



Cerrahi Sonrası Adjuvan Radyoterapi Gören Tükürük Bezi Tümörü Tanılı Hastalarda Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi ve Sağkalım Sonuçları

Survival Outcomes and Prognostic Factors in Salivary Gland Cancers Treated by Surgery and Adjuvant Radiotherapy

© Mürsel DÜZOVA¹, © Tahir Sedat TURKAN²

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

²Kadıköy Florence Nightingale Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Postoperatif radyoterapi (RT) almış tükürük bezi tümörü tanılı hastalarda prognostik faktörleri etkileyen değişkenleri değerlendirmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 1993-2011 yılları arasında küratif cerrahi ve postoperatif RT ile tedavi edilen majör ve minör tükürük bezi kanserli elli üç hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar; genel sağkalım, lokorejyonel rekürrensiz sağkalım, hastalısız sağkalım ve uzak metastazsız sağkalım açısından değerlendirildi.

Bulgular: Medyan takip süresi 40 (8-174) aydı. On yıl sonra lokal kontrol, uzak metastazsız, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla %65, %57,7, %38,8 ve %48,2 idi. Tek değişkenli analizde, histolojik alt tip, histolojik grade, ekstraplandüler yayılım ve RT dozu lokorejyonel rekürrensiz sağkalımı etkileyen prognostik faktörler olarak bulundu. Cinsiyet, histolojik alt tip, ekstraplandüler yayılım hastalısız sağkalımı etkileyen faktörler olarak bulunurken, genel sağkalım sadece yaştan etkilendi. Çok değişkenli analizde, lokorejyonel rekürrensiz sağkalım histolojik grade ve RT dozundan (>60 Gy, daha iyi prognoz); uzak metastazsız sağkalım, histolojik alt tipten; hastalısız sağkalım, histolojik alt tip, histolojik grade, lenf nodu durumundan; genel sağkalım, lenf nodu durumu, ekstraplandüler yayılma ve RT dozundan (>60 Gy, daha iyi prognoz) etkilendi.

Sonuç: Lokal kontrolü, uzak metastaz gelişimini ve genel sağkalımı etkileyen çeşitli prognostik faktörler bulundu. Postoperatif RT, 60 Gy'nin üzerindeki dozlarda tükürük bezi karsinomu olan hastalarda lokal kontrolü ve genel sağkalımı artıran etkili bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Tükürük bezi kanseri, radyoterapi, prognostik faktör

ABSTRACT

Aim: To evaluate the variables affecting prognostic factors in patients with salivary gland cancer who have received surgery followed by radiotherapy (RT).

Materials and Methods: Fifty-three patients with major and minor salivary gland cancer were treated with curative surgery and postoperative RT between 1993 and 2011. We evaluated patients with regard to overall survival, locoregional recurrence-free survival, disease free survival, and distant metastasis-free survival.

Results: The median follow-up period was 40 (8-174) months. The rates of local control, distant metastasis-free, disease-free survival and overall survival after 10 years were 65%, 57,7%, 38,8%, and 48,2%, respectively. In univariate analysis, histological subtype, histologic grade, extraglandular extension and delivered dose of RT were found to be as prognostic factors affecting locoregional recurrence-free survival; gender, histological

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mürsel DÜZOVA, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Tel.: +90 530 567 75 60 **E-posta:** mürsel_duzova@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-1036-2593

Geliş tarihi/Received: 08.12.2020 **Kabul tarihi/Accepted:** 09.02.2021

Sunulduğu Kongre: Bu çalışma 18-19 Aralık 2020 tarihlerinde 5. Uluslararası Hipokrat Tıp ve Sağlık Bilimleri Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuş ve özet metni kongre kitapçığında yer almıştır.

©Telif Hakkı 2021 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2021 by the Tekirdağ Namık Kemal University Faculty of Medicine / Namık Kemal Medical Journal published by Galenos Publishing House.

subtype, extraglandular extension influenced disease-free survival; overall survival was only affected by age. In multivariate analysis, locoregional recurrence-free survival was affected by histologic grade and dose of RT (60 Gy< better prognosis); distant metastasis-free survival was affected by histological subtype; disease-free survival was affected by histological subtype, histologic grade, and lymph node status; overall survival was affected by lymph node status, extraglandular extension, and dose of RT (60 Gy< better prognosis).

Conclusion: Several prognostic factors affecting local control, distant metastases, and overall survival were found. Postoperative RT is an effective treatment modality that increases local control and overall survival in patients with Salivary Gland Carcinoma at doses over 60 Gy.

Keywords: Salivary gland cancer, radiotherapy, prognostic factor

GİRİŞ

Tükürük bezi kanserleri (TBK) çok nadir görülen kanser grubudur. Batı ülkelerinde yılda yaklaşık 100.000 olguda 2,5-3 olgu teşhis edilmektedir. TBK'ler tüm malign tümörlerin yaklaşık %0,5'ini ve tüm baş ve boyun kanserlerinin %3-5'ini oluştururlar¹. Ayrıca orofaringeal kanserlerin yaklaşık %11'ini oluştururlar². Çoğu TBK 6-7. dekatta belirlenir³.

TBK'ler köken ve patolojiye göre çeşitlilik gösterirler. Yirmi benign alt tipini ve 10 malign histopatolojik alt tipini listeleyen 2017 Dünya Sağlık Örgütü'ne göre sınıflandırılırlar⁴. En sık görülen histopatolojik tipler mukoeypidermoid karsinoma (MEK), adenoid kistik karsinoma (AKK), başka türlü adlandırılmayan adenokarsinoma ve tükürük kanalı karsinomasıdır. Genellikle majör ve minör tükürük bezlerinden kaynaklananlar olarak iki gruba ayrılırlar. Parotis bezleri, majör TBK'lerin en yaygın bölgesidir, bunu submandibular bezler ve sublingual bezler takip eder. Ayrıca minör tükürük bezleri TBK'lerin kaynağıdır ve tüm tükürük bezi tümörlerinin %9-23'ünü temsil ederler. Minör tükürük bezlerinin en yaygın lokasyonu sert damak mukozası içindedir⁵⁻⁷. Bununla birlikte, parotis bezi tümörlerinin diğer majör ve minör tükürük bezi tümörlerine kıyasla malign olma olasılığı daha düşüktür¹.

Tedavi seçenekleri arasında yeterli serbest sınır ile cerrahi rezeksiyon en önemli seçenektir. NO boynun elektif nodal tedavisi hala tartışmalıdır. Postoperatif radyoterapi (PORT), yüksek dereceli, kötü prognozlu histolojik alt tip, ileri evre gibi yüksek risk faktörlerine sahip hastalarda etkili bir tedavi yöntemidir. Olgu sayısının az olması nedeniyle tedavi stratejisinde kemoterapi kullanımı hakkında çok az şey bilinmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik Onay

Çalışma Helsinki Deklarasyonu'nun etik ilkelerine uygun olarak yürütüldü ve yerel bir insan araştırma komitesinden onay alındı. Çalışma protokolü, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06/11/2014-235913 no'lu karar ile gözden geçirilmiş ve onaylanmıştır. Yazılı bilgilendirilmiş onam formları her hasta tarafından okunmuş ve tedavi öncesi imzalı onamları alınmıştır.

Çalışma Popülasyonu

1993 ve 2011 yılları arasında, daha önce herhangi bir tedavi durumu ve evresinde TBK olan toplam 211 olgu veri tabanlarımızdan tespit edildi. TBK'nin popülasyonda nadir görülmesi, histopatolojik alt tiplerinin çok değişken olması ve tedavilerinde standart yaklaşımların olmaması nedeniyle tedavi rejimlerinin çeşitlilik göstermesinden dolayı, konfüzyonu en az düzeye indirmek amacıyla mümkün olduğunca homojen bir grup elde edilmeye çalışılmıştır. Bu nedenle tanı anında metastazı olmayan, makroskopik kalıntı bırakmayan küratif cerrahi uygulanan, neoadjuvan, adjuvan veya eş zamanlı kemoterapi almayan ve ameliyat sonrası kesin doz RT alan hastalar seçilerek çalışmaya dahil edildi. Bu 211 olgunun 53'ü dahil edilme kriterlerine uygundu ve geriye dönük olarak incelendi.

Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Dahil edilme kriterleri:

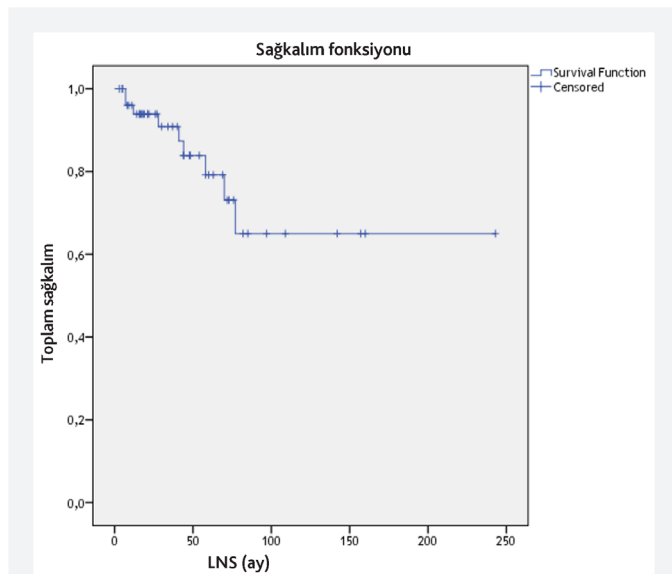
- Majör veya minör TBK teşhisi konan hastalar,
- Ameliyat olan hastalar,
- PORT alan hastalar,
- Ameliyattan sonra makroskopik rezidüel kitlesi olmayan hastalar,
- Neoadjuvan, adjuvan veya eş zamanlı kemoterapi almayan hastalardır.

Dışlama kriterleri:

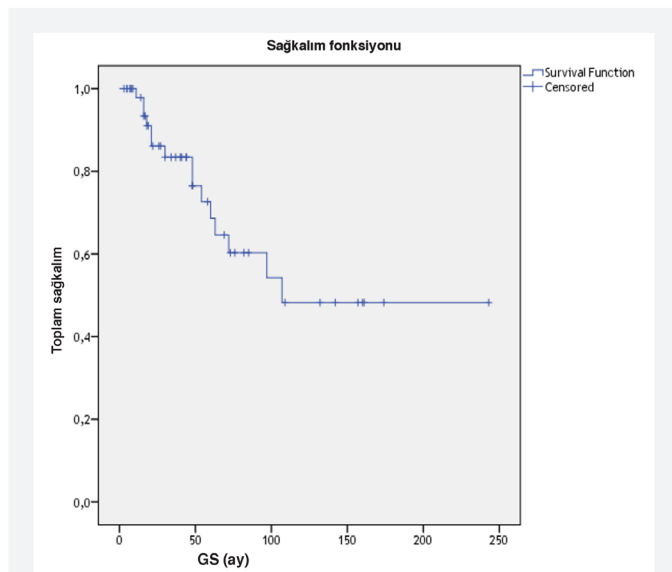
- RT öncesi nüks olan hastalar,
- RT öncesinde ameliyat edilmeyen hastalar,
- Önceden malign hastalık öyküsü olan hastalar,
- Takip sırasında ikinci primer malignite gelişen hastalar,
- RT'den önce metastazı olan hastalar,
- Ameliyat sonrası makroskopik rezidüel kitlesi olan hastalar (R2 rezeksiyonu),
- İmmünoşüpresif hastalığı olan hastalardır.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri istatistiksel paket programı Statistical Package for the Social Sciences version 13.0 kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sayılar, yüzde, standart sapma, ortalama, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır. Lokorejyonel nüksüz sağkalım (LNS), hastalısız sağkalım (HS), uzak metastazsız sağkalım (UMS) ve genel sağkalım (GS), Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak tahmin edildi (Grafik 1, 2). Sağkalımı etkileyebilecek prognostik faktörleri belirlemek için, sağkalım ile ilgilenilen parametreler arasındaki tek değişkenli ilişkileri incelemek için log rank testleri ve çok değişkenli ilişkileri incelemek için Cox regresyon analizi yapıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Grafik 1. Lokorejyonel nüksüz sağkalım



Grafik 2. Genel sağkalım

BULGULAR

Hasta Özellikleri

Elli üç hastanın 40'ında (%75,5) parotis, 6'sında (%11,3) submandibular, 7'sinde (%13,2) minör tükürük bezi yerleşimli tümörler vardı. Parotis bezi tümörü olan 16 (%30,2) hastada ilk başvuru anında fasiyal paralizi mevcuttu. Ortanca yaş 52 idi (16-83 yıl). Hastaların 28'i (%52,8) erkek, 25'i (%47,2) kadındı. Histopatolojik dağılım şu şekildeydi; 13 (%24,5) hastada AKK, 10 (%18,9) hastada MEK, 9 (%17) hastada skuamöz hücreli karsinoma (SHK), 7 (%13,2) hastada adenokarsinoma, 5 (%9,4) hastada asinik hücreli karsinoma, 3 (%5,6) hastada malign mikst tümör, 2 (%3,7) hastada karsinoma eks pleomorfik adenom, 1 (%1,8) hastada berrak hücreli karsinoma, 1 (%1,8) hastada lenfoepitelyoma, 1 (%1,8) hastada malign ektrin poroma, 1 (%1,8) hastada malign lenfoepitelyal lezyon vardı (Tablo 1).

Tedavi Sonuçları ve Sağkalım

Genel sonuçlar analiz edildi ve yaş, cinsiyet, tümör boyutu ve lenf nodu durumu, anatomik bölge, yüz zayıflığı, histolojik

Tablo 1. Hasta özellikleri

Parametre	Hasta sayısı (%)
Yaş	
60 y>	31 (58,5)
60 y≤	22 (41,5)
Cinsiyet	
Erkek	28 (52,8)
Kadın	25 (47,2)
Fasiyal paraliz	16 (32,2)
Lokasyon	
Parotis bezi	40 (75,5)
Submandibular bez	6 (11,3)
Minör tükürük bezi	7 (13,2)
Histolojik alt tip	
Adenoid kistik Ca	13 (24,5)
Mukoepidermoid Ca	10 (18,9)
Skuamöz hücreli Ca	9 (17)
Adeno Ca	7 (13,2)
Asinik hücreli Ca	5 (9,4)
Diğer alt tipler	9 (17)
Tümör çapı	
4 cm>	27 (51)
4 cm≤	26 (49)
Lenf nodu tutulumu	14 (26,4)
Ekstraglandüler yayılma	10 (18,9)
RT dozu	
60 Gy	32 (60,4)
60 Gy>	14 (26,4)
60 Gy<	7 (13,2)
RT: Radyoterapi	

tipler, histolojik derece, ekstraplandüler yayılma, rezeksiyon sınırları, perinöral invazyon ve radyoterapi (RT) dozu gibi potansiyel prognostik değişkenler araştırıldı. Tanı tarihi, TBK'nin histolojik tanı tarihi olarak kabul edildi. Son takip tarihi, son konsültasyon tarihiydi. Tüm tümörler yedinci baskı tümör (T), lenf nodu (N) ve metastaz evreleme sistemi ile sınıflandırıldı (International Union Against Cancer, 2009). Tüm hastalar ameliyat edildi. Elli üç hastanın 40'ında tümörler parotis bezine yerleşmişti. Parotis bezi tümörü olan 40 hastanın 14'üne (%26,4) total parotidektomi, 3'üne (%5,6) parsiyel parotidektomi, 3'üne (%5,6) yüzeysel parotidektomi, 19'una (%35,8) boyun diseksiyonu ile birlikte total parotidektomi ve 1 (%1,8) hastaya boyun diseksiyonu ile birlikte yüzeysel parotidektomi uygulandı.

Submandibular bez tümörlerinde 4 (%7,5) hastaya geniş eksizyon, 2 (%3,7) hastaya boyun diseksiyonu ile birlikte geniş eksizyon yapıldı. Minör tükürük bezi tümörlerinde 5 (%9,4) hastaya kitle eksizyonu, 1 (%1,8) hastaya boyun diseksiyonu ile birlikte kitle eksizyonu yapıldı. Toplam 24 (%45,2) hastaya boyun diseksiyonu yapıldı. Olguların 14'ünde (%26,4) nod tutulumu vardı.

Sadece kesin PORT uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yüksek risk altında olup olmamasına göre RT endikasyonuna karar verildi. T evresi T3-T4 tümörü ve/veya lenf nodu pozitifliği ve/veya perinöral veya lenfovasküler invazyonu ve/veya pozitif cerrahi sınırlar ve/veya yüksek dereceli tümörü olan hastalar yüksek riskli hastalar olarak kabul edildi ve bu özelliklerin birine veya daha fazlasına sahip olanlar PORT ile tedavi edildi. RT süresi medyan 42 gündü (ranj 33-61). Otuz beş (%66) hastada sadece postoperatif tümör yatağına RT uygulandı. On sekiz hastada boyun bölgesi de RT tedavi bölgesine dahil edildi. Ortanca 50 Gy (46-66 Gy) boyun bölgesine, 60 Gy (50-70 Gy) postoperatif tümör yatağına verildi.

Hastaların hiçbiri eş zamanlı, adjuvan veya neoadjuvan kemoterapi almadı. Medyan takip süresi 40 aydı (ranj 8-174). Hastalar tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra ve daha sonra 2 yıl boyunca 3 ayda bir takip edildi. Hastalar daha sonra 6 ayda bir takibe alındı. Gerekli durumlarda, kontrol sırasında fizik muayene ve baş-boyun/toraks bilgisayarlı tomografi taraması yapıldı.

Beş yıllık ve 10 yıllık LNS, UMS ve HS oranları sırasıyla %79,2 ve %65, %77 ve %57,7, %61,6 ve %38,8 idi. Beş yıllık ve 10 yıllık GS oranları sırasıyla %68,6 ve %48,2 idi. Yirmi hastada (%37,7) nüks vardı (7 hastada sadece lokorejyonel başarısızlık, 11 hastada sadece uzak başarısızlık ve 2 hastada hem lokorejyonel hem de uzak başarısızlık). Uzak metastaz bölgeleri akciğerleri (n=9), kemiği (n=3) ve beyni (n=1) içeriyordu. Lokorejyonel nüks gelişen dokuz hastadan 4'ünde MEK, 2'sinde AKK, 2'sinde adenokarsinom ve 1'inde SHK histolojik alt tipi vardı.

Prognostik Faktörler

Tek değişkenli analiz, ekstraplandüler yayılma ($p<0,007$), RT dozu ($p<0,006$), histolojik alt tip ($p<0,019$) ve histolojik derecenin ($p<0,005$) LNS üzerinde anlamlı prognostik faktörler olduğunu ortaya koydu. Ayrıca histolojik derece ($p<0,038$) ve RT dozu ($p<0,019$) çok değişkenli analizde LNS üzerinde etkili anlamlı prognostik faktörlerdi (Tablo 2, 3).

GS'yi etkileyen faktörler tek değişkenli analizde yaş (60 \leq , kötü prognoz) ($p<0,014$) ve çok değişkenli analizde ekstraplandüler yayılma ($p<0,033$), RT dozu ($p<0,04$) ve lenf nodu tutulumu ($p<0,024$) idi. Ayrıca histolojik derece ($p<0,057$) çok değişkenli analizde anlamlı olma eğilimi göstermiştir (Tablo 2, 3).

Çok değişkenli analizde UMS'yi etkileyen tek faktör histolojik alt tipti ($p<0,028$). Tek değişkenli analizde HS'yi etkileyen faktörler cinsiyet ($p<0,037$, erkek kötü prognozu), histolojik alt tip ($p<0,032$) ve ekstraplandüler yayılma ($p<0,004$); çok değişkenli analizde histolojik alt tip ($p<0,031$), histolojik derece ($p<0,015$) ve lenf nodu tutulumu ($p<0,013$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 2, 3).

Tablo 2. Tek değişkenli analizde anlamlı prognostik faktörler

Genel sağkalım	Yaş (60 \leq , kötü prognoz)	$p<0,014$
Lokorejyonel nüksüz sağkalım	Histolojik alt tip (MEK, kötü prognoz)	$p<0,019$
	Histolojik derece	$p<0,005$
	Ekstraplandüler yayılma	$p<0,007$
Uzak metastazsız sağkalım	RT dozu (60 Gy<, daha iyi prognoz)	$p<0,006$
	Hayır	Hayır
Hastalıksız sağkalım	Cinsiyet (erkek, daha kötü)	$p<0,037$
	Histolojik alt tip (MEK, daha kötü)	$p<0,032$
	Ekstraplandüler yayılma	$p<0,004$

MEK: Mukoepidermoid karsinoma

Tablo 3. Çok değişkenli analizde anlamlı prognostik faktörler

Genel sağkalım	Lenf nodu durumu	$p<0,024$
	Ekstraplandüler yayılma	$p<0,033$
	RT dozu (60 Gy<, daha iyi prognoz)	$p<0,040$
Lokorejyonel nüksüz sağkalım	Histolojik derece	$p<0,038$
	RT dozu (60 Gy<, daha iyi prognoz)	$p<0,019$
Uzak metastazsız sağkalım	Histolojik alt tip (MEK, kötü prognoz)	$p<0,028$
Hastalıksız sağkalım	Histolojik alt tip (MEK, kötü prognoz)	$p<0,031$
	Histolojik derece	$p<0,015$
	Lenf nodu durumu	$p<0,013$

MEK: Mukoepidermoid karsinoma

TARTIŞMA

Geçmişte, TBK'lerin birincil tedavisi cerrahi idi ve PORT kavramı tartışılmıydı. Bunun nedeni PORT ile cerrahi ve sadece cerrahiye karşılaştıran çalışmaların olmamasıdır. Halen bu konuda randomize bir çalışma bulunmamakla birlikte son yıllarda yapılan birçok retrospektif çalışma sonucunda cerrahiye RT eklenmesi ile lokal kontrolün arttığı gösterilmiştir⁸⁻¹². Bugün hala TBK'lerde prognostik faktörleri değerlendiren yayınlanmış prospektif çalışmalar bulunmamaktadır. Majör ve minör TBK teşhisi konan çok sayıda hastayla çok değişkenli analiz sonuçlarını gösteren birkaç çalışma vardır¹⁰⁻¹⁵. TBK'ler ile ilgili çalışmalar çoğunlukla majör tükürük bezleri^{9,16,17}, minör tükürük bezleri¹⁸⁻²¹ veya daha sık olarak parotis bezi tümörleri^{10,11,22-26} değerlendirilerek yapılmıştır.

Bu çalışmada, majör ve minör TBK tanısı konan, sadece cerrahi ve ardından PORT uygulanan hastalarda LNS, HS, GS ve UMS'yi etkileyen çeşitli faktörler değerlendirildi.

On üç (%24,5) hastada uzak metastaz saptandı. Bu oran bazı çalışmalarda %15 ile %37 arasındadır^{14,16,27-29}. İncelenen hasta grubunda uzak metastaz gelişme hızı makalelerdeki ile uyumlu bulundu. Renehan ve ark.'nın¹⁴ çalışmasında olduğu gibi, benzer şekilde, metastazların çoğu 9 (%69) hastada akciğerde, 3 (%23) hastada kemikte ve 1 (%8) hastada beyinde meydana geldi.

Son çalışmada, 10 yıllık HS oranı %38,8 idi. Benzer şekilde çeşitli çalışmalarda da bu oran %37 ile %69 arasında değişmektedir^{5,14,16,29,30}. Böylece çalışmamızdaki HS oranı literatürle uyumlu bulundu.

Mevcut çalışmada 9 (%16,9) hastada lokal nüks gelişti. Bu oran Fitzpatrick ve Theriault²⁹ ve Borthne ve ark.'nın³⁰ çalışmaları ile benzer bulunmuştur. Ancak bazı çalışmalarda daha yüksek oranlar da bildirilmiştir. Fu ve ark.'nın²⁸ TBK'li 100 hastayı içeren çalışmasında, 5 yıllık nüks oranı %28 idi. Spiro²⁷ tarafından 1986 yılında yayınlanan tarihsel açıdan önemli bir çalışmada, lokorejyonel nüks oranı parotis bezinde %39, submandibular bez ve minör tükürük bezi tümörlerinde %60 kadar yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışmada hastaların çoğu sadece cerrahi tedavi almıştır. Yine de Spiro ve ark.¹⁶ tarafından 1989'da yayınlanan başka bir çalışmada, daha düşük nüks oranları bildirilmiştir (lokal nüks oranı %21 ve bölgesel nüks oranı %10). Bu çalışmanın önceki çalışmadan farkı, ameliyat sonrası daha fazla hastanın RT almasıydı. Armstrong ve ark.'nın¹² çalışmasında da benzer sonuçlar bulundu, lokorejyonel kontrol oranı PORT kolunda %69 iken, sadece cerrahi kolunda daha düşük (%40) olarak gösterildi. Ancak bizim çalışmamızda 5 yıllık lokorejyonel kontrol oranı %79,2 olup birçok çalışmaya göre biraz daha yüksektir. Bunun nedeni, son çalışmada seçilen tüm hastaların her iki tedavi modalitesini, hem cerrahi hem de PORT almış olmaları olabilir.

Bu çalışmada, literatürde belirtildiği gibi, çoğu tümörün yerleşim yeri %75,5 (40 hasta) oranında parotis bezinde olup, 7 (%13,2) hastanın hastalığı minör tükürük bezlerinde ve 6 (%11,3) hastanın submandibular bezlerde idi. Ayrıca 3305 hastayı içeren bir İsviçre epidemiyolojik çalışmasında³¹ benzer oranlar tespit edilmiştir (parotis bölgesinde %58, submandibular bölgede %11, minör tükürük bezi yerleşiminde %23). İncelenen hasta grubunda minör TBK tanısı konan 7 hastanın 3'ünde hastalık maksillada, 1'inde burun boşluğunda, 1'inde bademcikte, 1'inde sert damakta, 1'inde ağız tabanında yer almaktaydı. Bu bulgular literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu değildi. Tersine, bazı çalışmalarda^{18,27}, minör TBK'lerin en yaygın lokasyonu damakta görülmüştür.

Bizim kohortumuzda 14 (%26,4) hastada lenf nodu tutulumu saptandı. Bu 14 hastanın 13'ünün tümör bölgesi parotis bezinde ve 1'i minör tükürük bezindeydi. Lenf nodu tutulumu olan hastaların hiçbirinde submandibular bez saptanmadı. Ancak çeşitli çalışmalarda submandibular bez tümöründe lenf nodu tutulum oranı %19 ile %25 arasında bildirilmiştir^{32,33}. Bu çalışmada parotis bezi yerleşimli tümörlü hastalarda lenf noduna metastaz gelişme oranı %32,5 olup, bu oran yayınlanmış bazı makalelerdeki birçok çalışmanın sonuçlarına benzer veya yakındır^{10-12,22,26}.

Mevcut çalışmada, tümörün yeri, tek değişkenli analizde veya çok değişkenli analizde LNS, GS, HS ve UMS'yi etkileyen bir prognostik faktör olarak bulunmadı. Bu sonuçlar literatürdeki bazı araştırmalardaki sonuçlarla benzerlik gösterirken²⁹, diğer bazı çalışmalarda da bunun tersi sonuçlar bildirilmiştir^{15,34}. Vander Poorten ve ark.'nın²² çalışmasında, parotis bezi tümörlerinde histolojik derecenin HS üzerinde hiçbir etkisi olmadığı bulunmuştur. Ancak bu çalışmada derece, yüksek dereceli ve düşük dereceli olmak üzere iki kategoriye ayrıldı; ayrıca MEK ve asinik hücreli karsinom düşük dereceli olarak sınıflandırıldı. Bu sonuçlar Kane ve ark.²⁵ ve Frankenthaler ve ark.'nın¹¹ çalışmalarının sonuçlarından farklılık göstermektedir. Bu iki çalışmada, AKK düşük dereceli gruba ve düşük sağkalım ile ilişkili yüksek dereceli tümörlere dahil edildi. Analiz edilen hasta grubunda, tek değişkenli analizde histolojik derece LNS ile ilişkiliydi ($p<0,005$) ve HS'de anlamlılığa yakındı ($p<0,06$). Çok değişkenli analizde LNS ($p<0,038$) ve HS ile ilişkiliydi ($p<0,015$) ve GS'de anlamlılığa yakındı ($p<0,057$).

Bu çalışmada 13 (%24,5) hastada en sık görülen histolojik alt tip AKK idi. Bu 13 hastada tümör yerleşimi 5'inde submandibular bezde, 5'inde minör tükürük bezinde ve 3'ünde parotis bezindeydi. Bu oranlar diğer çalışmaların oranlarına benzerdi^{31,32,34}. Bizim kohortumuzda AKK'li hastaların lenf nodu tutulum oranı diğer bazı yayınlara benzer şekilde %7,6 idi^{10,33}. Bu çalışmada Westergaard-Nielsen ve ark.⁵ tarafından yapılan çok geniş hasta sayılı bir çalışmaya benzer şekilde, perinöral invazyon oranı %33,9 olarak bulunmuştur. AKK histolojisi nöral

invazyon ile lokal rekürrens gösterebilse de, bizim çalışmamızda AKK histolojisinin, Terhaard ve ark.'nın³⁴ çalışmasında olduğu gibi, lokal kontrolü azaltan bir faktör olmadığı saptandı. Bunun nedeni kullanılan kombine tedavi modalitesi olabilir. Büyük hasta sayılı bir çalışmada³⁵ olduğu gibi, asinik hücreli karsinomlar parotis bezinde daha sık gözlemlendi (çalışmamızda 5 asinik hücreli karsinomun tümü parotis bezinde fark edildi). Hoffman ve ark.'nın³⁵ 1353 olguyu içeren çalışmasında, asinik hücre histolojisi olan tümörlerde lenf nodu tutulumu %10 civarında bulunmuş ve çeşitli çalışmalarda uzak metastaz oranları %3 ile %17 arasında değişmiştir^{34,35}. Analiz edilen hasta grubunda asinik hücre histolojisi olan 5 hastanın hiçbirinde lenf nodu veya uzak metastaz saptanmadı.

Bu çalışmada 10 (%18,9) hastada MEK histolojisi vardı. Hepsi parotis bezinden köken aldı ve parotis bezi tümörlerinin %25'ini oluşturdu. Bu oran çeşitli çalışmalarda %10 ile %38 arasında geniş bir aralıkta bulunmuştur^{10,11,16,22,23,25,30,31}. Çalışmamızda MEK tanısı alan hastaların %50'sinde lenf nodu tutulumu mevcuttu. Bu sonuç literatürdeki oranlardan (%14-45) biraz daha yüksekti^{12,33,36,37}.

Ek olarak, son çalışmada hastaların %30'unda uzak metastaz gelişmiştir. Terhaard ve ark.'nın³⁴ çalışmasında bu oran daha düşüktü (%16). Bunun ötesinde, mevcut çalışmada MEK histolojisinin, çok değişkenli analizde HS ve uzak metastaz gelişimi ile ilişkili olduğu bulundu.

SHK histolojisi olan 9 olgunun tamamı (%17) parotis bezinde gözlemlendi. Genel olarak, bu tümörler yaşlı erkeklerde gözlemlendi. Bu çalışmada SHK histolojisi olan hastalarda lenf nodu tutulumu %22 civarındaydı. Terhaard ve ark.'nın³⁴ çalışmasında ise %30 gibi daha yüksek bir oran bulunmuştur. SHK histolojisinin yüksek lenf nodu metastaz oranı nedeniyle, yazarlar genellikle elektif boyun tedavisini önermektedir. Ayrıca uzak metastaz oranı %11 kadar düşük bulundu. Terhaard ve ark.'nın³⁷ çalışmasında 10 yıllık uzak metastaz oranı %35 olarak bulundu.

İncelenen hasta grubunda, tek değişkenli analizde LNS ve HS'yi etkileyen faktörlerden birinin histolojik alt tip olduğu bulundu. Çok değişkenli analizde MEK histolojisinin uzak metastaz gelişimi ve HS ile ilişkili olduğu bulundu. Therkildsen ve ark.'nın¹⁵ çalışması dışında, birçok yayında histolojik alt tip, ne lokorejyonel kontrol^{13,26} ne de uzak metastaz gelişimini¹¹ etkileyen bağımsız bir faktör olarak bulunmamıştır. Bazı çalışmalarda^{9,10,14,16,19,20} histolojik alt tip prognostik olarak önemli bulunurken, bazı çalışmalarda^{11,13,22,25,26} aksine prognostik olarak önemli değildir.

Bu çalışmada, tek değişkenli analizde yaş GS'yi etkileyen tek faktör iken, çok değişkenli analizde prognostik bir faktör değildi. Erkek ve kadın oranları neredeyse birbirine yakın olmasına rağmen, kadınların genellikle daha genç yaşlarda TBK tanısı aldığı ve AKK, adenokarsinom ve asinik hücreli

karsinom histolojilerine sahip olma olasılığının daha yüksek olduğu görüldü. Tek değişkenli analizde cinsiyet HS'yi etkileyen prognostik bir faktör olarak bulunurken, çok değişkenli analizde anlamlılık bulunmadı. Terhaard ve ark.'nın³⁴ çalışmasında cinsiyet, uzak metastaz gelişimi için bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur. Bazı çalışmalarda²⁵ erkek cinsiyet, düşük GS oranı ile ilişkilendirilmiştir.

Bazı çalışmaların sonuçlarına göre parotis tümörlerinde fasiyal sinir disfonksiyonu LNS²⁶ ve HS'yi^{11,22,26} etkileyen prognostik bir faktördür. Ancak çalışmamızda prognozu etkileyen bir faktör olarak bulunmamıştır.

Mevcut çalışmada, hasta grupları oluşturulurken tümör çapını 4 cm ve üzeri ve 4 cm altı olarak değerlendirdik ve lenf nodu durumunu pozitif veya negatif olarak değerlendirdik. Tek değişkenli analizde her iki parametre açısından da anlamlılık bulunamadı. Çok değişkenli analizde, lenf nodu durumu GS ve HS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir faktör olarak bulundu. Literatürdeki çoğu çalışmaya göre, nod evresi HS ile ilişkili bağımsız bir faktördür^{10,11,19,22,25,26}. Terhaard ve ark.³⁴ tarafından yapılan çalışmada, T ve N evreleri uzak metastaz gelişimi için bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Aynı zamanda lokal kontrol ile T evresi ve bölgesel kontrol ile N evresi arasında bir ilişki bulunmuşlardır.

Bazı çalışmalarda cerrahi sınır prognozu etkileyen bağımsız bir faktör olarak bulunsa da^{15,23,34}, bu sınırlı sayıdaki kohortta ne tek değişkenli analizde ne de çok değişkenli analizde prognozu etkileyen bir faktör olarak bulunmamıştır.

Ekstraglandüler yayılma, tek değişkenli analizde LNS ve HS'yi, çok değişkenli analizde GS'yi etkileyen bir prognostik faktör olarak dikkat çekici sonuçlardan biri olarak bulundu. Bazı çalışmalarda, ekstraglandüler yayılmanın lokal nüks gelişimini³⁴ ve GS'yi^{23,24} etkileyen bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada perinöral invazyonun prognostik etkisi gösterilmezken, Terhaard ve ark.'nın³⁴ çalışmasında perinöral invazyon, uzak metastaz riskini 2,2 kat artıran bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar sadece PORT alan hastalardan seçilmiştir. Tüm hastalara sadece PORT uygulandığı için başka bir tedavi yöntemi ile karşılaştırılmadı. Sadece cerrahi ve PORT tedavi modalitelerini karşılaştıran, çok sayıda hasta içeren retrospektif serilerde RT genellikle hem lokal kontrolü hem de GS'yi artırmıştır^{8,11,12}.

Baş boyun kanserlerinde cerrahi ile RT arasındaki zaman aralığı lokorejyonel kontrol için önemlidir. Bu, tükürük bezi tümörleri için çok geçerli görünmemektedir³⁶. Çalışma grubunda ameliyattan RT başlangıcına kadar geçen süre medyan 57 gün (ranj 25-155) idi ve prognostik bir faktör olarak saptanmadı.

Çoğu çalışmada alınan RT dozu ile prognosis arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak incelenen grubumuzda RT dozunun LNS ($p<0,019$) ve GS'yi ($p<0,040$) etkileyen bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulundu. Özellikle bu etki, 60 Gy'nin üzerindeki dozlarda belirgin hale geldi. Verilecek RT dozunu seçerken birçok faktör dikkate alınır. Özellikle rezeksiyon marjı durumu, verilen RT dozuna karar verilirken dikkate alınan çok kritik bir konudur³⁷. Garden ve ark.'nın²⁶ çalışmasında, 60 Gy ve üzeri dozlarda daha yüksek lokal kontrole doğru bir eğilim gözlenmiştir. Bazı yazarlar, yüksek riskli (tamamlanmamış rezeksiyon) hastalar için 65 Gy ve üzeri radyasyon dozu ve büyük rezidüel hastalık için 70 Gy RT uygulanmasını önermektedir³⁷.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

TBK'nin popülasyonda nadir görülmesi nedeniyle az sayıda örnek çalışmaya dahil edildi. Çalışma tek merkezde yürütüldü ve retrospektif bir çalışmaydı. Bu durumlar çalışmanın ana sınırlılıklarıdır.

SONUÇ

PORT, daha yüksek dozlarda verilen RT (60 Gy \leq) ile hem lokal kontrolü hem de GS'yi artırır. Ayrıca histolojik alt tip, histolojik derece, lenf nodu tutulumu ve ekstraplandüler yayılma prognozu etkileyen bağımsız faktörler olarak belirlendi. Sağlık bilimleri ile ilgilenen kurumlar, popülasyonda düşük sıklıkta görülen hastalıklar hakkında ileriye dönük randomize çalışmalar tasarlamak için iş birliği yapmalıdır. Bu konuda çok kurumlu randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma protokolü, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06/11/2014-235913 no'lu karar ile gözden geçirilmiş ve onaylanmıştır.

Hasta Onayı: Yazılı bilgilendirilmiş onam formları her hasta tarafından okunmuş ve tedavi öncesi imzalı onamları alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.D., Konsept: T.S.T., Dizayn: T.S.T., Veri Toplama veya İşleme: M.D., Analiz veya Yorumlama: M.D., Literatür Arama: M.D., Yazan: M.D., T.S.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Speight PM, Barrett AW. Salivary gland tumours. *Oral Dis.* 2002;8:229-40.
- Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2003/
- 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.
- Seethala RR, Stenman G. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland. *Head Neck Pathol.* 2017;11:55-67.
- Westergaard-Nielsen M, Godballe C, Eriksen JG, Larsen SR, Kiss K, Agander T, et al. Salivary gland carcinoma in Denmark: a national update and follow-up on incidence, histology, and outcome. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278:1179-88.
- Kordzińska-Cisek I, Grzybowska-Szatowska L. Salivary gland cancer--epidemiology. *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2018;68:22-7.
- Ito FA, Ito K, Vargas PA, de Almeida OP, Lopes MA. Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 496 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34:533-6.
- Spiro IJ, Wang CC, Montgomery WW. Carcinoma of the parotid gland. Analysis of treatment results and patterns of failure after combined surgery and radiation therapy. *Cancer.* 1993;71:2699-705.
- Cheraghlu S, Kuo P, Mehra S, Agogo GO, Bhatia A, Husain ZA, et al. Adjuvant therapy in major salivary gland cancers: Analysis of 8580 patients in the National Cancer Database. *Head Neck.* 2018;40:1343-55.
- Parikh AS, Khawaja A, Puram SV, Srikanth P, Tjoa T, Lee H, et al. Outcomes and prognostic factors in parotid gland malignancies: A 10-year single center experience. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2019;4:632-9.
- Frankenthaler RA, Luna MA, Lee SS, Ang KK, Byers RM, Guillaumondegui OM, Wolf P, Goepfert H. Prognostic variables in parotid gland cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117:1251-6.
- 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.
- Jones AS, Beasley NJ, Houghton DJ, Helliwell TR, Husband DJ. Tumours of the minor salivary glands. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1998;23:27-33.
- Rehnan 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.
- Therkildsen MH, Christensen M, Andersen LJ, Schiødt T, Hansen HS. Salivary gland carcinomas--prognostic factors. *Acta Oncol.* 1998;37:701-13.
- 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.
- Lombardi D, Tomasoni M, Paderno A, Mattavelli D, Ferrari M, Battocchio S, et al. The impact of nodal status in major salivary gland carcinoma: A multicenter experience and proposal of a novel N-classification. *Oral Oncol.* 2021;112:105076.
- Goel AN, Badran KW, Braun APG, Garrett AM, Long JL. Minor Salivary Gland Carcinoma of the Oropharynx: A Population-Based Analysis of 1426 Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;158:287-94.
- Hay AJ, Migliacci J, Karassawa Zanoni D, McGill M, Patel S, et al. Minor salivary gland tumors of the head and neck-Memorial Sloan Kettering experience: Incidence and outcomes by site and histological type. *Cancer.* 2019;125:3354-66.
- Baddour HM Jr, Fedewa SA, Chen AY. Five- and 10-Year Cause-Specific Survival Rates in Carcinoma of the Minor Salivary Gland. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;142:67-73.
- He S, Li P, Zhong Q, Hou L, Yu Z, Huang Z, et al. Clinicopathologic and prognostic factors in adenoid cystic carcinoma of head and neck minor

- salivary glands: A clinical analysis of 130 cases. *Am J Otolaryngol.* 2017;38:157-62.
22. 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.
 23. Honda K, Tanaka S, Shinohara S, Asato R, Tamaki H, Maetani T, et al. Survival in patients with parotid gland carcinoma - Results of a multi-center study. *Am J Otolaryngol.* 2018;39:65-70.
 24. Nakano T, Yasumatsu R, Kogo R, Hashimoto K, Asai K, Ohga S, et al. Parotid gland carcinoma: 32 years' experience from a single institute. *J Laryngol Otol.* 2019;133:604-9.
 25. Kane WJ, McCaffrey TV, Olsen KD, Lewis JE. Primary parotid malignancies. A clinical and pathologic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117:307-15.
 26. 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.
 27. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg.* 1986;8:177-84.
 28. Fu KK, Leibel SA, Levine ML, Friedlander LM, Boles R, Phillips TL. Carcinoma of the major and minor salivary glands: analysis of treatment results and sites and causes of failures. *Cancer.* 1977;40:2882-90.
 29. Fitzpatrick PJ, Theriault C. Malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12:1743-7.
 30. Borthne A, Kjellevoid K, Kaalhus O, Vermund H. Salivary gland malignant neoplasms: treatment and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12:747-54.
 31. Ostman J, Anneroth G, Gustafsson H, Tavelin B. Malignant salivary gland tumours in Sweden 1960-1989--an epidemiological study. *Oral Oncol.* 1997;33:169-76.
 32. Weber RS, Byers RM, Petit B, Wolf P, Ang K, Luna M. Submandibular gland tumors. Adverse histologic factors and therapeutic implications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;116:1055-60.
 33. McGuirt WF. Management of occult metastatic disease from salivary gland neoplasms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;115:322-5.
 34. Terhaard CH, Lubsen H, Van der Tweel I, Hilgers FJ, Eijkenboom WM, Marres HA, 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.* 2004;26:681-92.
 35. Hoffman HT, Karnell LH, Robinson RA, Pinkston JA, Menck HR. National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck: acinic cell carcinoma. *Head Neck.* 1999;21:297-309.
 36. Brandwein MS, Ivanov K, Wallace DI, Hille JJ, Wang B, Fahmy A, et al. Mucoepidermoid carcinoma: a clinicopathologic study of 80 patients with special reference to histological grading. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:835-45.
 37. Terhaard CH, Lubsen H, Rasch CR, Levendag PC, Kaanders HH, Tjho-Heslinga RE, et al. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:103-11.