

Bölüm 17

TÜKRÜK BEZİ KANSERLERİNİN TEDAVİSİ

Sema Yılmaz RAKICI¹

GİRİŞ

Tükürük bezi kanserleri, major tükürük bezlerinde (parotis, submandibular, sublingual) veya aerodigestif kanal boyunca yaygın şekilde bulunan minor tükürük bezlerinden birinde ortaya çıkabilir (1). Parotis bezi tümörlerinin yaklaşık % 20'si malign iken, submandibular ve minör tükürük bezi tümörlerinde malignite insidansı daha yüksektir (sırasıyla yaklaşık % 50 ve % 80). Bu malign tümörler, mukopidermoid karsinom, asinik, adenokarsinom, adenoid kistik karsinom, malign miyoepitelyal tümörler ve skuamöz hücreli karsinom dahil olmak üzere geniş bir histolojik spektrumuna sahiptir (2). Ayrıca cilt kanserinin parotis bezine nispeten sık metastaz yaptığı da bilinmektedir (2). Tükürük bezi kanserleri baş ve boyun tümörlerinin % 1-6'sını oluşturmaktadırlar (3). Nadir olması, köken aldıkları yerin ve patolojilerinin çeşitlilik göstermesi tedavisinin yönetiminde zorluklar yaşanmasına neden olmaktadır. Erken evre düşük gradeli hastalıklar cerrahi ile tedavi edilebilirken, bölgesel lenf nodu metastazı olan daha ileri evre, yüksek gradeli ve yüksek riskli hastalara postoperatif RT eklenmelidir. Adjuvan KT'nin rolü çoğunlukla tartışmalı olduğu belirtilmektedir. Bu yazıda, tükürük bezi kanserlerinin yönetimi ile ilgili önemli hususlar vurgulanmaktadır.

TANISAL ÇALIŞMALAR

Tükürük bezi kaynaklı kitleye ilk yaklaşımda, öncelikle kafa tabanı dahil baş boyun muayenesi yapılmalıdır. Lokale yönelik radyolojik tetkiklerden sonra, kafa kaidesinin kontrastlı BT / MRG ile görüntülenmesi ve toraks BT klinik olarak endike ise istenmelidir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) radyolojik ve klinik olarak şüpheli kitlelere tanı konulmada noninvaziv tetkiktir. Ayrıca bu hastalarda dişlerin muayenesi ve beslenme açısından hastanın değerlendirilmesi gereklidir. Biyopsi sonrası malign gelen hastalar, radyolojik ve klinik değerlendirme ile tümörün evrelemesi yapılarak hastalığın yaygınlığı ortaya konulmalıdır.

Radyolojik araştırmalar tükürük bezi kanserleri (TBK) tanisal görüntülesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Tümörün intraglandüler veya ekstraplandüler lokas-

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı, sema.rakici@erdogan.edu.tr

lik tedaviler TBK için de büyük beklentiler getirmiştir. Özellikle EGF reseptörleri ailesi (EGFR ve HER2), KIT (CD117) ve androjen reseptörleri, TBK'lerinde araştırılan moleküler hedeflerdir (34, 35). İmatinib, setuksimab, gefitinib, trastuzumab, nivolumab ve pembrolizumab, gibi çeşitli hedefe yönelik ajanlar, TBK'lerinde araştırılmaktadır (36, 21). Ayrıca, tükürük kanalı karsinolarında östrojen veya progesteron veya androjen reseptörleri varlığı gösterilmiş ve hormonoterapi kullanılmıştır. (37, 38). Ancak hormon tedavisinin rolü ile ilgili literatürde sınırlı sayıda veri mevcuttur. Şimdiye kadar hiçbir faz II çalışma olmadığından, hormon tedavisinin etkinliği hala gizemlidir.

Son olarak "Abscopal etki" olarak adlandırılan ve bir hastalık bölgesine RT uygulanması ile uzak bölgelerdeki lezyonların gerilemesine yol açtığı iddiası güncel bir konudur. İmmünoterapinin RT ile birleştirilmesi ile abscopal etkinin arttıracağı ileri sürülmektedir. TBK'lerinde immünoterapi ve RT'nin potansiyel olarak sinerjize olabileceğini düşünülerek, bu konuda pembrolizumab ile çalışmalar yürütülmektedir (39).

SONUÇ

TBK'lerinde cerrahi, tedavinin temel taşı oluşturulmaktadır. Cerrahi sonrası patolojik özelliklere göre RT veya KT'nin tedaviye eklenmesi konusunda genel olarak, tek başına PORT'ye kıyasla, tedaviye KT eklenmesi yani POKRT ile genel sağkalımda iyileşme sağlanmamıştır. Bu nedenle adjuvan tedavide advers faktörler mevcut hastalara PORT standart bir yaklaşım olmuştur. Yine de yüksek riskli hastalarda POKRT açısından bir değerlendirme yapılacaksa, her hastaya özgü risk faktörleri ve komorbiditelere dayanarak düşünmek gereklidir. Yürütülen çalışmaların gelecek sonuçları, bu tartışmalı konu hakkında daha fazla bilgi sağlayıp, yeni tedavi stratejileri geliştirecektir.

KAYNAKLAR

1. Spiro, RH. (1986). Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head & neck surgery*, 8(3), 177-184.
2. Bron, LP, Traynor SJ, McNeil EB, et al (2003). Primary and metastatic cancer of the parotid: comparison of clinical behavior in 232 cases. *The Laryngoscope*, 113(6), 1070-1075.
3. Laurie SA, & Licitra L. (2006). Systemic therapy in the palliative management of advanced salivary gland cancers. *J Clin Oncol*, 24(17), 2673-2678.
4. To VSH, Chan JYW, Tsang RK, et al (2012). Review of salivary gland neoplasms. ISRN *Otolaryngology*, 2012.
5. Otsuka H, Otomi Y, Nose H, et al (2012). The impact of FDG-PET/CT for diagnosis of salivary gland lesions. *Journal of Nuclear Medicine*, 53(supplement 1), 1353-1353.

6. Lee JH, Kim JS, Kim EN, et al (2007). Clinical value of FDG-PET in staging of primary salivary gland malignancy: Comparison with conventional imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 48(supplement 2), 35-35.
7. Barnes L, Tse LLY, Hunt JL, et al (2005). Tumours of the hypopharynx, larynx and trachea: introduction. World Health Organization classification of tumours. *Pathology and genetics of head and neck tumours*, 2005, 111-117.
8. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, et al (2017). Head and neck cancers—major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67(2), 122-137.
9. Bell RB, Dierks EJ, Homer L, et al (2005). Management and outcome of patients with malignant salivary gland tumors. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 63(7), 917-928.
10. Garden AS, Weber RS, Morrison WH, et al (1995). The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 32(3), 619-626.
11. Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, et al (2010). Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *Journal of Clinical Oncology*, 28(8), 1395.
12. Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, et al (2010). Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Annals of surgical oncology*, 17(9), 2459-2464.
13. Govers TM, Hannink G, Merks MA, et al (2013). Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. *Oral oncology*, 49(8), 726-732.
14. Bakst RL, Su W, Ozbek U, et al (2017). Adjuvant radiation for salivary gland malignancies is associated with improved survival: A National Cancer Database analysis. *Advances in radiation oncology*, 2(2), 159-166.
15. Stannard C, Vernimmen F, Carrara H, et al (2013). Malignant salivary gland tumours: can fast neutron therapy results point the way to carbon ion therapy?. *Radiotherapy and Oncology*, 109(2), 262-268.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Guidelines Head and Neck Cancers, Version 2.2018. <http://www.nccn.org>. Accessed 20 January 2019.
17. Laramore GE, Krall JM, Griffin TW, et al (1993). Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 27(2), 235-240.
18. van de Water TA, Bijl HP, Schilstra C, et al (2011). The potential benefit of radiotherapy with protons in head and neck cancer with respect to normal tissue sparing: a systematic review of literature. *Oncologist* 16: 366-377.
19. Ferrand FR, Thariat J, Vulquin N, et al (2017). Chemoradiotherapy versus radiotherapy in the treatment of salivary glands and nasal tumors: The GORTEC 2016-02 study. *Annals of Oncology*, 28(suppl_5).
20. Radiation Therapy Oncology Group. (2018). Radiation therapy with or without chemotherapy in treating patients with high-risk malignant salivary gland tumors that have been removed by surgery. ClinicalTrials.gov nd <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01220583>. Accessed, 1.
21. Rack S, Rahman R, Carter L, et al (2019). Impact of tumour profiling on clinical trials in salivary gland cancer. *Clinical Otolaryngology*, 44(1), 1-6.
22. Terhaard CH, Lubsen H, Van der Tweel I, et al (2004). Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall

- survival: results of the Dutch head and neck oncology cooperative group. *Head & Neck: Journal for the Sciences*, 2726(8), 681-693.
23. Zeidan YH, Pekelis L, An Y, et al (2015). Survival benefit for adjuvant radiation therapy in minor salivary gland cancers. *Oral oncology*, 51(5), 438-445.
 24. Pfister DG, Spencer S, Brizel DM, et al (2015). Head and neck cancers, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(7):847-855.
 25. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al (2005). 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: Journal for the Sciences*, 27(10), 843-850.
 26. Schoenfeld JD, Sher DJ, Norris Jr CM, et al (2012). Salivary gland tumors treated with adjuvant intensity-modulated radiotherapy with or without concurrent chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82(1), 308-314.
 27. Pederson AW, Salama JK, Haraf DJ, et al (2011). Adjuvant chemoradiotherapy for locoregionally advanced and high-risk salivary gland malignancies. *Head & neck oncology*, 3(1), 31.
 28. Lee JH, Song JH, Lee SN, et al (2013). Adjuvant postoperative radiotherapy with or without chemotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: the importance of patient selection for the postoperative chemoradiotherapy. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*, 45(1), 31.
 29. Rosenberg L, Weissler M, Hayes DN, et al (2012). Concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced salivary gland malignancies. *Head & neck*, 34(6), 872-876.
 30. Tanvetyanon T, Fisher K, Caudell J, et al (2016). Adjuvant chemoradiotherapy versus with radiotherapy alone for locally advanced salivary gland carcinoma among older patients. *Head & neck*, 38(6), 863-870.
 31. Huang BS, Chen WY, Hsieh CE, et al (2016). Outcomes and prognostic factors for surgery followed by modern radiation therapy in parotid gland carcinomas. *Japanese journal of clinical oncology*, 46(9), 832-838.
 32. Cerda T, Sun XS, Vignot S, et al (2014). A rationale for chemoradiation (vs radiotherapy) in salivary gland cancers? On behalf of the REFCOR (French rare head and neck cancer network). *Critical reviews in oncology/hematology*, 91(2), 142-158.
 33. Radiation Therapy Oncology Group. RTOG 1008 protocol information: a randomized phase II/phase III study of adjuvant concurrent radiation and chemotherapy versus radiation alone in resected high-risk malignant salivary gland tumors. <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=1008>. Published November 5, 2015. Accessed January 21, 2019.
 34. Mino M, Pilch BZ, Faquin WC (2003). Expression of KIT (CD117) in neoplasms of the head and neck: an ancillary marker for adenoid cystic carcinoma. *Modern pathology*, 16(12), 1224.
 35. Dodd RL, Slevin NJ (2006). Salivary gland adenoid cystic carcinoma: a review of chemotherapy and molecular therapies. *Oral oncology*, 42(8), 759-769.
 36. Hitre E, Budai B, Takacs-Nagy Z, et al (2013). Cetuximab and platinum-based chemoradio- or chemotherapy of patients with epidermal growth factor receptor expressing adenoid cystic carcinoma: a phase II trial. *British journal of cancer*, 109(5), 1117.

37. Jeannon JP, Soames JV, Bell H, et al (1999). Immunohistochemical detection of oestrogen and progesterone receptors in salivary tumours. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*, 24(1), 52-54.
38. Fan CY, Melhem MF, Hosal AS, et al (2001). Expression of androgen receptor, epidermal growth factor receptor, and transforming growth factor α in salivary duct carcinoma. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 127(9), 1075-1079.
39. Ngwa W, Irabor OC, Schoenfeld JD, et al (2018). Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nature reviews. Cancer*, 18(5), 313-322.