



KLİNİK ÇALIŞMA

POSTOPERATİF RADYOTERAPİ UYGULANAN BAŞ BOYUN BÖLGESİ ADENOİD KİSTİK KARSİNOMLARINDA KLİNİK VE PATOLOJİK FAKTÖRLERİN TEDAVİ SONUÇLARINA ETKİSİ

Dr. Ö. Petek ERPOLAT, Dr. Hüseyin BORA, Dr. Ömer YAZICI, Dr. Müge AKMANSU
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı adenoid kistik karsinomlu hastaların kombine tedavi sonrası lokal kontrol ve sağkalım sonuçlarını değerlendirmek, klinik ve patolojik faktörlerin tedavi sonuçları üzerine etkisini incelemektir.

Yöntem ve gereçler: Yirmi üç hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Yedi hastanın tümörü majör tükürük bezinde; 16 hastanın tümörü ise minör tükürük bezindeydi. Tümör evresi T1, T2, T3 ve T4 olan hastaların sayıları sırasıyla 0 (%0), 6 (%26), 5 (%22) ve 12'di (%52); 19 (%82,5) hastada lenf nodu tutulumu negatif, 4 (%17,5) hastada pozitif olarak bulundu. Perinöral invazyon, kemik invazyonu ve cerrahi sınır pozitifliği sırasıyla %39, %52 ve %61 hastada mevcuttu. Hastaların hepsine cerrahi ve cerrahi sonrası radyoterapi uygulanmıştı. Ortalama radyoterapi dozu 64 Gy (46-70 Gy)'di. Hastaların 6'sı (%17,5) radyoterapi ile eşzamanlı kemoterapi almıştı.

Bulgular: Medyan 46 aylık takip süresinden sonra 5 ve 10 yıllık lokal kontrol %88 ve %77 iken, 5 ve 10 yıllık hastaliksız sağkalım oranları %65,5 ve %50; 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranları %74,5 ve %53 olarak hesaplandı. Klinik ve patolojik faktörlerden tümör evresinin T4 olması, lenf nodu metastazı, kemik invazyonu ve pozitif cerrahi sınır, sağkalımı olumsuz etkileyen prognostik faktörler olarak bulundu. Takipte uzak metastaz gelişen hasta oranı %30,5 olarak saptandı.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda baş-boyun bölgesinin adenoid kistik karsinomlu hastalarında tedavi yanıtını olumsuz etkileyen prognostik faktörler literatürle uyumlu bulunmuştur. Uzak metastaz oranının yüksek olması, hastalarda kür şansını azaltmaktadır. Sistemik hastalığı kontrol altına almak için yeni ajanlara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Adenoid kistik karsinom, baş-boyun, cerrahi, radyoterapi

THE EFFECTS ON TREATMENT OUTCOMES OF CLINICAL AND PATHOLOGICAL FACTORS, IN HEAD AND NECK ADENOID CYSTIC CARCINOMA THAT RECEIVED RADIOTHERAPY

SUMMARY

Objective: The purpose of the study is to evaluate the local control and survival outcomes and to investigate the clinical and pathological factors on treatment results of patients who received postoperative radiotherapy.

Methods: The retrospective analysis of 23 patients treated in our department was investigated. The tumor site of 7 patients were major salivary glands and the tumor site of 16 patients were minor salivary glands. The patient numbers of T1, T2, T3, T4 tumor stage were 0 (%0), 6 (%26), 5 (%22) and 12 (%52), respectively. Lymph node involvement of 19 (%82,5) patients were negative and for 4 (%17,5) patients were positive. The perinodal invasion, bone invasion and positive surgical margin were %39, %52 and %61 of patients, respectively. Surgery and postoperative radiotherapy were applied to all patients. The mean radiotherapy dose was 64 Gy (46-70). The concomitant chemoradiotherapy was applied to 6 (%17,5) of patients. The local-regional control, disease-free survival and overall-survival were analyzed after completion of combined therapy.

Results: After median 46 months follow-up time; 5 and 10 years local control, disease-free survival and overall-survival rates were 88% and 77%; 65.5% and 50%; 74.5% and 53%, respectively. The tumor stage of T4, lymph node metastasis, bone invasion and positive surgical margin were found as prognostic factors that effect negatively. The distant metastasis rate was 30.5%.

Conclusion: As a result of this study, the negative prognostic factors in patients with adenoid cystic carcinoma of head and neck region was compatible with literature. Higher distant metastasis rate was reducing the chance of cure in these patients. The new agents are needed to control systemic disease.

Keywords: Adenoid cystic carcinoma, head-neck, surgery, radiotherapy

GİRİŞ

Adenoid kistik karsinom (AKK), baş-boyun kanserlerinin yaklaşık %1-2'sini oluşturur^{1,2}. En sık 6. ve 7. dekatta ortaya çıkar ve kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülür³. Çoğunlukla baş-boyun bölgesinin minör tükürük bezlerine yerleşir^{4,5}.

Yavaş büyüme hızına ve düşük lenf nodu metastazı olasılığına rağmen, yüksek perinöral ve hematogen yayılım riski ve inatçı nüksleri nedeniyle tedavisi oldukça zordur⁶. Olguların yaklaşık yarısında uzak metastaz gelişir. Uzak metastaz en sık akciğerde gözlenir.

Günümüzde AKK' nin ana tedavisi cerrahidir. Cerrahiye postoperatif RT eklenmesi ile lokal kontrol oranları belirgin olarak artmaktadır^{5,7-12}. Ancak postoperatif RT' nin sağ kalıma katkısı tartışmalıdır¹³⁻¹⁶. Bunun nedeni nadir görülen bu hasta grubunda RT' nin etkinliğini inceleyen; cerrahi ve cerrahi ile postoperatif RT kollarını birebir karşılaştıran prospektif randomize çalışmaların olmamasıdır.

İletişim kurulacak yazar: Dr. Ö. Petek Erpolat, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi, Ankara, Türkiye, E-mail: petektater@yahoo.com

Gönderilme tarihi: 07 Mayıs 2013, revizyonun gönderildiği tarih: 07 Temmuz 2013, yayın için kabul edilme tarihi: 16 Temmuz 2013



Sonuçlar retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. Bu nedenle günümüzde baş-boyun bölgesinin AKK' sının adjuvan tedavisi net değildir. Postoperatif RT endikasyonlarını belirlemede hekimler arasında farklılıklar gözlenmektedir. Radyasyon onkologlarının bir kısmı hastaların hepsine RT önerirken diğerleri ileri evre, perinöral invazyon, cerrahi sınır pozitifliği gibi kötü prognostik faktörler varlığında RT önermektedir^{8,12,17-21}.

Lokal kontrol ve sağ kalım üzerine etkili olabilecek birçok prognostik faktör (tümör evresi, lenf nodu metastazı, cerrahi sınır, tümörün derecesi, perinöral invazyon, kafa tabanı tutulumu gibi) araştırılmıştır^{7,8,10,14,22-25}. Ancak bu faktörlerden hangisinin lokal kontrolü ve sağ kalımı belirgin olarak azalttığı netlik kazanmamıştır. Buna ek olarak birçok çalışmanın sonuçları 30-40 yıl önce tedavi edilen hastaların sonuçlarına dayanmakta, o dönemde uygulanan cerrahi ve RT tekniklerinin günümüzden çok daha farklı olduğu bilinmektedir.

Çalışmanın amacı merkezimizde postoperatif RT almış AKK' li hastalarda lokal kontrol ve sağkalım sonuçlarını değerlendirmek; klinik ve patolojik faktörlerin tedavi sonuçları üzerine etkisini incelemektir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Kliniğimizde 2003-2012 yılları arasında, AKK tanısı histopatolojik olarak doğrulanmış ve postoperatif RT uygulanmış, 18 yaşın üzerindeki 23 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Değerlendirme için yaş, cinsiyet, tümör yerleşim yeri, tümör ve lenf nodu evresi, tümör derecesi, postoperatif cerrahi sınır, perinöral, lenfovasküler, kemik invazyon durumu, tedavi bilgileri ve hastanın son durumu dosya kayıtlarından elde edildi. Cerrahi sonrası rekürren hastalık nedeniyle RT uygulanan veya tanı anında uzak metastazı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların ortalama yaşı 57 (42-79) olup; bunların 11'i (%48) kadın, 12'si (%52) ise erkekti. Hastalar tedavi öncesinde hikaye, fizik muayene, rutin kan tetkikleri, baş-boyun bölgesinin magnetik rezonans veya bilgisayarlı tomografi görüntülemesi ve akciğer grafisi ile değerlendirilmişti. Hastaların tümör yerleşim yerleri; submandibular bez (4 hasta, %17), parotis bezi (3 hasta, %13), maksiller sinüs (8 hasta, %35), sert damak (3 hasta, %13), sublingual bez (3 hasta, %13) ve ağız tabanı (2 hasta, %9) olarak saptandı. Hastaların tümör evrelemede, primer tümör yerleşim yerine göre "2002 American Joint Committee on Cancer "evreleme sistemi kullanıldı.

Tedavi

Hastaların hepsine primer tedavi olarak cerrahi uygulandı. Uygulanan teknik ve rezeksiyon genişliğine karar verilirken, en iyi kozmetik ve fonksiyonel sonuçla birlikte kitlenin tam veya tama yakın çıkarılması amaçlandı. Elektif boyun diseksiyonu veya boyun RT' si lenf nodu metastazı riski yüksek olarak kabul edilen T3-4 tümörlü hastalara uygulandı (26). Klinik olarak lenf nodu pozitif olan 3 (%13) hastaya tedavi amaçlı boyun diseksiyonu; klinik olarak lenf nodu negatif olan 5 (%22) hastaya ise elektif amaçlı boyun diseksiyonu yapıldı. Tedavi amaçlı boyun diseksiyonu uygulanan 3 hastanın hepsinde, elektif amaçlı boyun diseksiyonu uygulanan 5 hastanın 1'inde patolojik lenf nodu metastazı saptandı.

Hastaların tümüne postoperatif RT uygulandı. Cerrahiden sonra RT' ye başlama süresi medyan 42 (20-84) gün, RT' nin tamamlama süresi medyan 44 (27-77) gündü. RT alanı ve tekniği tümör yerleşim yerine göre farklılık göstermekteydi. Tedavi alanı primer tümör yatağı ve primer tümör yatağı ile kafa tabanı arasındaki potansiyel perinöral invazyon bölgesini kapsamaktaydı. Primer tümör yatağı ile birlikte boyun bölgesi RT'si, 4 (%17) hastada lenf nodu metastazı nedeniyle, 5 (%22) hastada ise elektif nedenle uygulandı. Hastaların tümü, megavoltaj RT cihazlarında Co60, 6 MV, 6MV ve 6 MeV elektron enerjilerinin kombinasyonu ile ışınlandı. Üç (%13) hastada iki boyutlu konvansiyonel teknik, 20 (%87) hastada ise üç boyutlu konformal RT tekniği kullanıldı. Hastalar 2 Gy fraksiyon dozu ile günde tek fraksiyon olmak üzere haftada 5 fraksiyon RT aldı. Primer tümör yatağı ve lenf nodu metastazı riski yüksek olan boyun bölgesine, medyan 50 Gy (46-50 Gy) RT verildikten sonra çevre normal dokuların tolerans dozu göz önüne alınarak alan daraltılması sonrasında primer tümör yatağına medyan 20 Gy (10-26 Gy) ek doz verildi. Toplam RT dozu medyan 64 Gy (46-70 Gy)'di. Hastalardan 4' ü (%17.5) RT ile eşzamanlı Sisplatin kemoterapisi aldı. Hasta özellikleri ve tedavi bilgileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

RT' nin tamamlanmasından sonra hastalar ilk iki yıl 3 ayda bir, 3. yıldan itibaren ise 6 ayda bir kontrole çağrıldı. Hastalar her takipte klinik ve gerektiğinde endoskopik muayene, baş-boyun bölgesinin magnetik rezonansı veya bilgisayarlı tomografisi, akciğer grafisi veya bilgisayarlı tomografisi ile değerlendirildi. Tedavi ve takip bilgileri eksik olan hastalar analize dahil edilmedi.

Çalışmanın primer sonlanım noktası olarak lokal-bölgesel kontrol, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım süresi hesaplandı. Genel sağkalım süresi,



cerrahi tedaviden kansere bağlı ölüm veya son takip tarihine kadar geçen süre; hastaliksız sağkalım süresi ise cerrahi tedaviden lokal-bölgesel başarısızlık veya uzak metastaz tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi. Sağkalım eğrilerini belirlemek için

Kaplan-Meier metodu, sağkalım analizlerinde değişkenlerin karşılaştırılmasında iselog rank testi kullanıldı. 0.05 ve altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1: Hasta karakterleri (n=23)

	Hasta sayısı (%)
Yaş (yıl)	
Medyan	57
Aralık	(42-79)
Cinsiyet	
Kadın	11 (48)
Erkek	12 (52)
Tümör yerleşim yeri	
Major tükrükbezi	7 (30)
Minör tükrükbezi	16 (70)
Tümör evresi	
T1	-
T2	6 (26)
T3	5 (22)
T4	12 (52)
Lenf nodu evresi	
N0	19 (82.5)
N1	3 (13)
N2	1 (4.5)
N3	-
Tümör derecesi	
Derece 1	1 (7)
Derece 2	4 (28.5)
Derece 3	9 (64.5)
Perinöral invazyon	
Negatif	11 (48)
Pozitif	12 (52)
Lenfovasküler invazyon	
Negatif	19 (82.5)
Pozitif	4 (17.5)
Kemik invazyonu	
Negatif	14 (61)
Pozitif	9 (39)
Cerrahisınır	
Negatif	9 (39)
Pozitif	14 (61)
Cerrahi	
Primer bölge	15 (65)
Primer bölge+boyun diseksiyonu cN+	3 (13)
Primer bölge+boyundiseksiyonu cN0 (elektif)	5 (22)
Radyoterapi alanı	
Primer tümör yatağı	14 (61)
Primer tümör yatağı+boyun p N+	4 (17)
Primer tümör yatağı+boyun cN0 (elektif)	5 (22)
Toplam radyoterapi dozu (medyan)	
<60 Gy	6 (26)
≥60 Gy	17 (74)
Radyoterapi ile eşzamanlı kemoterapi	
Negatif	19 (82.5)
Pozitif	6 (17.5)



BULGULAR

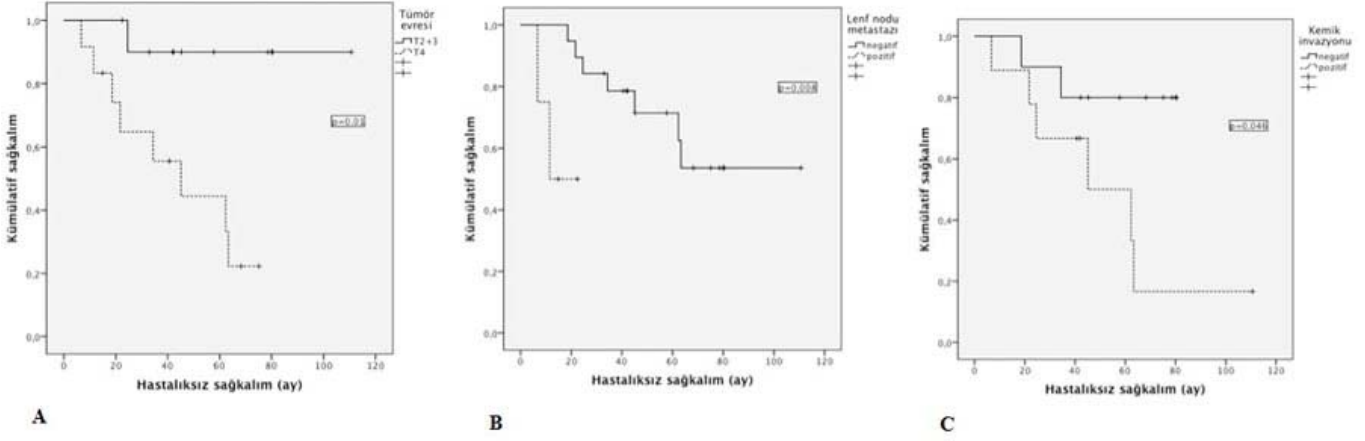
5 ve 10 yıllık lokal kontrol oranları %88 ve %77 idi. Medyan 46 (9-112) aylık takip süresinden sonra 2 (%9) hastada lokal-bölgesel nüks gelişti. Birinci hastanın tümörü maksiller yerleşimli olup kemik invazyonu mevcuttu. Kısmi rezeksiyon sonrasında gros rezidü tümörü saptanan hastaya, postoperatif 66 Gy RT uygulandı. Hastanın RT' den sonraki 39. ayında nüks saptandı; kurtarma amaçlı sisplatin ve dosetaksel tedavisi uygulandı. Kemoterapiden sonraki 24. ayda ise hasta eksitus oldu. Diğer hastanın da benzer şekilde tümörü maksiller yerleşimliydi. Perinöral ve kemik invazyonu mevcuttu. Maksiller AKK' nin rezeksiyonu sonrasında mikroskopik cerrahi sınırı pozitif olan hastaya postoperatif 64 Gy RT uygulandı. Hastanın RT' den sonraki 58. ayında lokal nüks gelişti. Kurtarma cerrahisi sonrasında hasta halen hastaliksız olarak izlenmektedir. Prognostik faktörlerden; yaşın (<60 ve ≥60, p=0.096), cinsiyetin (p=0.534), lenf nodu metastazın (negatif ve pozitif, p=0.819), tümör derecesinin (derece 1+2 ve derece 3, p=0.414), perinöral invazyonun (negatif ve pozitif, p=0.674), kemik invazyonunun (negatif ve pozitif, p=0.348), cerrahi sınırın (negatif ve mikroskopik +makroskopik pozitif, p=0.144), cerrahi tekniğin (primer tümör eksizyonu ve primer tümör eksizyonu+boyun diseksiyonu, p=0.272), RT alanının (primer tümör yatağı ve primer tümör yatağı+boyun, p=0.223), RT dozunun (<60 Gy ve ≥60 Gy, p=0.167) ve RT ile eşzamanlı verilen kemoterapinin (negatif ve pozitif, p=0.491) lokal kontrol üzerine etkisi bulunamadı. Tümör evresi T2-3 olan hastalarda lokal başarısızlık izlenmezken, T4 tümör evresi olan hastaların 5 ve 10 yıllık lokal kontrol oranları sırasıyla %74 ve %55 olarak bulundu (p=0.066). Majör tükürük bezi ve ağız içi tümörlerinde lokal nüks izlenmezken, paranazal sinüs yerleşimli hastaların 5 ve 10 yıllık lokal kontrol oranları sırasıyla %86 ve %43 olarak bulundu (p=0.057).

Takip sürecinde 7 (%30.5) hastada uzak metastaz gelişti. Cerrahiden uzak metastaz saptanana kadar geçen süre ortalama 26 (10-62) ay; uzak metastazdan ölüme kadar geçen süre ortalama 18 (10-36.5) aydı. Hastaların 5'inde akciğerde, 1'inde akciğerde ve kemikte, 1'inde ise beyinde metastaz saptandı. Uzak metastaz gelişen hastaların primer tümör yerleşim yeri 4'ünde oral kavite, 2'sinde maksiller sinüs, 1'inde submandibular bezdi. Hastaların 3'ünde (%43) perinöral invazyon ve 4'ünde (%57) kemik invazyonu mevcutken, 5'inde (%71) cerrahi sınır pozitif. Hastaların 6'sının (%86) tümör

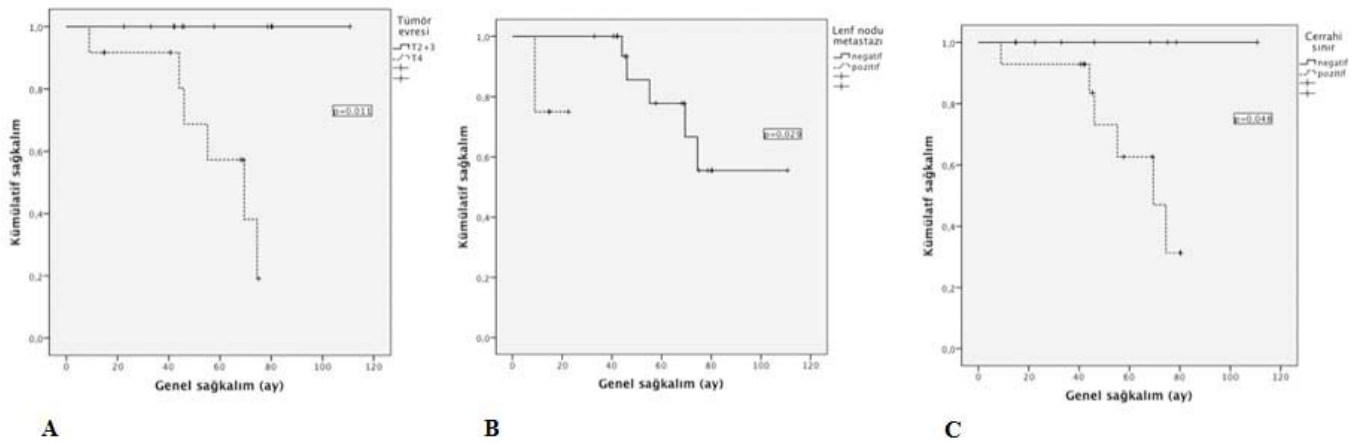
evresi T4' tü. 2'sinde (%29) ise lenf nodu metastazı mevcuttu. Üç hasta uzak metastaz nedeniyle sisplatin ve dosetaksel tedavisi aldı.

Hastaliksız sağkalım süresi ortalama 73±9 (55-91.5) aydı. 5 ve 10 yıllık hastaliksız sağkalım süresi sırayla %65.5 ve %50 idi. Yaş (<60 ve ≥60), cinsiyet, tümör yerleşim yeri (major ve minor tükürük bezi), tümör evresi (T2-3 ve T4), lenf nodu metastazı (negatif ve pozitif), tümör derecesi (derece 1-2 ve derece 3), perinöral invazyon (negatif ve pozitif), kemik invazyonu (negatif ve pozitif), cerrahi sınır (negatif ve pozitif), cerrahi teknik (primer tümör eksizyonu ve primer tümör eksizyonu+boyun diseksiyonu), RT alanı (primer tümör yatağı ve primer tümör yatağı+boyun), RT dozu (<60 Gy ve ≥60 Gy) ve kemoterapi (negatif ve pozitif) verilmesi gibi sağkalıma etkili olabilecek prognostik faktörler incelendi. Bu faktörlerden hastaliksız sağkalımı olumsuz etkileyen faktörler; tümör evresinin T4 olması, kemik invazyonu varlığı ve lenf nodu metastazı olarak saptandı (Şekil 1). Tümör evresi T2-3 ve T4 olan hastaların hastaliksız sağkalım süresi sırasıyla ortalama 102 ay ve 44 ay (p=0.01); lenf nodu negatif ve pozitif olan hastaların hastaliksız sağkalım süresi sırasıyla ortalama 79 ay ve 16 ay (p=0.008); kemik invazyonu negatif ve pozitif olan hastaların hastaliksız sağkalım süresi sırasıyla ortalama 69.5 ay ve 53 ay (p=0.046)'dı.

Genel sağkalım süresi ortalama 85±8 (69-101) aydı. 5 ve 10 yıllık genel sağkalım süresi sırayla %74.5 ve %53 idi. Prognostik faktörlerden tümör evresi T2-3 olan hastalardan ölen olmadığı için genel sağkalım süresi hesaplanamadı. T4 tümörü olan hastaların genel sağkalım süresi ortalama 59 aydı (p=0.011). Lenf nodu negatif ve pozitif olan hastaların genel sağkalım süresi sırasıyla ortalama 88 ay ve 19 aydı (p=0.029). Cerrahi sınırı negatif olan hastalardan ölen olmadığı için genel sağkalım süresi hesaplanamadı. Cerrahi sınırı pozitif olan hastaların genel sağkalım süresi ortalama 58.5 aydı (p=0.048). Majör tükürük bezi tümörü olan hastalardan ölen olmadığı için ortalama genel sağkalım süresi hesaplanamadı. Minör tükürük bezi tümörü olan hastaların genel sağkalım süresi ortalama 73 ay olup, sonuç istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bulundu (p=0.054). Genel ve hastaliksız sağkalıma etkili olabilecek prognostik faktörlerin tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 2'de özetlendi. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan prognostik faktörlerin genel sağkalımı üzerine etkileri Şekil 2'de gösterildi. Hasta sayısının az olması nedeniyle çok değişkenli analiz yapılamadı.



Şekil 1: Hastaliksız sağkalım üzerine etkili olan prognostik faktörler; tümör evresi (A), lenf nodu metastazı (B), kemik invazyonu (C)



Şekil 2: Genel sağkalım üzerine etkili olan prognostik faktörler; tümör evresi (A), lenf nodu metastazı (B), cerrahi sınır (C)

Tablo 2: Hastaliksız ve genel sağkalımı etkileyen faktörlerin tek değişkenli analizi

	Hastaliksız sağkalım ay±SD (GA)	p	Genel sağkalım ay±SD (GA)	p
Yaş (yıl)				
<60	65±7 (51-78)	0.205	75±3 (70-81)	0.157
≥60	58±14 (30-86)		73±16 (42-105.5)	
Cinsiyet				
Kadın	69±13 (43-94)	0.691	80±11.5 (57-102.5)	0.546
Erkek	60±8 (44-76)		72±5 (62-82)	
Tümör yerleşim yeri				
Majör tükrük bezi	70.5±9 (53-88)	0.116	73±10 (54-92)	0.054
Minör tükrük bezi	62±11 (41-83)			
Tümör evresi				
T2-3	102±8 (86-118)	0.01	59±6 (47.5-71)	0.011
T4	44±7.5 (29-58)			
Lenf nodu metastazı				
Negatif	79±9 (61-97)	0.008	88±8 (73-103.5)	0.029
Pozitif	16±3.5 (9-22.5)		19±3 (13-25)	
Tümör derecesi				
Derece 1-2	95±13 (69.5-120)	0.291	61±8 (45-77.5)	0.254
Derece 3	49±10 (30-68.5)			
Perinöral invazyon				



Negatif	65±13 (39-92)	0.45	90.5±12 (67-114)	0.674
Pozitif	62±7.5 (47-76)		68±5 (58-77)	
Kemik invazyonu				
Negatif	69.5±7 (57-83)	0.025	73±4.5 (64-82)	0.160
Pozitif	53±12 (30-76)		70±12 (47-94)	
Cerrahi sınır				
Negatif	87±15 (58-116)	0.276	-*	0.048
Pozitif	54±7 (40.5-67)		63±6 (51.5-74.5)	
Cerrahi				
Primer bölge	74.5±12 (52-96)	0.813	86±10 (67-106)	0.887
Primer bölge+boyun	55.5±8.5 (39-72)		68±6 (55-80)	
diseksiyonu				
Radyoterapi alanı				
Primer tümör yatağı	73±11 (51-95)	0.959	80.5±10 (61-100)	0.483
Primer tümör yatağı+	59±10 (39-78)		69±9 (51-87)	
Boyun				
Toplam radyoterapi dozu (medyan)				
<60 Gy				
≥60 Gy	73±17 (40-106)	0.967	88.5±14 (61-116)	0.623
	59±7 (45-72)		67.5±5 (58-77)	
Radyoterapi ile eşzamanlı				
kemoterapi				
Negatif	-*	0.189	-*	0.36
Pozitif	68±10 (48.5-87)		82±9 (65-99)	

SD: Standartdeviasyon, GA: %95 güven aralığı

*Grupta ölen hasta olmadığı için sağkalım süresi hesaplanamadı.

TARTIŞMA

Geçmiş yıllarda AKK'nin primer tedavisini cerrahi oluşturmaktaydı ve postoperatif RT'nin yeri tartışmalıydı. Bunun nedeni sadece cerrahi ile cerrahi ve postoperatif RT'yi karşılaştıran randomize bir çalışmanın olmamasıydı. Son yıllarda birçok retrospektif çalışmanın sonucunda cerrahiye RT eklenmesi ile lokal kontrolün arttığı gösterildi. Miglianico ve ark.'larının¹⁴ çalışmasında 1951-1980 yılları arasında tedavi edilen baş-boyun AKK tanılı 102 hastanın 5 yıllık lokal kontrol oranı cerrahi ile %44, cerrahi ve postoperatif RT ile %78'di. Garden ve ark.'larının⁵ çalışmasında 1962-1981 yılları arasında tedavi edilen baş-boyun AKK'li 198 hastanın 5 ve 10 yıllık lokal kontrol oranları cerrahi ve postoperatif RT ile %95 ve %77; Chen ve ark.'larının⁹ çalışmasında ise 1960-2004 yılları arasında postoperatif RT alan ve almayan baş-boyun AKK tanılı 140 hastanın 5 yıllık lokal kontrol oranları sırayla %92 ve %80 olarak bildirilmiştir. Postoperatif RT verilmemesinin lokal kontrolü olumsuz etkileyen bağımsız değişken olduğu belirtilmiştir. Shen ve ark.'larının²⁷ 1996-2007 yılları arasında tedavi ettiği baş-boyun AKK tanılı 101 hastanın, beş yıllık lokal kontrol oranları sadece cerrahi kolunda %53.4, cerrahi ve postoperatif RT kolunda ise %81 olarak bulunmuştur. Bazı çalışmalarda postoperatif RT'nin lokal kontrole katkısı gösterilememekle beraber^{22,28}, cerrahi ile cerrahi ve postoperatif RT'yi karşılaştıran

geniş retrospektif çalışmalar sonucunda cerrahiye RT eklenmesi desteklenmektedir. Ancak postoperatif RT'nin hangi hasta grubuna verilmesi gerektiği konusu halen netlik kazanmamıştır, endikasyonlar değişkenlik göstermektedir.

Kliniğimizde baş-boyun bölgesinin AKK tanılı hastalarında T3-4 tümör, lenf nodu metastazı, cerrahi sınır pozitifliği, perinöral invazyon varlığında, postoperatif RT uygulanmaktadır. Postoperatif RT ile 5 ve 10 yıllık lokal kontrol oranları sırayla %88 ve %77 olarak bulunmuştur. Literatürle karşılaştırıldığında, lokal kontrol oranları sadece cerrahi uygulanan hastalarından daha yüksek; postoperatif RT uygulanan hastalarinkine ise benzerdir^{5,7,9,14,25,27}. Sadece cerrahi uygulanan hasta grubu ile karşılaştırıldığında, postoperatif RT uygulanan hasta grubunda negatif prognostik faktörler daha fazladır. Bu nedenle iki tedavi grubunu birebir karşılaştırmak zordur. Çalışma postoperatif RT alan hasta grubunu sadece cerrahi yapılan hasta grubu ile karşılaştırmaya da, literatürdeki cerrahi serileriyle kıyaslandığında sonuçlar postoperatif RT'nin uygulanması lehinedir.

Çalışmaların bir kısmında postoperatif RT'nin lokal kontrolü arttırdığı ancak sağkalımı etkilemediği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra okült metastazlardan kaynaklandığı ve kombine cerrahi ile RT tedavisinin okült metastazları azaltmadığı belirtilmiştir. Okült metastazları azaltmak için



kemoterapi bir seçenek olabilir. Ancak AKK'de kemoterapinin etkinliği net değildir. Tekli veya çok rejimli kemoterapötik ilaçların yanıt oranlarının az, yanıt süresinin de kısa olduğu bildirilmiştir²⁹. Yeni ilaçların ve hedefe yönelik ajanların değerlendirilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Baş-boyun bölgesinin adenoid kistik karsinomunda uzak metastaz oranı yaklaşık %37 olarak bildirilmiştir^{5,30}. Van der Wal ve ark.'ları 117,8 aylık takip sonrasında uzak metastaz oranını %55 bulmuştur. Bu çalışmada ise ortalama 46 aylık takip süresi sonucunda %30,5 hastada uzak metastaz saptanmıştır. Bu oran daha uzun takip süresi sonrasında artabilir. Hastaların uzak metastaz nedeniyle sağkalım süresi belirgin olarak kısalmıştır. Bunun nedeni metastatik tümörlerin cerrahi rezeksiyonla çıkarılmamış olması olabilir. Metastazektomi uygulananlarda bu sürenin 7 yıla kadar çıktığı gösterilmiştir³¹. Metastatik hastalıkta sistemik tedaviye agresif lokal tedavinin eklenmesi sağkalımı artırabilir.

Gros sinir tutulumunun, ileri tümör evresinin, lenf nodu metastazının, pozitif cerrahi sınırın, sinozal yerleşimli tümörün, perinöral invazyonun, derece 3 tümörün kötü prognostik faktörler olduğu ve cerrahiye postoperatif RT eklenmesi gerekliliği bir çok çalışmada gösterilmiştir^{5,7-12}. Ancak postoperatif RT' nin sağkalıma katkısı tartışmalıdır¹³⁻¹⁶. Lin ve ark.'larının³² 1995-2007 yılları arasında tedavi ettikleri baş-boyun AKK tanılı 101 hastanın ve Gomez ve ark.'larının³³ 1990-2004 yılları arasında tedavi ettiği baş-boyun AKK tanılı 59 hastanın tedavisi sonrasında ileri tümör evresinin hem genel sağkalımı hem de hastaliksız sağkalımı anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. Parsons ve ark.'larının¹⁹ 1964-1992 yılları arasında tükürük bezi AKK tanılı 95 hastanın tedavisi sonrasında ileri T evresi ve postoperatif RT'nin lokal kontrolü arttırdığı bildirilmiştir. İleri tümör evresinin yanısıra, lenf nodu pozitifliğinin lokal-bölgesel nüksü arttırdığı¹⁰, ilaveten hastaliksız ve genel sağkalımı anlamlı derecede azalttığı bildirilmiştir²³. Sonuç olarak TNM evresinin sağkalımla ilişkili olduğu ve hatta en önemli prognostik faktör olduğu gösterilmiştir¹. Literatürle uyumlu olarak bu çalışmada, T2-3 tümürlü hastalarla karşılaştırıldığında T4 tümürlü hastaların lokal kontrol oranının azaldığı, uzak metastaz riskinin arttığı, hastaliksız ve genel sağkalım süresinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Lenf nodu metastazı negatif olan hastalarla karşılaştırıldığında lenf nodu pozitif olan hastaların hastaliksız sağkalımı ve genel sağkalımı anlamlı olarak daha kısadır.

Tedavi yanıtı üzerine etkili olabilecek diğer bir prognostik faktör, tümörün yerleşim yeridir. Sinozal, trakeobronşial ve lakrimal yerleşimli AKK' nin, majör tükürük bezi AKK' sine göre daha sık nüks ettiği, hastaliksız ve genel sağkalım süresinin daha az olduğu^{15,32}, ağız içi AKK tümörlerin prognozunun ise majör tükürük bezi AKK'sine benzer olduğu bildirilmiştir¹⁵. Çalışmamızda minör tükürük bezi AKK'li hastaların genel sağkalım süresi daha kısadır. Tümörü paranasal sinüste yerleşen hastaların lokal kontrol oranı, majör tükürük bezi ve ağız içi AKK'sine göre daha düşüktür. Bunun nedeni paranasal sinüs yerleşimli tümörlerin geç tanı alması ve temiz cerrahi sınırla geniş rezeksiyonun teknik olarak zor olması olabilir.

Prognozu olumsuz etkileyen diğer bir faktör cerrahi sınır pozitifliğidir. Cerrahi sınır pozitifliğinin lokal rekürrensi arttırdığı ve sağkalımı azalttığı bildirilmiştir³². Çalışmamızda hastaların %60'ında, uzak metastaz gelişen 7 hastanın 5'inde (%70) cerrahi sınır pozitifdir ve dolayısıyla bu hastaların genel sağkalım süresi cerrahi sınır negatif olan hastalara göre daha azdır. Pozitif cerrahi sınır oranının yüksek olması (yaklaşık %60) nedeniyle rekürrensi azaltmak ve sağkalımı artırmak için postoperatif RT önerilmektedir^{8,15,33}. Cerrahi sınır negatif olan hastalarda ise RT'nin rolü net değildir.

SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda ileri T evresi, lenf nodu metastazı, pozitif cerrahi sınır, tümör yerleşim yeri negatif prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Uzak metastaz oranının yüksek olması nedeni ile sistemik tedavinin rolü incelenmelidir. Çalışmayı kısıtlayan faktörler; sonuçların retrospektif verilere dayanması, hasta sayısının az olması, hasta popülasyonunun tümör yerleşim yeri, tedavi teknikleri açısından heterojen olmasıdır. Birçok çalışmaya benzer şekilde ortalama takip süresi 46 aydır. Bu süre birçok kanser tipinin lokal nüksünün ortaya çıkması için yeterlidir. Ancak, oldukça yavaş ilerleyen AKK'nin seyrini gözlemek için 10 yıldan daha uzun bir süre gerekebilir. Daha uzun dönemli takipte, lokal nüks ve uzak metastaz oranı artabilir. Bu kısıtlamalardan dolayı mevcut verilerden net çıkarımlar yapmadan önce sonuçların geniş hasta serili prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Maddi ve teknik destek: Çalışmamız ile ilgili dolaylı ve dolaysız ticari bir bağlantı, alınmış finansal ve teknik bir destek yoktur.



KAYNAKLAR

1. 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.
2. Kane WJ, McCaffrey TV, Olsen KD, Lewis JE. Primary parotid malignancies. A clinical and pathologic review. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117:307-315.
3. Cowie VJ, Pointon RC. Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. ClinRadiol 1984;35:331-3.
4. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. Head Neck Surg 1986;8:177-84.
5. Garden AS, Weber RS, Morrison WH, Ang KK, Peters LJ. The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. Int J RadiatOncolBiolPhys 1995;32:619-26.
6. Bradley PJ. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review. CurrOpinOtolaryngol Head Neck Surg 2004;12:127-32.
7. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Hinerman RW, Villaret DB. Radiotherapy alone or combined with surgery for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Head Neck 2004;26:154-62.
8. Prokopakis EP, Snyderman CH, Hanna EY, Carrau RL, Johnson JT, D'Amico F. Risk factors for local recurrence of adenoid cystic carcinoma: the role of postoperative radiation therapy. Am J Otolaryngol 1999;20:281-6.
9. Chen AM, Bucci MK, Weinberg V, Garcia J, Quivey JM, Schechter NR, Phillips TL, Fu KK, Eisele DW. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated by surgery with or without postoperative radiation therapy: prognostic features of recurrence. Int J RadiatOncolBiolPhys 2006;1;66:152-9.
10. 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 RadiatOncolBiolPhys 2007;67:982-7.
11. Cohen AN, Damrose EJ, Huang RY, Nelson SD, Blackwell KE, Calcaterra TC. Adenoid cystic carcinoma of the submandibular gland: a 35-year review. Otolaryngol Head Neck Surg 2004;131:994-1000.
12. Gomez DR, Hoppe BS, Wolden SL, Zhung JE, Patel SG, Kraus DH, Shah JP, Ghossein RA, Lee NY. Outcomes and prognostic variables in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a recent experience. Int J RadiatOncolBiolPhys 2008;70:1365-72.
13. Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro RH. Radiation therapy in adenoid-cystic carcinoma. Int J RadiatOncolBiolPhys 1984;10:221-3.
14. Miglianico L, Eschwege F, Marandas P, Wibault P. Cervico-facial adenoid cystic carcinoma: study of 102 cases. Influence of radiation therapy. Int J RadiatOncolBiolPhys 1987;13:673-8.
15. Nascimento AG, Amaral AL, Prado LA, Kligerman J, Silveira TR. Adenoid cystic carcinoma of salivary glands. A study of 61 cases with clinicopathologic correlation. Cancer 1986;15;57:312-9.
16. 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.
17. Al-Mamgani A, van Rooij P, Sewnaik A, Tans L, Hardillo JA. Adenoid cystic carcinoma of parotid gland treated with surgery and radiotherapy: long-term outcomes, QoL assessment and review of the literature. Oral Oncol 2012;48:278-83.
18. Fordice J, Kershaw C, El-Naggar A, Goepfert H. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: predictors of morbidity and mortality. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:149-52.
19. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. Management of minor salivary gland carcinomas. Int J RadiatOncolBiolPhys 1996;35:443-54.
20. Umeda M, Nishimatsu N, Yokoo S, Shibuya Y, Fujioka M, Komori T. The role of radiotherapy for patients with adenoid cystic carcinoma of the salivary gland. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod 2000;89:724-9.
21. Tran L, Sidrys J, Sadeghi A, Ellerbroek N, Hanson D, Parker RG. Salivary gland tumors of the oral cavity. Int J RadiatOncolBiolPhys 1990;18:413-7.
22. Silverman DA, Carlson TP, Khuntia D, Bergstrom RT, Saxton J, Esclamado RM. Role for postoperative radiation therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Laryngoscope 2004;114:1194-9.
23. Huber PE, Debus J, Latz D, Zierhut D, Bischof M, Wannenmacher M, Engenhart-Cabillic R. Radiotherapy for advanced adenoid cystic carcinoma: neutrons, photons or mixed beam? RadiotherOncol 2001;59:161-7.
24. Douglas JG, Laramore GE, Austin-Seymour M, Koh WJ, Lindsley KL, Cho P, Griffin TW. Neutron radiotherapy for adenoid cystic carcinoma of minor salivary glands. Int J RadiatOncolBiolPhys 1996;36:87-93.
25. Hsu HC, Huang EY, Wang CJ. Postoperative adjuvant radiotherapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck: treatment results and prognostic factors. Chang Gung Med J 2003;26:646-53.
26. Terhaard CH. Postoperative and primary radiotherapy for salivary gland carcinomas: indications, techniques, and results. Int J RadiatOncolBiolPhys 2007;69:52-5.
27. Shen C, Xu T, Huang C, Hu C, He S. Treatment outcomes and prognostic features in adenoid cystic carcinoma originated from the head and neck. Oral Oncol 2012;48:445-9.
28. Kokemueller H, Eckardt A, Brachvogel P, Hausamen JE. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck--a 20 years experience. Int J Oral MaxillofacSurg 2004;33:25-31.
29. Pappaspyrou G, Hoch S, Rinaldo A, Rodrigo JP, Takes RP, van Herpen C, Werner JA, Ferlito A. Chemotherapy and targeted therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review. Head Neck 2011;33:905-11.
30. Spiro RH. Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin. Am J Surg 1997;174:495-8.
31. van der Wal JE, Becking AG, Snow GB, van der Waal I. Distant metastases of adenoid cystic carcinoma of the



- salivary glands and the value of diagnostic examinations during follow-up. *Head Neck* 2002;24:779-83.
32. Lin YC, Chen KC, Lin CH, Kuo KT, Ko JY, Hong RL. Clinicopathological features of salivary and non-salivary adenoid cystic carcinomas. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41:354-60.
33. Gomez DR, Hoppe BS, Wolden SL, Zhung JE, Patel SG, Kraus DH, Shah JP, Ghossein RA, Lee NY. Outcomes and prognostic variables in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a recent experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1365-72.