ile arasında ilişki olmadığı görüldü.

Literatürde histolojik subtipleme düşük ve yüksek derece olarak sınıflandırılmış ve düşük derece sadece asinik hücre ve mukoepidermoid karsinom için tanımlanmıştır.<sup>[20]</sup> Diğer yandan adenoid kistik karsinomu düşük derece olarak değerlendiren yayınlar olduğu gibi,<sup>[26,27]</sup> yüksek risk grubunda olduğunu savunan yayınlar da vardır.<sup>[28]</sup> Tümörün histolojik diferansiyasyonunun belirlenmesi patoloğun deneyimiyle ilgilidir ve henüz ortak görüş birliği bulunmamaktadır. Bu nedenle diferansiyasyonun prognoza etkisinin sınırlı olduğu kabul edilir.<sup>[28-30]</sup> Bazı araştırmacılar derece ile sağkalım arasında ilişki olmadığını bildirirken,<sup>[22,28]</sup> bazıları da önemli bir prognostik faktör olduğu konusunda görüş birliği belirtmişlerdir.<sup>[10,13,24]</sup> Analizimizde 16 hasta yüksek derece histolojik özelliğe (adenoid kistik, duktal ve anaplastik karsinoma) sahip olmasına rağmen derecelendirme verilerimiz eksik olduğu için değerlendirme yapılamamıştır.

Tümörün yerleşim yerinin prognostik etkisinin araştırıldığı DAHANCA (Danish Head and Neck Cancer Group) çalışmasında<sup>[20]</sup> lokal kontrol ve sağkalımla ilişkisi üzerinde durulmuş, minör



**Şekil 1.** Nod pozitif ve negatif hastalarda hastaliksız sağkalım eğrisi.

**Tablo 3.** Tek değişkenli analizde genel sağkalım, nüksüz ve hastalısız sağkalım üzerine etkili faktörler

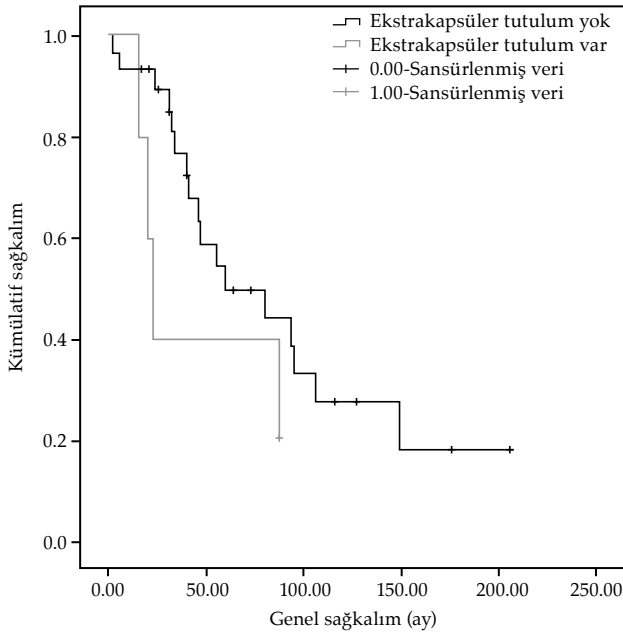
| Faktörler                      | Genel sağkalım (ay) | <i>p</i> | Nüksüz sağkalım (ay) | <i>p</i> | Hastalısız sağkalım (ay) | <i>p</i> |
|--------------------------------|---------------------|----------|----------------------|----------|--------------------------|----------|
| Cinsiyet                       |                     |          |                      |          |                          |          |
| Kadın                          | 90                  |          | 93                   |          | 78                       |          |
| Erkek                          | 70                  | 0.433    | 115                  | 0.184    | 104                      | 0.274    |
| Yaş                            |                     |          |                      |          |                          |          |
| <60 yaş                        | 97                  |          | 102                  |          | 101                      |          |
| ≥60 yaş                        | 68                  | 0.177    | 70                   | 0.659    | 94                       | 0.450    |
| Parotis                        | 78                  |          | 113                  |          | 104                      |          |
| Submandibüler                  | 70                  | 0.877    | 71                   | 0.607    | 78                       | 0.590    |
| Minör                          | 106                 |          | 75                   |          | 54                       |          |
| T evre                         |                     |          |                      |          |                          |          |
| T <sub>1</sub> -T <sub>2</sub> | 79                  |          | 80                   |          | 68                       |          |
| T <sub>3</sub> -T <sub>4</sub> | 79                  | 0.476    | 116                  | 0.286    | 104                      | 0.567    |
| Nod                            |                     |          |                      |          |                          |          |
| Negatif                        | 104                 |          | 79                   |          | 118                      |          |
| Pozitif                        | 70                  | 0.390    | 138                  | 0.135    | 63                       | 0.046    |
| Evre                           |                     |          |                      |          |                          |          |
| Evre 1-2                       | 100                 |          | 80                   |          | 70                       |          |
| Evre 3-4                       | 66                  | 0.253    | 150                  | 0.095    | 110                      | 0.656    |
| Ekstrakapsüler tutulum         |                     |          |                      |          |                          |          |
| Var                            | 47                  |          | 81                   |          | 102                      |          |
| Yok                            | 91                  | 0.180    | 100                  | 0.928    | 27                       | 0.129    |
| Tümör çapı                     |                     |          |                      |          |                          |          |
| <4 cm                          | 104                 |          | 111                  |          | 89                       |          |
| ≥4 cm                          | 43                  | 0.023    | 58                   | 0.077    | 112                      | 0.904    |
| Cerrahi sınır                  |                     |          |                      |          |                          |          |
| Pozitif                        | 110                 |          | 115                  |          | 88                       |          |
| Negatif                        | 52                  | 0.030    | 80                   | 0.509    | 108                      | 0.173    |
| Cerrahi-radyoterapi süresi     |                     |          |                      |          |                          |          |
| <42 gün                        | 122                 |          | 80                   |          | 106                      |          |
| ≥42 gün                        | 57                  | 0.039    | 110                  | 0.421    | 96                       | 0.549    |
| Radyoterapi süresi             |                     |          |                      |          |                          |          |
| <50 gün                        | 95                  |          | 100                  |          | 101                      |          |
| ≥50 gün                        | 43                  | 0.079    | 60                   | 0.259    | 25                       | 0.111    |

tükürük bezi tümörlerinde GSK, NSK ve HSS daha uzun bulunmuştur. Bu veriyi desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>[21,31,32]</sup> Oliveria ve ark.,<sup>[23]</sup> parotis yerleşimli tümörlerin daha kötü seyrettiğini fakat bu sonucun sağkalım açısından istatistiksel sonuçlara yansımadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda ise, tümör yerleşim yerinin GSK, HSK ve NSK üzerinde etkisi gösterilememiştir.

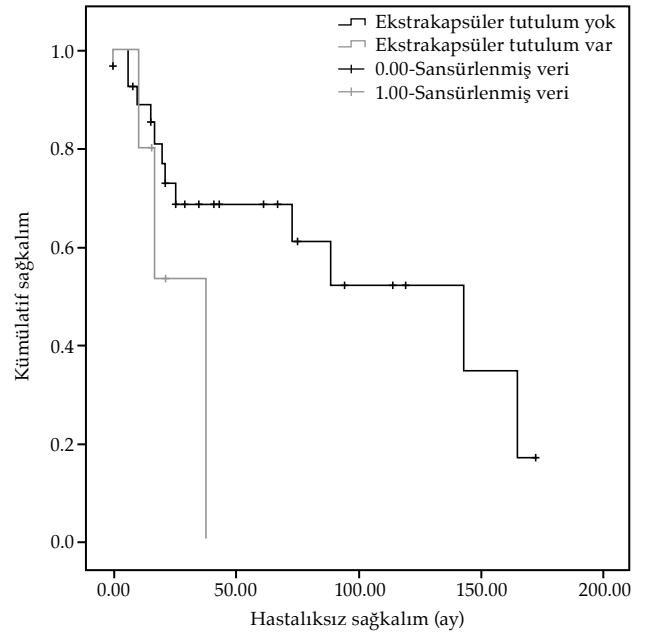
Farklı araştırmacılar tarafından tükürük bezi tümörü olan hastalarda ileri yaş GSK için kötü bir prognostik faktör olarak gösterilmiştir.<sup>[16,21,30]</sup>

Bunun aksine sonuçlara herhangi bir etkisi olmadığını savunan araştırmacılar da bulunmaktadır.<sup>[25]</sup> Yaşın lokal kontrol ile ilişkisi de yazarlara göre farklılık göstermektedir.<sup>[18,20,23,28]</sup> Çalışmamızda 60 yaşından genç hastalarda daha uzun sağkalım gözlenmesine rağmen istatistiksel analizlerde bu sonuç anlamlı bulunmamıştır.

Diğer parametrelerden olan ekstrakapsüler tutulum ve cerrahi sınır pozitifliği baş boyun kanserinde lokal kontrol ve sağkalımı azaltan önemli parametrelerdir.<sup>[33]</sup> Bu bulguyu EORTC (European Organisation for Research and



Şekil 2. Boyun diseksiyon yapılan hastalarda ekstrakapsüler tutulum genel sağkalım ilişkisi



Şekil 3. Boyun diseksiyon yapılan hastalarda ekstrakapsüler tutulum hastalüksiz sağkalım ilişkisi.

Treatment of Cancer) 22931 ve RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 9501 çalışmaları da destekler niteliktedir.<sup>[34]</sup> RTOG 8503 çalışmasında orta risk grubunda ekstrakapsüler tutulum ve yüksek risk grubunda cerrahi sınır pozitifliği istatistiksel anlamlılık göstermiştir.<sup>[35]</sup> Çalışmamızda çok değişkenli analizlerde ekstrakapsüler tutulum varlığı GSK ve HSK için kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Ayrıca, cerrahi sınır yakın veya pozitif olan hastalarda da GSK'nın belirgin derecede azaldığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda tek değişkenli analizlerde cerrahi ile RT arasında geçen süre ile GSK arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. Terhaard ve ark.<sup>[3]</sup> tükürük bezi tümörlerinde RT için üç aydan fazla geciken hastalarda lokal kontrolün bir miktar azaldığını fakat bu azalmanın anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Literatüre bakıldığında ise bu sürenin altı haftayı geçmemesi gerektiği savunulmaktadır.<sup>[36,37]</sup>

Tükürük bezi tümörlerinde metastaz varlığının nüks kadar önem taşıdığı görülmektedir. Literatürde metastaz oranı %10-34 oranında bildirilmiştir.<sup>[19,28]</sup> Bizim çalışmamızda da %38 oranında metastaz izlendi ve bu oran bölgesel nüks oranından yüksek bulundu. Metastaz riskini tümör yerleşimi, histopatoloji, derece gibi birden çok faktör etkileyebilir. En sık uzak organ metastazı ile bili-

nen tümör tipi adenoid kistik karsinoma olup<sup>[38,39]</sup> bu sonuç çalışmamızla uyumludur.

Sonuç olarak, tükürük bezi tümörleri nadir görülen heterojen bir tümör grubudur. Yüksek riskli hastalarda ameliyat sonrası adjuvan RT'nin etkinliği lokal kontrol ve sağkalım üzerinde belirgindir. Uzak metastaz oranının yüksek olmasından dolayı adjuvan kemoterapinin yerinin prospektif çalışmalarla belirlenmesi gerektiğini vurgulamak isteriz.

Sonuç olarak, tükürük bezi tümörleri histopatolojik olarak oldukça heterojen bir grubu oluşturmaktadır. Cerrahi sonrası yüksek riskli hastalarda lokal kontrol ve sağkalımı iyileştirmede adjuvan RT'nin önemi büyüktür. Adjuvan kemoterapinin rolü henüz net olmamakla beraber, uzak organ metastazının sık görüldüğü yüksek histolojik dereceli tümörlerde kullanımın yeni çalışmalarla belirlenmesine ihtiyaç vardır.

#### Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

#### Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Licitra L, Grandi C, Prott FJ, Schornagel JH, Bruzzi P, Molinari R. Major and minor salivary glands tumours. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;45:215-25.
2. Armstrong JG, Harrison LB, Spiro RH, Fass DE, Strong EW, Fuks ZY. Malignant tumors of major salivary gland origin. A matched-pair analysis of the role of combined surgery and postoperative radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:290-3.
3. Terhaard CH, Lubsen H, Rasch CR, Levendag PC, Kaanders HH, Tjho-Heslinga RE, et al. Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:103-11.
4. Garden AS, Weber RS, Ang KK, Morrison WH, Matre J, Peters LJ. Postoperative radiation therapy for malignant tumors of minor salivary glands. Outcome and patterns of failure. *Cancer* 1994;73:2563-9.
5. Wahlberg P, Anderson H, Biörklund A, Möller T, Perfekt R. Carcinoma of the parotid and submandibular glands--a study of survival in 2465 patients. *Oral Oncol* 2002;38:706-13.
6. Noh JM, Ahn YC, Nam H, Park W, Baek CH, Son YI, et al. Treatment results of major salivary gland cancer by surgery with or without postoperative radiation therapy. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2010;3:96-101.
7. Carrillo JF, Vázquez R, Ramírez-Ortega MC, Cano A, Ochoa-Carrillo FJ, Oñate-Ocaña LF. Multivariate prediction of the probability of recurrence in patients with carcinoma of the parotid gland. *Cancer* 2007;109:2043-51.
8. Harbo G, Bundgaard T, Pedersen D, Søgaard H, Overgaard J. Prognostic indicators for malignant tumours of the parotid gland. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002;27:512-6.
9. Koul R, Dubey A, Butler J, Cooke AL, Abdoh A, Nason R. Prognostic factors depicting disease-specific survival in parotid-gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:714-8.
10. Lima RA, Tavares MR, Dias FL, Kligerman J, Nascimento MF, Barbosa MM, et al. Clinical prognostic factors in malignant parotid gland tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:702-8.
11. Kakarala K, Bhattacharyya N. Survival in oral cavity minor salivary gland carcinoma. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2010;143:122-6.
12. Vander Poorten VL, Balm AJ, Hilgers FJ, Tan IB, Keus RB, Hart AA. Stage as major long term outcome predictor in minor salivary gland carcinoma. *Cancer* 2000;89:1195-204.
13. Pedersen D, Overgaard J, Søgaard H, Elbrønd O, Overgaard M. Malignant parotid tumors in 110 consecutive patients: treatment results and prognosis. *Laryngoscope* 1992;102:1064-9.
14. Numata T, Muto H, Shiba K, Nagata H, Terada N, Konno A. Evaluation of the validity of the 1997 International Union Against Cancer TNM classification of major salivary gland carcinoma. *Cancer* 2000;89:1664-9.
15. Zbären P, Schüpbach J, Nuyens M, Stauffer E, Greiner R, Häusler R. Carcinoma of the parotid gland. *Am J Sur* 2003;186:57-62.
16. Bell RB, Dierks EJ, Homer L, Potter BE. Management and outcome of patients with malignant salivary gland tumors. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:917-28.
17. Garden AS, el-Naggar AK, Morrison WH, Callender DL, Ang KK, Peters LJ. Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the parotid gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:79-85.
18. Chen AM, Granchi PJ, Garcia J, Bucci MK, Fu KK, Eisele DW. Local-regional recurrence after surgery without postoperative irradiation for carcinomas of the major salivary glands: implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:982-7.
19. Zbären P, Nuyens M, Caversaccio M, Greiner R, Stauffer E. Postoperative radiation therapy for T1 and T2 primary parotid carcinoma: is it useful? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:140-3.
20. Bjørndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH, Overgaard J, Johansen J, Kristensen CA, et al. Salivary gland carcinoma in Denmark 1990-2005: outcome and prognostic factors. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). *Oral Oncology* 2012;48:179-85.
21. Terhaard CH, Lubsen H, Van der Tweel I, Hilgers FJ, Eijkenboom WM, Marres HA, et al. Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group. 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* 2004;26:681-92.
22. Regezi JA, Batsakis JG. Histogenesis of salivary gland neoplasms. *Otolaryngol Clin North Am* 1977;10:297-307.
23. Oliveira LR, Soave DF, Oliveira-Costa JP, Zorretto VA, Ribeiro-Silva A. Prognostic factors in patients with malignant salivary gland neoplasms in a Brazilian population. *Asian a Pac J Cancer Prev* 2011;12:363-8.
24. Renehan AG, Gleave EN, Slevin NJ, McGurk M. Clinico-pathological and treatment-related factors influencing survival in parotid cancer. *Br J Cancer* 1999;80:1296-300.
25. Godballe C, Schultz JH, Krogdahl A, Møller-Grøntved A, Johansen J. Parotid carcinoma: impact of clinical factors on prognosis in a histologically revised series. *Laryngoscope* 2003;113:1411-7.
26. Matsuba HM, Thawley SE, Devineni VR, Levine LA, Smith PG. High-grade malignancies of the parotid gland: effective use of planned combined surgery and irradiation. *Laryngoscope* 1985;95:1059-63.
27. Tu G, Hu Y, Jiang P, Qin D. The superiority of combined therapy (surgery and postoperative irradiation) in parotid cancer. *Arch Otolaryngol* 1982;108:710-3.
28. Vander Poorten VL, Balm AJ, Hilgers FJ, Tan IB, Loftus-Coll BM, Keus RB, et al. The development of a prognostic score for patients with parotid carcinoma. *Cancer* 1999;85:2057-67.
29. Renehan A, Gleave EN, Hancock BD, Smith P, McGurk M. Long-term follow-up of over 1000 patients with salivary gland tumours treated in a single centre. *Br J Surg* 1996;83:1750-4.
30. Spiro RH, Armstrong J, Harrison L, Geller NL, Lin SY, Strong EW. Carcinoma of major salivary glands. Recent trends. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:316-21.
31. North CA, Lee DJ, Piantadosi S, Zahurak M, Johns ME. Carcinoma of the major salivary glands treated

- by surgery or surgery plus postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:1319-26.
32. Fitzpatrick PJ, Theriault C. Malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1743-7.
  33. Mendenhall WM, Hinerman RW, Amdur RJ, Malyapa RS, Lansford CD, Werning JW, et al. Postoperative radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Med Res* 2006;4:200-8.
  34. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005;27:843-50.
  35. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere A, Jacobs J, Fu KK, Ang KK, et al. Precisely defining high-risk operable head and neck tumors based on RTOG #85-03 and #88-24: targets for postoperative radiochemotherapy? *Head Neck* 1998;20:588-94.
  36. Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Foote RL, Morrison WH, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:571-8.
  37. Garden AS, Weber RS, Ang KK, Morrison WH, Matre J, Peters LJ. Postoperative radiation therapy for malignant tumors of minor salivary glands. *Cancer* 1994;73:2563-69.
  38. Spiro RH. Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin. *Am J Surg* 1997;174:495-8.
  39. Spiro RH, Thaler HT, Hicks WF, Kher UA, Huvos AH, Strong EW. The importance of clinical staging of minor salivary gland carcinoma. *Am J Surg* 1991;162:330-6.