KBB ve BBC Dergisi, 12 (1): 43–48, 2004

Tükrük Bezi Tümörlerinin Tedavisinde Radyoterapinin Rolü

Role of Radiotherapy in Treatment of Salivary Gland Turnors

Dr. Enis ÖZYAR*
*Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

GİRİŞ

Tükrük bezi tümörleri genel olarak radyasyona dirençli olarak bilinen tümörlerdir. Burada öncelkle radyodirenç ile radyoduyarlılık arasındaki farkı ve önemini vurgulamak gerekir. Bir malignite radyoduyarlı olmakla birlikte radyokürabl olmayabilir. Buna en iyi örnek yaygın lösemi olgularıdır. Lösemi hücreleri çok düşük dozlarda radyasyondan etkilenmekle birlikte yaygın hastalık olması nedeni ile genellikle tek başına radyoterapi ile kür elde edilemez. Buna karşılık bazı radyodirençli malignitelerde hastalık lokalize olduğunda adjuvan olarak hatta bazen tek başına radyoterapi kullanıldığında kür elde etmek mümkündür. Burada hastalığın yerleşimi son derece önemlidir. Yerleşimle kastedilen etkin radyasyon dozunun çevre normal dokuların toleransını geçmeden uygulanabilmesidir. Buna en iyi örnek ise tükrük bezi tümörleridir.

Baş boyun kanserlerinin % 5-10'nu meydana getiren tükrük bezi tümörleri farklı histopatolojik alt grupları, yayılım özellikleri, lokal rekürrens, ve uzak metastaz paternleri ile heterojen bir grubu meydana getirir. Burada öncelikle günlük hayatta karşımıza daha çok karşılaşılan malign tümörlerin radyoterapisinden bahsedilecek, daha sonra kısaca benign tümörlerin radyoterapisinden bahsedilecektir.

MALİGN TÜKRÜK BEZİ TÜMÖRLERİNİN TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ

Tükrük bezi tümörlerinin tedavisine geçmeden önce radyoterapi teknikleri hakkında biraz bilgi verilmesi yararlı olacaktır. Radyoterapi tükrük bezi tümörlerinde daha çok eksternal radyoterapi şeklinde uygulanmaktadır. Brakiterapi uygulamalarının yeri ise anektodal yayınlar dışında bulunmamaktadır. Eksternal radyoterapi ise konvansiyonel ve hızlandırılmış nötronlar olarak iki grupta sınıflandırılabilir. Konvansiyonel radyoterapi denildiğinde Kobalt 60 ve Lineer hızlandırıcılardan elde edilen gama ışınları, x ışınları ve elektronlar akla gelmektedir. Bu demetlerin tek başına yada birlikte kullanılması ve değişik tedavi tekniklerinin kullanılması ile amaç tümör hacminin yada yatağının homojen bir şekilde ışınlanması ve bu arada çevre sağlıklı dokuların toleranslarının altında en az şekilde ışınlanmasıdır. Konvansiyonel dışı radyoterapi uygulamasında ise en sık kullanılan hızlandırılmış nötronlardır. Nötronlar bir subatomik parçacık olup yüksüzdür. Ancak ağır yapısı nedeni ile siklotronlarda hızlandırılmaları gerekmektedir. Önceleri fizik araştırma laboratuarlarını bir yan ürünü olarak elde edilerek hastane dışı merkezlerde kullanılmaya başlanmış ve elde edilen ümit verici so-

Çalışmanın yapıldığı klinik(ler): ***Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı***

Yazışma Adresi
Dr. Enis ÖZYAR
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara

nuçlar sonrasında hastanelerde kurulmak üzere tedavi amaçlı nötronterapi cihazları kullanılmaya başlanmıştır. Yüksek maliyetleri (bir lineer hızlandırıcının 20-30 misli maliyeti), karmaşık radyobiyolojik özellikleri ve hantal yapıları nedeni ile dünyada az sayıda hastanede bulunmaktadır.

Radyoterapi tükrük bezi tümörlerinin tedavisinde üç ana başlık altında kullanılır. Postoperatif, preoperatif ve definitif radyoterapi. Preoperatif radyoterapi baş boyun kanserlerinde yapılan çalışmalarda yararı gösterilemediği için fazla tercih edilen bir yöntem değildir.Aynı şekilde tükrük bezi tümörlerindede fazla tercih edilmez ve kullanılmaz. Postoperatif radyoterapi cerrahi sonrası adjuvan tedavide kullanılırken, definitif radyoterapi genellikle inoperabl, gros rezidüel veya rekürren hastalıkta kullanılır.

POSTOPERATİF RADYOTERAPİ

Bu yöntemler arasında en çok tercih edilen ve kullanılan yöntem hiç şüphesiz postoperatif radyoterapidir. Postoperatif radyoterapi endikasyonları şu şekilde özetlenebilir:

1. Yüksel gradeli tümörlerde,
2. Cerrahi sınırın yakın yada mikroskopik olarak pozitif olduğu durumlarda,
3. Rekürren hastalık için cerrahi uygulandığında (histoloji ve cerrahi sınır ne olursa olsun)
4. Tümörün cildi, kemiği, siniri veya gland dışı yapıları invaze ettiği durumlarda,
5. Gros rezidüel hastalıkta yada inoperabl tümörlerde,
6. Bölgesel lenf nodlarının pozitif olduğu durumlarda,

Boyunun tedavisinde lenf nodlarının patolojik olarak pozitif olduğu durumlar dışında düşük oranda subklinik metastaz riski olan düşük gradeli mukoepidermoid karsinom ve adenoid kistik karsinomlar hariç klinik N0 hastalıkta profilaktik ışınlama önerilmektedir. Bu durumda genellikle primer tümörün ışınlama alanına komşu bir elektron yada foton alanı ile tedavi edilir. Radyoterapi tekniğini etkileyen diğer önemli bir nokta ise adenoid kistik karsinomların kranial sinirler boyunca ilerleme özelliğidir. Bu tümörlerin tedavisinde radyoterapi alanlarının sinir boyunca kafa kaidesinden girdikleri yere kadar siniri kapsaması gerektiği önerilmektedir. Bu daha çok parotis tümörleri için geçerli olup submandibular ve sublingual tükrük bezlerinde alanın ileri derece genişlemesine neden olur.

Gros rezidüel hastalık yada inoperabl tümörlerin tedavisinde olanaklar elveriyorsa hastanın bir nötronterapi merkezine refere edilmesi uygundur. Bu yöntemle elde edilen sonuçların konvansiyonel yöntemlere göre daha üstün olduğu bildirilmiştir. Ancak bu imkan maalesef ülkemizde bulunmamaktadır ve önümüzdeki yıllarda da olması beklenmemektedir.

Postoperatif radyoterapi ile lokal kontrol oranlarında bir artış sağlanırken genellikle genel yaşam oranlarında bir iyileşme sağlanamamaktadır. Bunun nedeni olarak ise hastalığın uzak yayılımıdır. Buna yönelik etkili bir sistemik kemoterapinin bulunmamasıdır. Literatür derlemelerinde sadece cerrahi ile ortalama % 55 lokal kontrol sağlanırken, cerrahi ve radyoterapinin birlikte kullanımı ile ortalama % 76 lokal kontrol sağlanabilmektedir. Burada retrospektif özellik nedeni ile radyoterapi alan hastaların aslında yüksek riskli hastalar olabileceği unutulmamalıdır. Sağkalım oranları ise iki grup için ortalama % 64 ve % 69 oranları verilmektedir. Frankenthaler'in yaptığı parotis tümörlü hastalarda prognostik faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada lokal bölgesel kontrolu etkileyen faktörlerin lenf nodu pozitifliği, 3 cm > tümör çapı ve derin lob yerleşimli tümörler olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada uzak metastazı etkileyen en anlamlı prognostik faktörün grade ve tümör çapı olduğu, genel yaşamı etkileyen prognostik faktörlerin ise derin tümör yerleşimi hariç diğer faktörler olduğu bildirlmiştir.

M.D. Anderson Kanser Merkezinin parotisin adenoid kistik kanserlerinin değerlendirildiği 166 hastalık yayınında gros rezidüsü olmayan cerrahi uygulanmış hastalar değerlendirilmiştir. Cerrahi sınırı negatif yada emin olunamayan hastalarda 10 yıllık yaşam oranları % 90, pozitif cerrahi sınır olan hastalarda ise aynı oran 5600 cGy ve altında doz alanlarda % 40, üstünde doz alanlarda % 88 olarak bulunmuştur.

Parsons ve arkadaşlarının bir analizinde 87 minör tükrük bezli hastada cerrahi ve postoperatif radyoterapi sonuçları irdelenmiştir. 10 yıllık lokal kontrol oranları % 76 olarak bulunmuş, ancak aynı sürede uzak metastaz oranı % 40 oranında görülmüştür.

Cerrahlar tarafından radyasyon onkologlarına sık sorulan sorular arasında radyoterapinin faysal sinir graftlerine olan etkisi bulunmaktadır. Bu konuda yapılan hayvan deneyleri çelişkili sonuçlar vermekle beraber bu konuda en geniş seriye ait yayın 2000 yılında Mayo Klinik tarafından yapılmıştır. 1974-1997 yılları arasında tedavi edilen 818 pa-

rotis tümörlü hastaların 66'sına faysal sinir grefti yapılmış ve değerlendirilebilen hastalardan 28'i postoperatif radyoterapi almış, 24 hasta ise sadece cerrahi ile tedavi edilmiştir. Greft uygulaması ile radyoterapi arasında geçen süre ortalama 5.1 haftadır. Ortalama uygulanan radyoterapi dozu ise 6000 cGy'dir. Hastalar House Brackmann sistemi ile faysal sinir fonksiyonlarına yönelik olarak gradelenmişlerdir. En iyi sinir fonksiyonuna ulaşma süresi radyoterapi alan ve almayan grupta sırası ile ortalama 13.1 ve 10.8 ay olarak bulunmuştur (p=0.1) Faysal sinir fonksiyonu açısından olumsuz faktör olarak preoperatif sinir felci olması, felcin süresi ve 60 yaş ve üstü hatsal olarak bulunmuştur. Makalenin sonucunda faysal sinir açısından iki grup arasında fark olmadığı, postoperatif radyoterapinin greft için kontrendikasyon teşkil etmediği, radyoterapinin geciktielmesine gerek olmadığı ancak en iyi sinir fonksiyonuna kadar geçen sürenin ışınlanan hastalarda hafif uzamış olduğu vurgulanmıştır.

Postoperatif radyoterapi açısından diğer baş boyun kanserlerindede olduğu gibi radyasyon onkologlarının cerrahlardan bazı beklentileri vardır. Bunlar arasında preoperatif dönemde görüntüleme olması tedavi planlamasının yapılmasına yardımcı olur. Peroperatuar dönemde oral sağlığın değerlendirilmesi yapılmalı ve gerekirse diş çekimleri genel anestezi almış hastada cerrahi öncesi yapılmalıdır. Ayrıca radyoterapi bölümlerindeki bekleme sıraları nedeni ile cerrahi-radyoterapi arası sürenin açılmasını önlemek için erken dönemde konsülte edilmelidir.

Tedavide genellikle konvansiyonel fraksiyon şemaları (günde 180-200 cGy, haftada 5 gün, 5-6 haftada toplam 55-65 Gy) kullanılmaktadır. Yüzeyel tümörler olmaları nedeni ile gerek Kobalt-60 gerekseede lineer hızlandırıcılarla uygun bir şekilde tedavi edilebilinirler. Tedavi alanları olarak; tümörün olduğu bölgenin fotonlarla aynı taraf oblik iki alandan, ön,arka ve yan alanlardan ve de elektron-foton kombinasyonu ile tedavisi söz konusudur. Aynı taraf boyunun tedavi endikasyonu varsa bu alanlara komşu elektronlarla yada uygun foton alanları ile ışınlama yapılır. Alan içerisinde ki doz heterojenitesi en fazla +/- % 5-10 olmalıdır. Primer bölgeye uygulanacak toplam doz düşük riskli hastalarda 5500-6500 arasında değişir. Gros tümörün tedavi edildiği durumlarda ise toplam doz 7000-7400 cGy kadar çıkabilir. Radyoterapiye konkomitan kemoterapi, radyoduyarlaştırıcı eklenmesi yada son yıllarda moda olan farklı radyoterapi şemalarının kullanılması bugün için araştırma protokolları ile sınırlıdır.

DEFİNİTİF RADYOTERAPİ

Adjuvan radyoterapinin postoperatif olarak etkili bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmasından sonra şimdi de rekürren yada inoperapl tümörlerde radyoterapinin rolü hakkında bilgi vermek istiyoruz. Giriş bölümünden sonra konvansiyonel ve konvansiyonel dışı radyasyon hakkında bilgi verilmişti. Bunu düşük ve yüksek LET (Lineer Enerji Transferi) olarak da sınıflandırmak mümkündür. LET kısaca birim mesafe başına dokuya depolanan enerji miktarını gösterir. Bu depolanma dokular ve tümörlerde farklı radyobiyolojik olaylara yol açar. Elektron ve fotonlar yani konvansiyonel radyasyonlar düşük LET'e sahip radyasyon özelliğindedir. Literatürde tükrük bezi tümörlerinin definitif tedavisinde kullanılan düşük LET'li radyasyonla elde edilen ortalama lokal kontrol oranları % 24 düzeyindedir. Literatürde konvansiyonel radyoterapi ile elde edilen sonuçların iyileştirilmesi için hiperfraksiyone radyoterapi uygulaması, hipertermi ile kombine edilmesi veya konkomitan kemoterapi ile uygulanması ile ilgili farklı çalışmalar bulunmaktadır. Yukarıda verilen % 24 oranı konvansiyonel tedavi şemaları yani günde bir tedavi ile elde edilmiştir. Wang ve arkadaşlarının akselere hiperfraksiyone radyoterapi ile tedavi ettikleri 9 parotis kanserli tümörde 5 yıllık lokal kontrol % 100, 15 minör tükrük bezli hastada ise % 78 olarak bulunmuştur Ancak bu konuda yapılan tek çalışma olup hasta sayısı son derece azdır ve standart tedavi olarak kabul edilebilmesi için prospektif randomize çalışmalar gereksinim vardır.

Yüksek LET'e sahip nötron tedavi konvansiyonel radyoterapinin başarısız olması üzerine erken dönemde tükrük bezi tümörlerinde kullanılmaya başlanmıştır. Burada radyobiyolojik etkinsin konvansiyonel tedaviden farklı olduğunu söylediğimiz nötronterapi ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. RBE (Relatif Biyolojik Etkinlik) adı verilen ve tanım olarak aynı etkiyi meydana getirmek için gereken dozların birbirine oranı olarak bilinen RBE farklı radyasyon türlerinin karşılaştırılmasında kullanılır. Akciğere metastaz yapmış adenoid kistik kanserlerde RBE araştırılmasında nötronlar konvansiyonel radyasyona göre 8 kez etkili bulunmuştur. Normal dokular içinse bu oran 3-3.5 olarak bulunmuştur. Konvansiyonel radyasyonla

6000 cGy verildiğini düşünelim. Bu doz normal dokuların tolere edebileceği en yüksek dozlarda biridir. Demek ki bu dozun 1/3 ünü verirsek yani 2000 nötron Gy uygulanırsa normal dokular açısından aynı yan etki elde edilir. Buna karşılık 2000 nötron Gy lik doz 8'le çarpılırsa tümör açısından 16000 cGy konvansiyonel doza karşılık gelir. Bu yüksek dozu konvansiyonel metodlarla vermek mümkün olmadığından elde edilen lokal kontrol oranlarıda konvansiyonel metodlardan daha yüksektir. Definitif tedavide kullanılan nötron tedavisi ile elde edilen lokal kontrol oranları ortalama % 67 düzeyindedir.

Hızlandırılmış nötronlarla elde edilen erken dönem başarılı sonuçlar okyanusun iki tarafındaki az sayıdaki merkezleri ortak çalışmaya yöneltmiştir.. A.B.D ve İngiltere'den iki merkezin randomize bir çalışma yapmalarına yol açmıştır. 1980 -1986 yılları arasında toplam 32 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Konvansiyonel ve nötron radyoterapi kollarına randomize edilen hastaların 2 yıllık erken dönem sonuçlarında lokal ve bölgesel kontrol oranları % 67 ve % 17 olarak bariz farkla nötrontedavi lehine çıkınca çalışma erken dönemde etik kurallar nedeni ile kapatılmıştır. Bu çalışmanın geç sonuçları 1993 yılında yayınlanmıştır. İki grup arasında lokal bölgesel kontrol açısından fark devam ederken (% 56 vs % 17, p=0.009) genel yaşam oranları açısından (% 15 vs % 25, p=anlamsız) fark saptanmamıştır. Başarısızlık dağılımına bakıldığında nötron kolunda uzak metastazların, konvansiyonel kolda ise lokal ve bölgesel rekürrenslerin yüksek olduğu görülmüştür. Uzun dönemde ciddi komplikasyonlar nötron kolunda yüksek çıksada, hayatı tehdit eden komplikasyonlar açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır.

Nötronterapi ile elde edilen sonuçlar cerrahi rezeksiyon (debulking) ile kombine edilmesinin yararlı oılup olmayacağını düşündürmüştür. Yapılan bir çalışmada unrezektabl hastalık, rekürren hastalık ve gros postoperatif hastalık grupları arasındaki sonuçlara bakıldığında en iyi sonucun unrezektabl hastalıkta alındığı görülmüştür.

BENİGN TÜKRÜK BEZİ TÜMÖRLERİNDE RADYOTERAPİ

Tükrük bezi tümörlerinin büyük kısmını benign karekterdeki tümörler meydana getirmektedir. Bu tümörler arasında en sık olarak görülen pleomorfik adenomlardan (benign mixed tümör) sonra daha az olarak monomorfik adenomlar ve Warthin tümörü görülür. Cerrahi tedavi ile % 90'nın üzerinde lokal kontrol sağlanabilmektedir.

Radyoterapi malign hastalıkların yanısıra daha az olarak benign tümörlerin tedavisinde ve bazı tümör dışı hastalıkların tedavisinde zaman zaman kullanılmaktadır. Burada en önemli nokta ortaya çıkacak olan radyasyonun neden olabileceği sekonder malignitelerdir.

Literatürde benign tümörlerin tedavisinde kullanılan yüzeyel parotidektomi yanısıra lokal eksizyon ve radyoterapi ile aynı lokal kontrol oranlarını elde edilebildiği bildirilmiştir. Ancak düşük oranda bir sekonder kanser gelişim riski olduğu unutulmamalıdır. Dawson ve arkadaşlarının yayınında değerlendirilen 1950-1971 arasında tedavi edilmiş toplam 311 hastada lokal eksizyon ve postoperatif radyoterapi ile lokal rekürrens oranları 10 ve 20. yıllarda sırası ile % 1.5 ve % 8'dir. En az takip süresinin 10 yıl olduğu bu çalışmada ilginç olan nokta rekürrenslerin 10. yıla kadar olanlarda hepsi benign tümörlerken 15 ve 20 yıl sonra ortaya çıkan tümörlerin daha çok malign olduğudur. Bugün için lokal eksizyon bu tümörlerin tedavisinde fazla kullanılmazken, parsiyel parotidektomi sırasında tümör rüptürü veya yayılımı olduğunda adjuvan radyoterapinin kullanılması tavsiye edilmektedir. Barton ve arkadaşlarının 187 hastalık değerlendirmesinde tam olmayan cerrahi eksizyon sonrasında yada tümör saçılımı olduğunda bazı hastalar hemen radyoterapi ile tedavi edilmiş, bazılarında ise bekle gör politikası uygulanmıştır. Hemen radyoterapi uygulanan hastalarda rekürens oranı % 1 iken, geciktirilen hastalarda bu oran % 12.5 olarak bulunmuştur. Bu nedenle bu hastaların adjuvan radyoterapi ile tedavisi önerilmektedir.

Rekürren, inoperabl veya fasyal sinir hasarı meydana gelebilecek hastalarda hızlandırılmış nötronların kullanılması önerilmektedir. Bu konudaki deneyim az olmakla birlikte lokal kontrolün % 90'ların üzerinde olduğu bildirilmektedir.

RADYOTERAPİ KOMPLİKASYONLARI

Radyoterapi komplikasyonları tedavi alanı içerisine giren normal dokularda meydana gelir. Bu dokular cild, oral mukoza, spinal kord, optik sinirler, kiazma, retina, lens, tükrük bezleri, beyin ve kulakdır. Bu organ ve yaıplarda meydana gelen yan etki-

leri akut ve geç olarak sınıflandırmak mümkündür. Akut yan etkiler tedavi sırasında ve sonrasında ilk 3 ay içerisinde meydana gelirler. Geç komplikasyonlar ise tedaviden 3 ay ile yıllar sonra meydana gelebilir. Meydana gelen yan etkiler özellikle uygulanan toplam ve fraksiyon başına dozla ilişkilidir. Ayrıca tedavi volümü ve toplam sürede yan etkileri etkiler. Cilde erken dönemde eritem, kuru ve ıslak deskuamasyondur. Geç dönemde ise cilde hipopigmentasyon, ve atrofi meydana gelebilir. Alan içerisine giren oral mukozada dozla değişen şiddette oral mukozit gelişir. Organ tolerans dozlarına dikkat edilmediği durumlarda spinal kanal ve beyinle ilgili yan etkiler geç dönemde ortaya çıkabilir. Lhermit bulgusu olarak adlandırılan ve bir çok baş boyun kanserinde ortaya çıkan geçici demiyelinizasyon özellikle radyasyon onkologlarını iyi tanıdığı ancak KBB doktorlarının fazla aşina olmadığı bir yan etkidir. Medulla spinalisin gerildiği boynun fleksiyonu, bacak bacak üstüne atma hareketlerinde aniden elektrik çarpması gibi bir his meydana gelir. Bu tamamen zararsız bir bulgu olup tedavi vermeyede gerek yoktur. Tedaviden 4-12 ay sonra ortaya çıkıp, 6-12 ay devam ettikten sonra kendiliğinden düzelir. Medulla spinalisin transverse myeliti ve beyin nekrozu ise ciddi komplikasyonlar arasında yer alır. Optik sinirler ve kiazmada radyasyonun geç yan etki olarak ortaya çıktığı yapılardır.

Özellikle parotisin rezeke edildiği durumlarda ağız kuruluğunu önlemek için karşı parotisin aldığı dozun en aza indirilmesi önem taşır. Diğer bir komplikasyon ise 6000-7000 cGy dozlarda meydana gelebilen vestibüler aparatın ışınlanması ile ortaya çıkan Menier sendromudur.

Nötron tedavisi ile fotonların karşılaştırıldığı RTOG / MRC randomize çalışmasının geç sonuçlarında foton kolunda 12 hastanın 10'unda, nötron kolunda 13 hastanın tamamında morbidite meydana geldiği rapor edilmiştir. Bu komplikasyonlardan ciddi ve daha çok olarak sınıflananlar ise foton kolunda 10 olay, nötron kolunda ise 26'dır. Aradaki fark istatistiki bulunmamıştır. Hayatı tehdit edici yan etkilere bakıldığında fotonlarla 1 hastada, nötronlarla 2 hastada meydana gelmiştir. Her iki koldada fatal komplikasyon görülmemiştir. Bu çalışma sonucu nötronlarla daha fazla komplikasyon geliştiğini ancak lokal ve bölgesel kontrol açısından sonuçlarında daha üstün olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Barton J,EN. Radiotherapy for pleomorphic adenoma of the parotid gland. Int J Radiat Oncol Biol Phys 22:925-928, 1992.
2. Batterman JJ, Breur K., Hart GAM., Van Peperzeel HA. Observations on pulmonary metastases in patients after single doses and multiple fractions of fast neutrons and cobalt-60 gamma rays Eur J Cancer 17:539-548, 1981.
3. Borthne A., Kjellevold K., Kaalhus O., Vermund H. Salivary gland malignant neoplasms: treatment and prognosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12:747-754, 1986.
4. Brown PD., Eshleman JS., Foote RL., Strome SE. An analysis of facial nevre function in irradiated and unirradiated facial nevre grafts. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48:737-743, 2000.
5. Buchholz TA, Laramore GE, Griffin TW. Fast neutron radiotherapy for recurrent pleomorphic adenomas of the parotid gland. Am J Clin Oncol (CCT) 15:441-445, 1992.
6. Catterall M., Errington RD. The implications of improved treatment of malignant salivary gland tumors by fast neutron radiotherapy Int J Radiat Oncol Biol Phys 13:1313-1318, 1987.
7. Dawson AK, Orr JA. Long term results of local excision and radiotherapy in pleomorphic adenoma of the parotid. Int J Radiat Oncol Biol Phys 11:451-455, 1985.
8. Duncan W., Orr JA., Arnott SJ., Jack WJC. Neutron therapy for malignant tumours of the salivary glands. A report of the Edinburgh experience Radiotherapy Oncology 8:97-104, 1987.
9. Fitzpatrick, PJ, Theriault C. Malignant salivary gland tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12:1743-1747, 1986.
10. Frankhenthaler RA, Luna MA, Lee SS, Ang KK, Bjers RM, Gillamondegui OM, Wolf P., Geopfert H. Prognostic variables in parotid gland cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 117:1251-1256, 1991.

11. Garden AS., El-Nagger AK., Morrison WH., Callander DL., Ang KK, Peters LJ. Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the parotid gland. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37:79-85, 1997.
12. Laramore GE., Kral JM., Griffin TW., Duncan W., Richter MP., Saroja KR., Maor MH., Davis LW. Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. Radiation Therapy Oncology Group. Medical Research Council. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27:235-240, 1993.
13. Molinari R., Guzzo M., Mattavelli F., Millani F., Salvatori P. Indications and efficacy of postoperative radiotherapy for salivary gland cancer. Johmson JT, Didolkar MS (Eds.): Head and Neck Cancer. Elsevier Pres. Amsterdam, 1993. Vol III, pp 607-617.
14. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi SP, Million RR. Management of minor salivary gland carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 35:443-454, 1996.
15. Rafla S., Malignant parotid tumors: natural history and treatment. Cancer 40:136-144, 1977.
16. Ravasz LA., Terhaard CHJ., Hordijk GJ., Radiotherapy in epithelial tumors of the parotid gland: case presentation and literature review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19:55-59, 1990.
17. Rossmann KJ. The role of radiation therapy in the treatment of parotid carcinomas.Am J Radiol 123:492-499, 1975.
18. Saroja KR, Mansell J., Hendrickson FR., Cohen L., An update on malignant salivary gland tumors treated with neutrons at Fermilab. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13:1319-1325, 1987.
19. Shidnia H., Hornback NB., Hamaker R., Limgeman R Carcinoma of major salivary glands.. Cancer 45:693-697, 1980.
20. Svensson H., Landberg T., Neutron therapy – The historical background . Acta Oncologica 33:227-234, 1994.
21. Vikram B., Strong EW., Shah JP., Spiro RH. Radiation therapy in adenoid-cystic carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10:221-223, 1984.
22. Wang CC., Goodman M. Photon irradiation of unresectable carcinomas of salivary glands.Int J Radiat Oncol Biol Phys 21:569-576, 1991.