

T.C
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**SKUAMÖZ HÜCRELİ BAŞ VE BOYUN
TÜMÖRLERİNDE
1 GÜNLÜK DOSETAKSEL, SİSPLATİN VE
5-FLUOROURASİL
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr.ALTAY İLDAN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr.YÜKSEL KÜÇÜKZEYBEK**

İZMİR 2016

BEYAN

Butez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim

Altay İLDAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sırasında verdiği destek ve katkılardan dolayı
tez danışmanım Sayın Doç.Dr.Yüksel KÜÇÜKZEYBEK' e,

Uzmanlık eğitimim sürecinde birlikte çalıştığım bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime
katkı sağlan başta Prof. Dr. Servet AKAR olmak üzere tüm hocalarıma,

Beraber çalışmaktan her zaman büyük mutluluk duyduğum başta asistan
arkadaşlarım olmak üzere, hemşire ve sağlık emekçilerine,

Tüm eğitim hayatım boyunca ve özellikle zorlu uzmanlık eğitimim sırasında destek
ve yardımlarını esirgemeyen canım aileme ve eşime.TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	V
KISALTMALAR DİZİNİ	VI
1-GİRİŞ	8
2-GENEL BİLGİLER	10
2.1. Skuamöz Hücreli Baş Ve Boyun Kanserleri	10
2.1.1. Epidemiyoloji	10
2.1.2. Risk Faktörleri ve etiyoloji	11
2.1.3. Klinik	15
2.1.4. Başlangıç değerlendirmesi	17
2.1.5. Baş ve Boyun Kanserlerinin Evrelemesi	23
2.1.6. Tedavi	36
2.2. Kanser ve İnflamasyon	45
3-GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. Tedavi Planı	46
3.2. Yanıt Değerlendirmesi	46
3.3. Sağkalım Değerlendirilmesi	46
3.4. Toksite	47
3.5. İstatiksel Analiz	47
4-SONUÇLAR	48
5-TARTIŞMA	58
ÖZET	63
SUMMARY	65
KAYNAKLAR	67

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1** :Oral kavite kanserlerinde AJCC 2012 evrelemesi
- Tablo 2** :Nazofarenks, orofarenks ve hipofarenks kanserlerinde AJCC 2012 evrelemesi
- Tablo 3** :Larenks kanseri AJCC 2012 evrelemesi
- Tablo 4** :Nazal kavite ve paranazal sinüs kanseri AJCC evrelemesi
- Tablo 5** :Major Tükürük bezi AJCC evrelemesi
- Tablo 6** :Hastaların genel özellikleri
- Tablo 7** :Önceki Tedavi Tipi
- Tablo 8** :Önceki Kemoterapi
- Tablo 9** :DCF siklus sayısı
- Tablo 10** :Yanıt oranları
- Tablo 11** :Toksite
- Tablo 12** :Hastaların ortalama sağkalım verileri
- Tablo 13** :Hastaların genel sağkalımı üzerine NLR etkisi
- Tablo 14** :Hastaların ortalama progresyonsuz sağ kalım verileri
- Tablo 15** :Hastaların ortalama progresyonsuz sağ kalımı üzerine NLR etkisi
- Tablo 16** : Nazofarenks kanserleri dışarıda bırakıldığında ortalama sağkalım verileri

RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1** :Hastaların genel sağkalım eğrisi
- Resim 2** :Tüm hastaların NLR'ye göre genel sağ kalım eğrisi
- Resim 3** :Hastaların progresyonsuz sağ kalım eğrisi
- Resim 4** :Hastaların NLR' ye göre progresyonsuz sağ kalım eğrisi
- Resim 5** :Nazofarenks kanseri dışarıda bırakıldığında genel sağ kalım eğrisi



KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DCF	:Doksetaksel, Sisplatin, 5-Fluorouracil
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Stimulan Faktör
GSK	:Genel Sağ Kalım
HSK	:Hastalıksız Sağ Kalım
KT	:Kemoterapi
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
NLR	:Nötrofil/Lenfosit Oranı
PET/BT	:Pozitron Emisyon Tomografisi
PSK	:Progresyonsuz Sağ Kalım
RT	: Radyoterapi
SHBBK	:Skvamöz Hücreli Baş ve Boyun Tümörü
USG	:Ultrasonografi

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Skvamöz hücreli baş ve boyun kanserleri(SHBBK); nazofarenks kanserleri,oral kavite kanserleri, orofarenks kanserleri, hipofarenks kanserleri, larenks kanserleri, nazal kavite ve paranasal sinüs kanserleri ile tükürük bezi kanserlerinden oluşmaktadır.Baş ve boyun kanserlerinin %90' ı mukozadan köken almakta ve en sık skuamöz hücreli karsinom (skuamöz hücreli karsinom, SCC) histolojik tipi görülmektedir (1).

Skvamöz hücreli baş ve boyun kanserleri tüm dünyada yıllık insidansı 500,000 yeni vakadır (2,3).

Skvamöz hücreli baş ve boyun kanserli hastaların çoğu(%60) evre III veIV hastalardan oluşmaktadır (4). Tanı anında uzak metastaz sıklığı %10 düzeyinde olup, olguların %7'sinde ikinci primer maligniteye rastlanmaktadır (5, 6).

Skvamöz hücreli baş ve boyun kanseri yönetimi komplekstir ve medikal onkolog, radyasyon onkoloğu, baş ve boyun cerrahi, radyoloji hekimi, konuşma terapisti, psikolog, plastik ve rekonstruktif cerrahi ve diş hekimini içeren uzman bir ekip gerektirir (7).

Yaklaşık 30 yıldır kemoterapinin baş ve boyun kanserleri üzerine olan etkisini araştıran çalışmalar yapılmaktadır. Çalışmalar kemoterapinin tedavi yanıtını artırdığını, organ fonksiyonlarını koruma üzerine faydalı etkileri olduğunu göstermiştir. Bu faydalı etkilere karşı hangi kemoterapi rejiminin baş ve boyun kanserlerinde en iyi olduğu konusunda kesin ve net bir fikir yoktur. Üzerinde sık araştırma yapılan, sık kullanılan rejimlerden biri de dosetaksiel, sisplatin,5-fluorouracil kombinasyonudur. Litaratürde bu rejimin 3 günlük ve 4 günlük devamlı infüzyon şeklinde uygulama şekilleri araştırılmış olmasına rağmen 1 günlük tedavi rejimi ile ilgili yeterli veri yoktur. Biz de çalışmamızda toksite profili ve uygulama zorluğu nedeniyle 3 ya da 4 günlük rejimleri kateter problemleri ve hasta ile ilgili nedenlerden dolayı alamayacak olan hastalarda 1 günlük dosetaksiel, sisplatin, 5-fluorouracil tedavisinin etkinliğini,toksitesini araştırmayı amaçladık.

Ek olarak çalışmamızda giderek artan oranda kanıtın (8,9,10,11)gösterdiği üzere sistemik inflamatuvar yanıtın kanser gelişimi ve ilerlemesindeki rolü ve artmış inflamasyonun tedaviye yanıtı kötü anlamda etkilemesi nedeniyle (12) sistemik inflamatuvar yanıtı göstermede kolay elde edilebilir veson zamanlarda popüler bir araştırma konusu olan NLR' nin skuamöz hücreli baş ve boyun kanserlerinde hem prognostik önemini hem de toksite belirteci olup olamayacağını araştırmayı planladık. Birçok çalışma yüksek NLR değerinin çeşitli kanserlerde prognostik faktör olduğunu göstermiştir(13, 14,15,16,17,18).



2-GENEL BİLGİLER

2.1 Skuamöz Hücreli Baş Ve Boyun Kanseri

2.1.1 Epidemiyoloji

Skuamöz hücreli baş ve boyun kanseri(SHBBK) anatomik yerleşime göre tiplendirilmiştir. Bunlar başlıca; nazofarenks kanserleri, oral kavite kanserleri, orofarenks kanserleri, hipofarenks kanserleri, larenks kanserleri, nazal kavite ve paranasal sinüs kanserleri ile tükürük bezi kanserleridir. Hastaların % 90'ında histolojik tip olarak skuamöz hücreli kanser(SHK) görülmektedir(1). Her yıl dünya genelinde 500,000 SHBBK görülmektedir(2, 3).

Baş ve boyun kanserleri Amerika Birleşik Devletleri' nde kanserlerin %3 nü oluşturur, yaklaşık olarak yıllık 62,000 vaka görülür ve 13,000'i hastalık nedeniyle kaybedilir(19).2012 yılında Avrupa'da yapılan bir araştırmada yıllık olarak 250,000 vaka görüldüğü bunun tüm kanserler içindeki yerinin %4 olduğu ve hastalığa bağlı 63,500 vakanın kaybedildiği saptanmıştır(20).Ülkemizde 2005 yılındaki Sağlık Bakanlığı kayıtlarına göre larenks kanserleri %5,6'lık oranla 4. en sık görülen kanser türüdür(21).

Erkek kadın oranı 2:1 ila 4:1 arasındadır. Vakaların yaklaşık olarak %27 sini kadınlar oluşturmaktadır (19).Genç yaşlarda ortaya çıkan tükürük bezi ve nazofarengeal kanser hariç tutulursa vakaların ortalamatamı alma yaşı 40' tır.

2.1.2. Risk Faktörleri ve etiyoloji

Skvamöz hücreli baş ve boyun kanserinde major risk faktörleri; sigara içimi,alkol tüketimi, human papilloma virus (HPV) enfeksiyonu (özellikle orofarenks kanseri etiyolojisinde) ve Epstein Barr virüs(EBV) (özellikle Asya’da nazofarenks kanseri etiyolojisinde) enfeksiyonudur (22).

Sigara kullanımı

Tütün ürünleri kullanımı (sigara, puro,pipo) baş ve boyun kanseri gelişiminde önemli bir risk faktörüdür(23). Ağır sigara içicileri içmeyenlere göre 5 ila 25 kez daha fazla risk altındır(23-25). Bu doz ilişkili alaka iki çalışma ile saptanmıştır bunlardan ilkinde baş ve boyun kanseri olan 605 vaka 756 kontrol ile karşılaştırılmıştır (26).Sigara kullananlarda rölatif risk (RR) 6.5 bulunmuş. Rölatif risk (RR) sigara içim süresiyle doğru orantılı artmış ve sigaranın terk edilmesi ile kademeli olarak azalmış.20 yıldan daha fazla süre sigara kullanmayanlarda risk saptanmamış. İkinci vaka kontrol çalışmasında günde bir paketten fazla sigara içenlerde 13 kat artmış baş ve boyun kanseri riski saptanmıştır (27). Sigara başlama yaşı (18 yaş altı) ve süresi (35 yıldan fazla) yüksek risk faktörü olarak bulunmuş. Sigarayı bırakmanın Rölatif riskte (RR) anlamlı düşüşle beraberliği gözlemiştir.

Diğer şekillerde tütüne maruz kalma da baş ve boyun kanserinde artmış riskle beraberdir. Hem pipo hem de puro içimi artmış baş ve boyun kanseri insidansına neden olur (23). Dumansız tütün(ciğnemek, enfiye) kullanımı ile oral kavite kanseri ve farenks kanseri arasında etiyolojik ilişki saptanmıştır (28-31).

Pasif sigara içiciliği baş ve boyun kanser gelişiminde katkı sağlayıcı faktör olarak değerlendirilebilir. İş yeri ve evde sigara dumanına maruz kalan, sigara ve alkol kullanımı olmayan 59 hastanın, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir değerlendirilmede pasif içicilikte anlamlı yüksek risk saptanmıştır (32).Bu vakaların çoğunluğunu dil kanseri olan kadınlardan oluştuğu belirlenmiştir.

Eldeki verilere göre esrar kullanımı ile baş ve boyun kanseri arasındaki ilişki çelişkilidir(33-36).

Alkol kullanımı

Alkol tüketimi üst aerodigestif kanalda kanser gelişimi için bağımsız risk faktörü olmasına rağmen çoğu zaman alkol ve sigaranın etkilerini ayırmak zordur (24,37-39). Baş ve boyun kanseri gelişiminde alkolün etkisi doza bağımlıdır. Bir çalışmada günde 50gr alkol alanlar ile günde 10 gramdan az alkol alanlar karşılaştırmıştır (39). 50 gr /g alkol alanlarda riskin 5-6 kat arttığı gözlenmiştir. Sigara ve alkolün birlikte kullanıldıklarında sinerjistik etki gösterdikleri saptanmıştır.(24). Alkol alımı ve genetik duyarlılık arasında baş ve boyun kanseri gelişimi açısından bir etkileşim olabileceği belirtilmiş. Bu etkileşimden alkol dehidrogenaz (ADH) ve aldehit dehidrogenaz (ALDH) polimorfizmi sorumlu gösterilmiştir (40).Baş boyun kanserli hastalar ikinci bir primer tümör gelişimi için artmış riske sahiptir. Bu ikinci primer tümör baş boyun bölgesinde ya da başka bir odakta (özefagus, akciğer gibi) ortaya çıkabilir(41).İkinci primer tümör açısından artmış risk alkol ve tütün kullanımına bağlanmıştır (42)

Viral enfeksiyonlar

EBV,HPV, HIV(İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü), Herpes simplex virus (HSV) gibi çeşitli viral enfeksiyonlar baş ve boyun kanseri gelişimi ile ilişkili olabilir

Nazofarenks kanseri çoğu toplumda son derece nadir görülen bir kanser çeşidi olmakla birlikte Güney Çin' de en sık görülen kanserlerdendir. Kanıtların büyük bir kısmı nazofarenks kanseri etiolojisinde primer etiolojik faktörün EBV olduğunu destekler. Birkaç araştırmacı EBV yi oral skuamöz hücreli kanser gelişiminde etiolojik ajan olarak suçlamıştır(43,44).Diğerleri bu görüşü çürütmüşlerdir(45, 46)

Human papilloma virüs(sıklıkla HPV16) özellikle orofarenks kanseri başta olmak üzere baş boyun kanseri gelişiminde rol oynar (47,48). HPV pozitif baş ve boyun kanseri olan hastalar; genç, birden fazla seks partneri(özellikle oral-genital seks) geçmişleri olan, alkol ve tütün kullanım öyküleri kuvvetli olmayan ve diğer diğer baş ve boyun kanserli hastalarla karşılaştırıldıklarında daha iyi bir prognoza sahip hastalardır(49-51).

Herpes simplex virüs ile HPV ve EBV'ye göre oral kanser gelişimi arasında daha az ilişki bulunmuştur. Serolojik çalışmalarda baş ve boyun kanseri olan hastalar kontrol grupları ile karşılaştırıldıklarında yüksek oranda HSV tip 1 IgM antikoruna sahiptir (52,53).

Mesleki ve çevresel toksinler

Birçok mesleki ve çevresel toksin baş ve boyun kanserinde risk faktörü olarak suçlanmıştır. Bunlar kuru temizlemede kullanılan perkloretilen(54), asbestoz, polisiklik aromatik hidrokarbonlar(55), taksit işçileri ve ahşap işçileri(56), inşaat işçileri (57), formaldehit ve nikeldir(54,58).

Betel fındığı

Asya'da yaygın olan betel fındığı çiğnemek baş ve boyun kanseri gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür(59).

Radyasyon

Baş ve boyun bölgesinin radyasyona maruz kalması tiroid kanseri, tükürük bezi kanseri sarkom ve skuamöz hücreli kanser sıklığını artırmıştır(60-65).

İmmün yetmezlik

HIV enfeksiyonu sırasında ya da solid organ transplantasyonunda görülen immünyetmezliğin baş ve boyun bölgesi kanserlerinin insidansında artışa sebep olduğu bulunmuştur (66-68).

Genetik faktörler

Birçok genetik faktör baş ve boyun kanseri gelişiminde risk artışı yapar ve bu faktörler bilenen risk faktörleri ile etkileşime girebilir (69). Fankoni anemisinin

myelodisplastik sendrom ve akut lösemi gelişiminde olduğu gibi baş ve boyun skuamoz hücreli kanser gelişiminde de risk faktörü olduğu bulunmuştur(70-72).

Baş ve boyun kanseri gelişmiş fankoni anemili hastaların tedavisi, bu hastalarda görülen artmış radyoterapi yan etkileri nedeniyle komplikedir(72).

Plummer-Vinson sendromu (disfaji, glossit,demir eksikliği anemisi triadı) İskandinav ülkelerinde kadınlarda post krikoid hipofarenks kanseri gelişiminde rol oynadığı gözlemlenmiştir. Bu risk iyi bir diet, demir ve vitamin replasmanı ile azaltılmıştır (73).Kronik irritasyona sebep olan gastrik reflünün farenks kanseri gelişiminde rol oyanabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (74).

2.1.3. Klinik

Klinik bulgular baş boyun kanserinin primer yerleşim yerine ve çeşitli risk faktörlerine maruz kalmaya göre değişir.

Nazofarenks kanserleri

Hastaların en sık (yaklaşık %90'ında) başvuru nedeni bölgesel lenf nodu metastazına bağlı görülen boyunda kitledir. Diğer başvuru semptomları duyma kaybı (ciddi otitis media nedeniyle) , tinnitus, nazal tıkanıklık ve ağrı (bitişik anatomik yapılara doğru büyümeye bağlı) ile II. ve VI. kafa çifti tutulumuna bağlı kayıplardır.

Oral kavite kanserleri

Hastalar ağızda yara, iyileşmeyen ülser, diş kaybı, disfaji, odinofaji, kilo kaybı, kanama ile başvururlar. Primer dil lezyonu olan %66' dan fazla hastada T evresine ve invazyon derinliğine bağlı olarak sevikal lenf nodu tutulumu vardır. Fakat lenf nodu tutulum oranı sert damak kanserinde düşüktür. Dil kanseri infiltratif ve/veya eksofitik lezyon olarak gelişebilir. Başvuru semptomu sıklıkla dizartri olmadan görülen ağrıdır. Dizartri derin invazyon ve ileri tümör evrelerinde görülür. Dil kanserlerinde uzun süreli lökoplaki ve eritroplaki öyküsü olabilir. Dudak kanseri genellikle kanama veya ağrıya bulgu veren alt dudakta görülen eksofitik ya da ülseratif lezyon olarak çıkar.

Orofarenks kanserleri

Disfaji, ağrı (odinofaji,otalji), obstruktif uyku apnesi, horlama, kanama ya da boyunda kitle olarak bulgu verir. HPV pozitif orofarenks kanserleri hastalar sıklıkla boyunda kistik kitle ile başvururlar. Bu kistik boyun kitlesi sıklıkla brankial yarık kist karsinomu ile karışır. Gerçekte brankial kleft kist karsinomu son derece nadir görülür (75). Boyunda kistik kitle ile başvuran erişkin hastalarda HPV ilişkili metastatik kistik skuamöz hücreli karsinom kuvvetle göz önünde bulundurulmalı ve dışlanmalıdır.

Hipofarenks kanserleri

Hastalar uzun süre asemptomatik kalırlar ve tanı anında sıklıkla ileri evre hastalığa sahiptirler. Disfaji, odinofaji, otalji, kilo kaybı hemoptizi, dispne ve boyunda kitle sık başvuru semptomlarıdır.

Larenks kanserleri

Semptomlar tümörün yerleşim yerine bağlıdır. Glottik kanserlerde persiste eden ses kısıklığı ilk şikayet olabilir. Daha sonraki semptomlar disfaji, otolji, kronik öksürük, hemoptizi ve stridorudur. Supraglottik kanserler sıklıkla geç tanı alırlar ve hava yolu tıkanıklığı ya da palpabl metastatik lenf nodu ile başvururlar. Subglottik tümörler daha az sıklıkta görülürler, tipik başvuru semptomları stridor ve dispnedir.

Paranasal sinüs kanserleri

Başvuru semptomu epistaksis ve tek taraflı nazal tıkanıklıktır. Fasiyal ağrı ve/veya baş ağrısı ileri evrelerde görülür ve tümörün sinürlere ya da periosta yaptığı basıya ya da invazyona bağlıdır.

2.1.4 Başlangıç değerlendirmesi

Primer tümörün başlangıç değerlendirmesi tam bir öykü alımı ile birlikte inspeksiyon, palpasyon, indirekt lamba muayenesi ya da direk flexible laringoskopiye içermelidir. Fizik muayene nazal kavite ve oral kavitenin inspeksiyonu ve/veya palpasyonunu içermelidir. Mukoz membranlar, ağız tabanı, dilin 2/3 ön kısmını tonsiller fossalarile dil kökü (en iyi ayna muayenesi ya da flexible laringoskopide görülür) damak, yanak, gingival mukoza ve posterior farengeal duvarlar incelenmelidir. Dış kulak yolu muayenesi ve anterior rinoskopi yapılmaz. Laringeal lezyonu olmayan ancak yoğun bir alkol ya da sigara içme öyküsü olan hastalarda flexible laringoskopi yaygın potansiyel diğer lezyonları göstermek ve vokal kord hareketliliği belgelemek için yapılmalıdır.

Tüm yeni tanı almış baş boyun kanseri hastalarında uygun görüntüleme yöntemleri ile metastaz taraması özellikle lenf nodu yayılımına dikkat edilerek yapılmalıdır. Karsinoma in situ ya da ciddi displazisi olan kuvvetli sigara içiciliği, alkol kullanımı ve kanser açısından pozitif aile hikayesi olanlarda daha kapsamlı metastaz taraması ve ikinci primer tümör açısından araştırılma faydalı olabilir. Ağız dışındaki lezyonların gözlemlenmesinde tercih edilecek yöntem ayna muayenesi ve/veya fleksibil fiberoptik endoskopi ile nazofarenks, orofarenks, hipofarenks ve larinks mukozasının incelenmesi mukozal düzensizliklere ek olarak vokal kord hareketliliği, kanama, sekresyonların göllenmesi ve asimetri dikkati bir şekilde değerlendirilmelidir. Paratiroid bezler ve boyununun nodal drenaj alanları dikkatli şekilde palpe edilmelidir.

Anestezi altında yapılacak muayene tümör yayılımını değerlendirmek, ikinci senkron primer tümörü saptamak ve tanı amaçlı doku elde etmek açısından önemlidir. Bu inceleme özellikle laringeal ve hipofrangeal malignitlerde faydalıdır. Semptom yönlendirmeli panendoskopi (laringoskopi, bronkoskopi ve özefagoskopi) üst aerodigestif kanalda ikinci primer tümör sıklığını %2.4-%4.5 oranında saptamıştır (76,77). Diğer yazarlar panendoskopi taramasının sadece sigara öyküsü olan veya içmeye devam edenlerde faydalı olduğunu gözlemlemişlerdir (78). İkinci primer

tümörleri saptamak açısından Pozitron emisyon tomografisinin (PET/BT) panendoskopiyi tamamlayacağı veya yerini alacağı yönünde kanıtlar mevcuttur (79). Buna rağmen bazı çalışmalarda hala yanlış negatiflik riski anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (bir çalışmada 589 hastadan 9' unda).

Baş ve boyun kanserlerinde en sık metastaz yerleri akciğer, karaciğer ve kemik iken en sık ikinci primer tümör kaynağı baş ve boyun, sonrasında akciğer ve özefagusdur. İdeal olarak anatomide bozukluklara yol açmamak ve PET/BT taramada yanlış pozitif sonuçlara sebep olmamak için görüntüleme çalışmaları biyopsiden önce yapılmamalıdır.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)

Hastada açıkça görülen primer mukozalüst aerodigestif lezyon olmadığı sürece boyunda kitle (metastatik servikal lenf nodu) ile başvuran hastalarda tanı amaçlı sıklıkla kullanılan başlangıç inceleme aracı ince iğne aspirasyon biyopsisidir. Bu teknik yüksek sensitif ve spesifiktir ve diagnostik doğruluk oranı %89 ila 98' dir(80-82). Tanısal olmayan aspirasyon vakalarının %5 ila 16' sında görülür ve sıklıkla HPV ilişkili orofarengeal kanserde görülen kistik boyun kitleleri kaynaklıdır. Şüpheli boyun kitlesinde ilk yapılan İİAB negatif ise eksizyonel biyopsi yapılmadan önce İİAB tekrarlanabilir. Eğer boyun lenf nodlarının klinik ve görüntüleme yöntemleri ile yapılan değerlendirilmesi şüpheli ise ve pozitif-negatif bulgular tedavi yaklaşımını değiştirecek ise (radyoterapi alanı ya da dozu, ya da sadece radyoterapi yerine kemoradyoterapi birlikte kullanımı gibi) şüpheli lenf nodunun ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirilmesi uygun yaklaşımdır.

Birkaç çalışmada ultrason(USG)+ultrason klavuzluğunda ince iğne aspirasyon biyopsisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ile karşılaştırılmış. Ve sonuçlar genel doğruluk açısından karşılaştırılabilir bulunmuş(83,84) iken diğer çalışmalarda İİAB ile daha iyi sonuçlar elde edilmiş (85,86). 86 hastanın incelendiği bir çalışmada klinik olarak node negatif (N0) hastalarda, ultrason ve ultrason eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinde 5 hastada malignite saptanmış ve bu şekilde malignite saptanan

hastaların bilgisayarlı tomografide malignite açısından radyolojik kriterleri tam olarak karşılanmadığı görülmüş (87). Tam tersine BT’ de büyümüş saptanan çok sayıda lenf nodundan yapılan biyopsi sitolojik olarak negatif bulunmuş (bu olgular potansiyel yanlış pozitifliği temsil etmekte). PET/BT’de servikal lenf nodu incelemesinde faydalı olabilir.

Görüntüleme çalışmaları

Ultrason (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) pozitron emisyon tomografi ve entegre bilgisayarlı tomografi(PET/BT) lokal infiltrasyon derecesini, bölgesel lenf nodu tutulumunu, uzak metastazları ve ikinci primer tümörleri değerlendirmede önemlidirler.

Ultrason iyonize radyasyon içermemesi düşük maliyetli olması, solit ve kistik ayrımını yapmada yüksek başarısı, lenf nodu saptamada BT ile kıyaslanabilir değerine karşılık reaktif lenf nodları ile metastatik lenf nodları ayrımını yapmada başarılı değildir(88).

Bilgisayarlı tomografi-MRG ile karşılaştırıldığında mükemmel uzaysal çözünürlük sunar ve hızlıdır. Böylece hareket artefaktlarını engeller ve ayrıca MRG’ ye göre kemik destrüksiyonlarını göstermede daha iyidir.BT doku kalınlaşması ile doku yıkımını ödemden ayırmada ve kıkırdak invazyonlarının net olarak saptanmasında başarısız olabilmektedir (89). Modern multidedektör BT teknoloji 1 mm kalınlıkta kesitlerle taramalar yapılmasını sağlar. Genel olarak kesit kalınlığının 3 mm olması optimaldir fakat 5 mm den fazla kesit kalınlığı ile yapılan incelemeler yeterli uzaysal çözünürlük sunmamaktadır.Kontrastlı BT oral kavite kanserlerinde tümörün derin dil kaslarını infiltre edip etmediğini saptamada ve mandibulanının olaya katılıp kalmadığını belirlemede başarılı bir yöntemdir.Diğer baş ve boyun kanserlerinde BT fizik muayene ile saptanamayan derin lokal invazyon yada komşu yapılara olan infiltrasyonu saptamada kullanılabilir.BTpreepiglottik alanın invazyonu, larengeal kıkırdak, paraglottik alan ile subglottik yayılım ile retrofarengeal ve üst mediastenel paratrakeal lenf nodlarının değerlendirilmesi

açısından da bilgiler verir.Kıkırdak invazyonunu kemikleşmemiş kıkırdaktan ayırt etmek geleneksel BT için zor bir görevdir. Yeni teknoloji dual enerji ve multispectral BT geleneksel BT ile karşılaştırıldığında kartilaj invazyonu açısından gelişmiş doğruluk oranına sahiptir (90).Dual enerji ve multispectral BT artmış doku karakterizasyon avantajı nedeniyle tümör yayılımı ve evrelemesinde kullanılabilir (91) .BT ve MRG görüntüleme boyun lenf nodu evrelemesinde klinik muayeneyi tamamamlayıcıdır. Bölgesel lenf nodlarının sadece boyut kriterlerine göre değerlendirilmesi sık yanlış pozitif ve yanlış negatif değerlendirmeye sebep olur. BT aynı zamanda tümörün ekstrakapsüler yayılımının saptanmasında yüksek oranda sensitif ve spesifiktir. Patolojik lenf nodları genellikle aksiyel ölçümde 10-11 mm üzerinde olmaları ve santral nekroziçermeleri ile tanınırlar(92,93) Lenf nodunun nasılölcüleceği tartışmalı olup sensitivite ve spesifite arasındaki dengeye göre değişir. Genel olarak minimal aksiyel uzunluğu bazalan ölçümlerdoğru ve etkilidir(94,95), ve muhtemelen en fazla tekrarlanabilir (96).Patolojik lenf nodunu destekleyen diğer özellikler yuvarlak şekilli olması, normal yağlı hilum kaybı ve artmış ya da heterojen kontrast dağılımıdır. Baş ve boyun kanserli hastaların fizik muayeneye karşı BT ile takip edildiği bir çalışmada BT tarama fizik muayeneye üstün bulunmuş (97).BT fizik muayene üstün olmasına rağmen, tanılamada boyut kriterlerinin ve merkezi santral nekroz varlığının kullanılmasının, sınırda büyük lenf nodlarında, nekrotik olmayan lenf düğümlerinde veya lenf düğümlerinin radyolojik tanımlı marj içinde sınırlı ekstrakapsüler yayılımı olması durumunda sınırlamaları vardır. Bu durumlarda reaktif ve normal lenf nodları arasında ayırım yapılamamaktadır (92).Baş ve boyun tümörlerinde mikroskobik ve gizli nodal adenopati alışılmadık bir durum olmadığından bu konu önemlidir.

Manyetik rezonansgörüntüleme-bilgisayarlı tomografi ile karşılaştırıldığında yumuşak doku değerlendirilmesinde üstün (99)ve sıklıkla BT' yi tamamlamayıcıbilgiler vermektedir. Örneğin MRG dil tümörlerinde daha doğru tanı sağlar ve superfisiyel lezyonlarda daha sensitiftir.MRG aynı zamanda BT' ye göre mukus içeren tümörleri tanımada daha seçici ve kemik iliği invazyonunu saptamada daha üstündür (100). Bu nedenle MRG kıkırdak invazyonunun değerlendirilmesinde BT' ye göre daha faydalı olabilir. Diğer yandan BT tarama kemik korteks invazyonunu saptamada MRG' ye göre daha iyidir. Dual enerji ve multispectral BT'

nin kullanıma girmesi ile MRG' nin kıkırdak değerlendirmesindeki üstünlüğü azalmıştır (90,101),Buna rağmen MRG ve dual enerji BT' yi direk karşılaştıran çalışmalar mevcut değildir. MRG–BT' ye göre perinöral yayılımı incelemede, kafa tabanı invazyonunu saptamada, baş ve boyun kanserinin intrakraniyal uzanımını göstermede üstündür. MRG aynı zamanda dil kökü ve parotis bezini değerlendirmede de BT' ye göre yararlı bilgiler sağlar. Baş boyun kanseri görüntülenmesinde en önemli görüntüleme dizisi kontrastsız T1 ağırlıklı görüntüler, kontrastlı yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntüler ve yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntülerdir. Aksiyel ve koronal planda alınan görüntüler en değerli olanlardır. Kesit alanının 5 mm' den büyük olması önerilmiyor. Kafa tabanı incelenmesi ve perinörol yayılım gibi bazı uygulamalar daha ince kesitler gerektirebilir.

PET/BT görüntüleme ile hem metabolik hem de fonksiyonel bilgi elde edilir. PET görüntülemeler anatomik lokalizasyon ve uzaysal çözünürlükte yetersiz olduğundan anatomik lokalizasyon yapabilmek amacıyla bilgisayarlı tomografi ile birleştirilerek kullanılır. PET /BT baş ve boyun primer tümörlerinin saptanmasında en az BT ve MRG kadar başarılıdır (102-105). Önemli bir nokta PET/BT bölgesel lenf nodlarının saptanmasında, uzak metastazların saptanmasında ve ikinci primer tümörlerin saptanmasında hem BT hem de MRG' ye üstündür(106-108).

Uzak metastaz değerlendirilmesi

Yeni tanı veya rekürren hastalığı olan baş ve boyun kanserili hastaların uzak metastaz taraması başvuru değerlendirmesinin önemli bir komponentidir. Raporlar uzak metastaz insidansını bölgesel kontrole, nodal tutulumu,primer anatomik yerleşime, histolojik evreye ve T evrelemesine göre değişmekle birlikte %2-26 arasında bildirmiştir (109-112).

Tanı anında uzak metastas genellikle asemptomatiktir. En sık tutulum akciğer daha sonra karaciğer ve kemiktir. Göğüs x-ray tarama, serum alkale fosfat,ve karaciğer fonksiyon testleri uzak metastazı saptamada sensitif değildir (113-115).

Son zamanlara kadar baş ve boyun kanserli hastalarda uzak metastaz taramasında BT görüntüleme %4 ila %19 rasında maling bulgu saptamasıyla en sesisitif tanı yöntemiydi(115-121). Günümüzde PET/BT tarama uzak metastazları ve senkron ikinci primer tümörleri saptamada diğer testlerin yerini almıştır(122-128). Buna rağmen yanlış pozitif bulgular yaygındır.

PET/BT derin lezyonları değerlendirmede üstün iken panendoskopi küçük ve superfisiyel ikinci primer mukozal lezyonları tamamlamada yüksek doğruluğa sahiptir. Bu nedenlerle pet/ct ve direk mukozal bakı baş boyun kanseri değerlendirmesinde önemli bir tamamlayıcı rol yonar.



2.1.5. Baş ve Boyun Kanserlerinin Evrelemesi

Tablo 1. Oral kavite kanserlerinde AJCC 2012 evrelemesi

Primer Tumor (T)	
TX	Primer tumor değerlendirilemiyor
T0	Primer tumore ait herhangi bir bulgu yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	En büyük boyutu 2 cm veya daha küçük tumor
T2	En büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak 4 cm'den küçük tumor
T3	En büyük boyutu 4 cm'den büyük tumor
T4a	Orta düzeyde lokal ileri hastalık* (Dudak) Tumor kortikal kemik, inferior alveolar sinir, ağız tabanı ve çene veya burun derisine invaze (Oral Kavite) tumor sadece çevre dokulara (kortikal kemik [mandibula veya maksilla], derin [ekstrinsik] ve dil kaslarına [genioglossus, hyoglossus, palatoglossus ve styloglossus], maksiller sinüs ve yüz derisine) invaze
T4b	Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık Tumor mastikatör boşluk, pterigoid düzlemlere veya kafa tabanına invaze ve/veya internal karotit arteri sarmış

*Not: Sadece kemiğin/dişin gingival bir primer tarafından yüzeysel erozyonu T4 şeklinde sınıflamak için yeterli değildir.

Tablo 1. Oral kavite kanserlerinde AJCC 2012 evrelemesi

Bölgesel Lenf Nodları (N)

NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı tarafta en büyük boyutu ≤3 cm olan tek lenf nodu metastazı
N2	Aynı tarafta en büyük boyutu >3 cm ancak ≤6 cm tek lenf nodu metastazı veya aynı tarafta en büyük boyutu ≤6 cm tek lenf nodu metastazı veya iki taraflı ya da karşı tarafta en büyük boyutu ≤6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı
N2a	Aynı tarafta en büyük boyutu >3 cm ancak ≤6cm tek lenf nodu metastazı
N2b	Aynı tarafta en büyük boyutu ≤6 cm tek lenf nodu metastazı
N2c	İki taraflı ya da karşı tarafta en büyük boyutu ≤6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı
N3	En büyük boyutu >6 cm olan lenf nodu metastaz(lar)ı

Uzak Metastaz (M)

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

ANATOMİK EVRE /PROGNOSTİK GRUPLAR

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stage IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Stage IVB	Herhangi T	N3	M0
	T4b	Herhangi N	M0
Stage IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo 2. Nazofarenks, orofarenks ve hipofarenks kanserlerinde AJCC 2012 evrelemesi

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait herhangi bir bulgu yok
Tis	Karsinoma in situ
Nazofarenks	
T1	Nazofarenkse sınırlı veya parafarenjeal uzanımı olmadan orofarenks ve/veya nazal kaviteye uzanan tümör*
T2	Parafarenjeal uzanımlı tümör*
T3	Kafatabanının kemik yapılarını ve/veya paranasal sinüsleri tutan tümör
T4	İntrakraniyal uzanımı olan ve/veya kraniyal sinir, hipofarenks, orbita tutulumu olan veya infratemporal/mastikatör boşluğa uzanımı olan tümör

*Not: Parafarenjeal uzanım tümörün posterolateral infiltrasyonunu göstermektedir.

Orofarenks	
T1	En büyük boyutu 2 cm veya daha küçük tümör
T2	En büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak 4 cm'den küçük tümör
T3	En büyük boyutu 4 cm'den büyük ya da epiglotun lingual yüzeyine uzanımı olan tümör
T4a	Orta düzeyde lokal ileri hastalık Tümör larenks, dilin ekstrinsik kasları, mediyal pterigoid, sert damak ve mandibulaya invaze*
T4b	Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık Tümör lateral pterigoid kas, pterigoid düzlem, lateral nazofarenks veya kafa tabanına invaze ya da karotid arteri sarmış

*Not: Dil kökü ve vallekulanın primer tümörü tarafından epiglotun lingual yüzeyine mukozal uzanım larenks invazyonu olarak kabul edilmez.

Tablo 2. Nazofarenks, orofarenks ve hipofarenks kanserlerinde AJCC 2012 evrelemesi

Hipofarenks	
T1	Hipofarenksin bir alt bölgesine sınırlı ve/veya en büyük boyutu 2 cm veya daha küçük tümör
T2	Hipofarenksin birden fazla alt bölgesine veya çevre dokuya invaze ya da hemilarenks fiksasyonu olmadan en büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak 4 cm'den küçük tümör
T3	En büyük boyutu 4 cm'den büyük veya hemilarenks fiksasyonu olan veya özofagusu uzanımı olan tümör
T4a	Orta düzeyde lokal ileri hastalık Tümör tiroid/krikoid kartilaj, hiyoid kemik, tiroid bez veya yumuşak dokunun santral bölümüne invaze*
T4b	Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık Tümör prevertebral fasyaya invaze veya karotid arteri sarmış veya mediastinal yapıları tutmuş

*Not: Yumuşak dokunun santral bölümü prelarenjeal strap kasları ve subkütan yağı içermektedir.

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Nazofarenks

Nazofarenks kanserlerinin –özellikle indifferansiye olmayan tipinin- bölgesel lenf noduna yayılım şekli ve prognoz üzerindeki etkisi diğer mukozal baş boyun kanserlerinden farklıdır. Bu durum farklı bir N sınıflamasının kullanılmasına neden olmaktadır.

NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı tarafta supraklaviküler bölgenin üstünde en büyük boyutu ≤ 6 cm servikal lenf nodları ve/veya tek taraflı/bilateral ≤ 6 cm retrofarenjeal lenf nodları*
N2	Bilateral supraklaviküler bölgenin üstünde en büyük boyutu ≤ 6 cm servikal lenf nodları*
N3	En büyük boyutu >6 cm ve/veya supraklaviküler bölge tutulumu
N3a	En büyük boyutu >6 cm
N3b	Supraklaviküler bölge tutulumu**

*Not: Orta hat yerleşimli bezler ipsilateral olarak kabul edilir.

**Not: Supraklavikular fossa nazofarenjeal karsinomların evrelenmesi ile ilgili olup Ho tarafından tanımlanmış üçgen bir bölgedir. Üç nokta tarafından sınırlandırılır: (1) Klavikulanın sternal ucunun üst sınırı, (2) Klavikula lateral ucunun üst sınırı, (3) Boyunun omuz ile birleştiği nokta (Şekil 4.2). Seviye IV ve VB'nin kaudal parçalarını barındırdığına dikkat ediniz. Bu fossada lenf nodu mevcut olan (tümü ya da bir kısmı) tüm olgular N3b olarak kabul edilir.

Tablo 2. Nazofarenks, orofarenks ve hipofarenks kanserlerinde AJCC 2012 evrelemesi

Orofarenks ve Hipofarenks

NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek lenf nodu metastazı
N2	Aynı tarafta en büyük boyutu >3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı veya aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı veya iki taraflı ya da karşı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı
N2a	Aynı tarafta en büyük boyutu >3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı
N2b	Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı
N2c	iki taraflı ya da karşı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı
N3	En büyük boyutu >6 cm olan lenf nodu metastaz(lar)ı

*Not: Seviye VII mediastinal lenf bezlerine metastaz bölgesel lenf bezlerine metastaz olarak kabul edilir.

Uzak Metastaz (M)

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 2. Nazofarenks, orofarenks ve hipofarenks kanserlerinde AJCC 2012 evrelemesi

ANATOMİK EVRE /PROGNOSTİK GRUPLAR			
<i>Nazofarenks</i>			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
Evre III	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IVA	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IVB	Herhangi T	N3	M0
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1
<i>Orofarenks, hipofarenks</i>			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Evre IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Evre IVB	T4b	Herhangi N	M0
	Herhangi T	N3	M0
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo 3. Larenks kanseri AJCC 2012 evrelemesi

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait herhangi bir bulgu yok
Tis	Karsinoma in situ
Supraglottis	
T1	Normal vokal kord hareketleriyle birlikte supraglottisin bir kesimine sınırlı tümör
T2	Larenks fiksasyonu olmadan supraglottisin birden fazla alt bölgesine veya glottise ya da supraglottis dışında bir bölgeye (Dil kökü, valleküla, piriform sinüsün mediyal duvar mukozası, vb) invaze tümör
T3	Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlı ve/veya postkrikoid alanın, preepiglotik boşluk, paraglotik boşluktan herhangi birine ve/veya tiroid kıkırdağın iç korteksine invaze tümör
T4a	Orta düzeyde lokal ileri hastalık Tiroid kartilaj ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrinsik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özofagus vb) invaze tümör
T4b	Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık Tümör prevertebral boşluğa invaze veya karotid arteri sarmış
Glottis	
T1	Normal vokal kord hareketleriyle birlikte vokal kord(lar)a sınırlı (anterior veya posterior komissürü tutabilir) tümör
T1a	Bir vokal korda sınırlı tümör
T1b	Her iki vokal kordu tutmuş tümör
T2	Supraglottis ve/veya subglottise uzanan tümör ve/veya vokal kord hareketlerinde bozukluk
T3	Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlı ve/veya paraglottik boşluğa invaze ve/veya tiroid kartilajın iç korteksine invaze tümör
T4a	Orta düzeyde lokal ileri hastalık Tiroid kartilajın dış korteksine ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrinsik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özofagus vb) invaze tümör
T4b	Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık Tümör prevertebral boşluğa invaze veya karotid arteri sarmış

Tablo 3. Larenks kanseri AJCC 2012 evrelemesi

Subglottis	
T1	Subglottise sınırlı tümör
T2	Tümör vokal korda uzanıyor ve vokal kord hareketleri normal ya da bozulmuş
T3	Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlı tümör
T4a	Orta düzeyde lokal ileri hastalık Krikoid veya tiroid kartilaja ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrinsik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özofagus vb) invaze tümör
T4b	Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık Tümör prevertebral boşluğa invaze veya karotid arteri sarmış
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek lenf nodu metastazı
N2	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı veya aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı veya iki taraflı ya da karşı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı
N2a	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı
N2b	Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı
N2c	İki taraflı ya da karşı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı
N3	En büyük boyutu > 6 cm olan lenf nodu metastaz(lar)ı
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 3. Larenks kanseri AJCC 2012 evrelemesi

ANATOMİK EVRE /PROGNOSTİK GRUPLAR			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N1	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Evre IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Evre IVB	T4b	Herhangi N	M0
	Herhangi T	N3	M0
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo 4. Nazal kavite ve paranasal sinüs kanseri AJCC evrelemesi

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ
Maksiller Sinüs	
T1	Tümör maksiller sinüs mukozası ile sınırlı kemikte erozyon veya destrüksiyon yok
T2	Tümör sert damak ve/veya orta nazal meatusa yayılımı içeren maksiller sinüsün arka duvarına ve pterigoid levhalara yayılımı dışında kemik erozyonuna veya destrüksiyonuna neden olmuş
T3	Tümör, maksiller sinüsün arka duvar kemiği, subkutan dokular, orbitanın mediyal duvarı veya tabanı, pterigoid fossa, etmoid sinüslerden herhangi birine invaze
T4a	Orta düzeyde lokal ileri hastalık Tümör anterior orbital içeriği, yanak derisini, pterigoid plakaları, infratemporal fossayı, kribriiform plakayı, sfenoid veya frontal sinüsleri invaze etmiş
T4b	Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık Tümör, orbita apeksi, dura, beyin, orta kraniyal fossa, trigeminal sinirin (V2) maksiller bölümü dışındaki kraniyal sinirler, nazofarinks veya klivustan herhangi birine invaze
Nazal Kavite ve Etmoid Sinüs	
T1	Tümör herhangi bir alt bölge ile sınırlı, kemik invazyonu var veya yok
T2	Tümör tek bölgedeki iki alt bölgeyi invaze etmiş veya nazoetmoidal kompleks içinde bir komşu bölgeye yayılmış, kemik invazyonu var veya yok
T3	Tümör orbitanın mediyal duvarına veya tabanına, maksiller sinüse, damağa veya kribriiform plakaya yayılmış
T4a	Orta düzeyde lokal ileri hastalık Tümör, anterior orbita içeriği, burun veya yanak derisi, anterior kraniyal fossaya minimal yayılım, pterigoid plakalar, sfenoid veya frontal sinüslere invaze
T4b	Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık Tümör, orbita apeksi, dura, beyin, orta kraniyal fossa, trigeminal sinir (V2) dışındaki kraniyal sinirler, nazofarinks veya klivusa invaze

Tablo 4. Nazal kavite ve paranasal sinüs kanseri AJCC evrelemesi

NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez		
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok		
N1	Büyük çapı 3 cm veya daha küçük tek ipsilateral lenf nodu metastazı		
N2	Büyük çapı 3 cm'den büyük fakat 6 cm'den küçük tek ipsilateral lenf nodu metastazı, veya hiç birinin büyük çapı 6 cm'yi geçmeyen çoklu ipsilateral lenf nodu, veya hiç birinin büyük çapı 6 cm'yi geçmeyen bilateral veya kontrlaterale lenf nodları		
N2a	Büyük çapı 3 cm'den büyük fakat 6 cm'den küçük tek ipsilateral lenf nodu metastazı		
N2b	Hiç birinin büyük çapı 6 cm'yi geçmeyen çoklu ipsilateral lenf nodu metastazı		
N2c	Hiç birinin büyük çapı 6 cm'yi geçmeyen bilateral veya kontrlaterale lenf nodları metastazı		
N3	Büyük çapı 6 cm'den büyük lenf nodu metastazı		
Uzak Metastaz (M)			
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz		
ANATOMİK EVRE /PROGNOSTİK GRUPLAR			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Evre IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Evre IVB	T4b	Herhangi N	M0
	Herhangi T	N3	M0
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo 5. Major Tükürük bezi AJCC evrelemesi

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
T1	Parankim dışı uzanımı olmayan en büyük çapı 2 cm veya daha küçük olan tümör*
T2	Parankim dışı uzanımı olmayan en büyük çapı 2 cm'den büyük 4 cm'den küçük tümör*
T3	En büyük çapı 4 cm'den büyük ve/veya parankim dışı uzanımı olan tümör*
T4a	Orta düzeyde ileri hastalık Tümör deri, mandibula, kulak kanalı ve/veya fasiyal siniri tutmuş
T4b	Çok ileri hastalık Tümör kafa tabanını ve/veya pterigoid planı tutmuş ve/veya karotis arteri kaplamış

*Not: Parankim dışı yayılım yumuşak doku yayılımının klinik veya makroskopik kanıtıdır. Yalnız mikroskopik bulgu evreleme amacıyla ekstraparankimal yayılımı göstermez.

Bölgesel Lenf Nodları (N) (Bkz. Bölüm II Baş ve Boyun Şekil II.1-II.4)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Büyük çapı 3 cm veya daha küçük tek ipsilateral lenf nodu metastazı
N2	Büyük çapı 3 cm'den büyük fakat 6 cm'den küçük tek ipsilateral lenf nodu metastazı, veya hiç birinin büyük çapı 6 cm'yi geçmeyen çoklu ipsilateral lenf nodu, veya hiç birinin büyük çapı 6 cm'yi geçmeyen bilateral veya kontrlaterale lenf nodları
N2a	Büyük çapı 3 cm'den büyük fakat 6 cm'den küçük tek ipsilateral lenf nodu metastazı
N2b	Hiç birinin büyük çapı 6 cm'yi geçmeyen çoklu ipsilateral lenf nodu metastazı
N2c	Hiç birinin büyük çapı 6 cm'yi geçmeyen bilateral veya kontrlaterale lenf nodları metastazı
N3	Büyük çapı 6 cm'den büyük lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz

Tablo 5. Major Tükürük bezi AJCC evrelemesi

ANATOMİK EVRE /PROGNOSTİK GRUPLAR			
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Evre IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Evre IVB	T4b	Herhangi N	M0
	Herhangi T	N3	M0
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.1.6. Tedavi

Erken evre hastalıkta tedavi

Baş ve boyun skuamoz hücreli kanseri olan hastaların yaklaşık olarak %30-40' ı erken evre (evre I ya da II) hastalıkla başvurur.Genel olarak bu hastalar cerrahi ya da definitif radyoterapi (RT) ile tedavi edilirler. Karsinoma in situ hastalığı olan hastalar genellikle cerrahi ile tedavi edilirler.

RT ve cerrahi sonuçları lokal kontrol ve survi açısından benzerdir. Tedavi seçimi tümörün yerleşimine, cerrahi ulaşılabilirliğine tahmini fonksiyonel morbiditeye göre yapılır. Oral kavite kanserlerinde daha iyi kür oranı ve düşük toksite profili nedeniyle cerrahi bazlı tedavi tercih edilir. Yeterli cerrahi tecrübe yokluğunda harici ışınlama (external beam radiation) ya da brakiterapi seçenek olabilir.Evre I ya da II hastalıkta 5 yıllık sağ kalım %70-90 oranındadır. Potansiyel tedavi edilebilir rekürrensleri saptamak ve ikinci primer tümörü tanı ve tedavi etmek için dikkatli izlem ve takip gereklidir.

Geleneksel cerrahi yaklaşım insizyonu ile primer mukozal lezyona ulaşmak oral kavite tümörlerinde, tükrük bezi kanserlerinde kolay ulaşılabilirlik nedeniyle kullanılır. Diğer taraftan minimal invaziv teknikler (trans oral robotik cerrahi ya da laser mikrocerrahi) larenks ve hipofarenks kanserlerinde gelişme aşamasında olan tekniklerdir. Bu minimal invaziv yaklaşımlar fonksiyonel sonuçları iyileştirip morbiditeyi azaltabilir ve standart cerrahi yaklaşımla karşılaştırılabilir sonuçlar verir.

Definitif radyoterapi external beam radyoterapi ve brakiterapiyi içerir. Küratif RT tedavisi için en azından üç boyutlu konformal radyoterapi (three dimensional conformal) teknik gereklidir.Yoğunluk ayarlı radyoterapi ve görüntüleme kılavuzluğunda radyoterapi gibi yüksek konformal radyasyon teknikleri morbiditeyi azaltan en yeni tekniklerdir.

Primer olarak cerrahi ile tedavi edilmiş hastalarda; pozitif ya da yakın cerrahi sınır, perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyon gibi lokal rekürrens riskinin

artmış olduğu durumlar ve klinik olarak N0 saptanıp elektif lenf nodu diseksiyonunda multiple patolojik lenf nodu saptanır ise hastalar cerrahi sonrası radyoterapi (kemoterapi ile birlikte ya da değil) ile tedavi edilebilirler.

Oral kavite kanserleri

Oral kavitenin predominant malignitesi skuamoz hücreli kanserdir. Minör tükruk bezi tümörleri ve sarkomlar daha az sıklıkla görülür. Yılda dünyaçapında 263,000 oral kavite kanser vakası görülür ve bunların 127,000' si hastalık nedeniyle kaybedilir (129).Oral kavite tümörleri sıklıkla lokal invazyon, doku destrüksiyonu ve lenf nodu metastazı ile başvurur.Nadir olarak tanı anında uzak metastaz da vardır.

Tümörün boyutu, invazyon bölgesi, lenf nodu metastazı olup olmaması tedavi kararı vermede kritik öneme sahiptir. Oral kavite skuamoz hücre kanserinin derin invazyonunu saptamak preoperatif dönemde özellikle zordur. Oral kavite kanserleri erken dönemde kemik ve yumşak doku invazyonu yaparlar. Bu nedenle oral kavitenin inspeksiyon ve palpasyonuna ilave tedavi öncesi görüntüleme çalışmalarının eklenmesi gereklidir.

Kontrastlı bilgisayarlı tomografi kemik invazyonunun saptamak amacıyla geniş olarak kullanılmaktamanetik rezonans görüntüleme yumuşak dokuyu ve perinöral yayılımı daha iyi göstermesi ve aynı zamanda kemik invazyonunu da saptamada başarılı doğruluk oranıyla bilgisayarlı tomografiye tamamlayıcı ya da yerini alıcı bir yöntem olmuştur.

PET/BT tarama primer tümör yayılımını saptamada ek doğruluk oranı sunabilir ve eğer definitif radyoterapi planlanıyorsa hedef çizimini saptamadaki katkısı nedeniyle tercih edilebilir. PET tarama; BT ve MRG'de şüpheli olan ve geleneksel boyut bazlı kriterler ile anormal olarak sınıflandırılmayan lenf bezi tutulumlarının tanımlanmasında kullanılabilir (130).

Hem cerrahi hemde definitif radyoterapi oral kavite tümörlü hastalarda birer opsiyondur. Her iki tedavinin de etkinliği restrospektif çalışmalarla benzer bulunmuştur fakat randomize çalışmalar ile karşılaştırılmamışlardır.

Cerrahi genellikle ilk tercihtir çünkü RT' ye göre daha az morbiditesi vardır. Definitif RT tedavi cerrahiye tolere edemeyecek hastalara ve cerrahi ile ciddi fonksiyon kaybı yaşaması olası hastalara saklanmalıdır (131,132).

Postoperatif adjuvan RT (KT ile birlikte ya da değil) pozitif ya da yakın cerrahi sınırı olanlarda, kemik invazyonu olanlarda, patolojik olarak lenf nodu pozitif olanlarda ve tümör kalınlığı 4cm üzerinde olanlarda endikedir(133).Postoperatif RT eğer lenfovasküler invazyon ve perinörol invazyon var ise de verilebilir (134).

Yeni konformal RT teknikleri tedavi ilişkili morbiditeleri özellikle geç görülen kserostomiye minimize etmiştir (135).Erken evre oral kavite kanserlerinde kemoterapinin kullanılması destekleyen kanıt yoktur.

Baş ve boyun kanseri küratif tedavisi sonrası düzenli izlem hastalarının bakımının önemli bir parçasıdır. Hastalar olası tümör rekürensının semptomları olan; ses kısıklığı, ağrı, disfaji, kanama ve büyümüş lenf bezleri hakkında bilgilendirilmelidir. Genel olarak takipteki sıklık nedeniyle küratif tedavi sonrası rekürenslerin yaklaşık %80-90' ı ilk 2 ila 4 yıl içinde çıkar. 5 yılın ötesinde takip geç rekürens riski ve sekonder primer tümörler nedeniyle genellikle önerilir.

Evre III ve IV ağız boşluğu kanserleri olan hastalar içinoptimal stratejiyi belirlemek için randomize klinik çalışmalar yetersizdir.Lokal ileri oral kavite kanserleri cerrahi veya radyoterapi (RT) sonrası yüksek rekürens oranları gösteren malignitelerdir(136). Bu nedenle hastanın genel durumu izin verdiği ölçüde kombine tedavi uygun seçenektir. RT ve cerrahiye kıyaslayan çalışmalar kısıtlı olsa da cerrahi genellikle lokal ilerlemiş ağız boşluğu kanserleri için başlangıç tedavisi olarak önerilir (130,137,138).Çoğu durumda rezeksiyon ve eş zamanlı rekonstruksiyon kabul edilebilir fonksiyonel kayıp ile birlikte dir.RT ve/veya kemoradyoterapi cerrahiye kabul etmeyen hastalarda,teknik olarak unrezektabıl tümörü (karotid arter kılıfına, vertebraya ya da beyine invazyon gibi) olan hastalarda,cerrahi ile kabul edilemez fonksiyonel kayıpları olacak hastarda ya da medikal durumu uygun olmayan hastarda alternatif tedavi seçenekleri olabilirler. Bununla birlikte indüksiyon kemoterapisi cerrahi ile ciddi fonksiyon kaybı olacağı düşünülüyor ise kuvvetli bir

tedavi alternatifi olabilir. Sağkalım faydasının gösterilmiş olmasına rağmen ciddi mukozit geliştirmesi eş zamanlı kemoradyoterapinin başlangıç tedavisi olarak kullanımını sınırlar.

Rezeke edilmiş lokal ileri oral kavite kanserli hastalarda postoperatif radyoterapi+kemoterpi lokal rekürrens için yüksek riskli hastalarda ciddi şekilde önerilir. Lokal ileri oral kavite kanserinde randomize kontrollü çalışmalar eşzamanlı kemoradyoterapinin yalnız başına radyoterapiye göre daha faydalı olduğunu kanıtladı. Yüksek risk faktörleri ekstrakapsüller nodal yayılım, pozitif cerrahi sınır, N2 ya da N3 nodal hastalık, perinöral invazyon ya da vasküler infazyon olup tüm bu risk faktörleri postoperatif kemoradyoterapi için endikasyonlardır. Diğer risk faktörlerinin yokluğunda T3 ya da T4 hastalıkta tek başına radyoeapi endikedir. Postoperatif RT preoperatif RT' ye göre cerrahiyi geçiktirmemesi ve cerrahi ile ilişkili komplikasyonları arttırmaması nedeniyle önerilir.

Fonksiyonel organ koruyucu yaklaşımlar yaygın olarak lokal ileri orofarengal, hipofarengal ve larengal kanserde kullanılmasına rağmen oral kavite kanserinde bu konudaki dataların limitli olması artmış toksite riski ve sağkalım avantajı sağlamaması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaz(138-141).

Orofarenks kanserleri

Orofarengal kanser rölatif olarak yaygın olmayan bir kanserdir.Tarihsel olarak oral kavite kanserinde sigara ve alkol ana risk faktörleri olmasına karşın günümüzde hem alkol ve sigara kullanımında azalma olması hemde HPV ile ilişkili orofarengal kanser oronanında artış olması epidemiyolojik bir kaymaya yol açmıştır (142). HPVilişkili orofarengal kanserin diğerlerinden farkı daha iyi prognoz göstermesidir. Bu duruma rağmen tedavide herhangi bir değişiklik yoktur.

Erken evre skuamoz hücreli orofarenks kanserleri cerrahi ya da definitif radyoterapi ile tedavi edilirler her iki tedavi modalitesinin de benzer sonuçları olup bu retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir. Bu konuda yapılmış prospektif randomize çalışma yoktur. Tedavi kararını vermede tedavi ilişkili morbidite önemli

bir faktördür. Orofarenks kanseri tedavisinde RT sıklıkla kullanılır fakat cerrahide uygun durumlarda tercih edilir. Dikkatli seçilmiş orofarengeal kanserli hastalarda minimal invaziv teknikler olan transoral laser mikrocerrahi ve transoral robotik cerrahi iyi tolere edilebilir (143).Definitif radyoterapi sonrası rezidüel hastalığı olanlar kurtarma cerrahisi ile yönetilmelidir.

Primer olarak cerrahi ile tedavi edilmiş hastalarda postoperatif radyoterapi (platinum bazlı kemoterapi ile birlikte ya da değil) pozitif ya da yakın cerrahi sınırdaki ekstrakapsüller yayılım gösteren lenf nodu tutulumunda ya da lenfovasküler ve perinöral invazyon gibi yüksek riskli durumlarda hastalığın lenf nodu tutulumu ile üst evrelere geçtiğinin saptanması durumunda (evre III/IV) kullanılır (130).Lokal ileri baş ve boyun kanserlerinde multidisipliner takım yaklaşımı gerekmektedir.(144)

Lokal ileri rezektabil orofarengeal kanser tedavisi organ koruyucu cerrahi olmayan yaklaşımlar ile primer cerrahi arasındakiler seçim karmaşıklığından dolayı komplekstir. Bu iki tedavi modalitesini karşılaştıran geniş randomize çalışma yoktur. Buna rağmen fonksiyonel organ koruyucu yaklaşım sıklıkla kullanılmaktadır. Buna alternatif olarak seçilmiş hastalarda postoperatif radyoterapi ya da eş zamanlı kemoradyoterapi kullanılabilir. Unrezektabil (T4b) hastalığı olanlarda eş zamanlı ya da sıralı kemoterapi + RT tedavi modalitesi olarak kullanılabilir.

Hipofarenks kanserleri

Hipofarenks kanserlerinin tanı anında sadece %15' i hipofarenkse sınırlıdır. Çoğu bölgesel lenf nodlarına yayılmış (%65) yada uzak metastaz (%20) yapmıştır.Hipofarenks kanserleri tüm baş boyun tümörleri içinde % 6 lık bir paya sahiptir (145). Dünya genelinde insidans 100,000 kişide 0.8 ila 5 vaka aralığında değişir. Hipofarenks kanseri iyi gelişmiş ülkelerde daha az gelişmişlere göre ve erkeklerde kadınlara göre daha fazla oranda görülmektedir (146,147).

Genel olarak erken evre hipofarenks kanserinde radyoterapi tercih edilen tedavi seçeneğidir. Genel olarak radyoterapi larengeal korunması yüksek olan hem primer tümörü hem de tüm elektif nodal bölgeleri tedavi edebilen tek tedavi modalitesidir.

Gelişmekte olan transoral robotik ve lazer teknikler ile daha iyi endoskopik görüntüleme dikkatlice seçilmiş erken hipofarenks kanserinde cerrahi tedaviye olanak sağlar. Bu yöntem hipofarenks kanserinde yüksek oranda gizli lenf nodu yayılımı olduğundan dolayı boyun diseksiyonu ile kombine edilmelidir. RT ya da cerrahi rezeksiyon seçimi hasta tercihi, hasta performans durumu (özellikle pulmoner fonksiyonlar) cerrahi ve radyasyon onkoloji hekiminin deneyimlerine bağlıdır.

Hipofarenks kanserinde tedavi hedefleri bölgesel tümör kontrolü ve uzun dönem sağkalımı organ koruma(solunum yutma ve konuşma) hedef alınarak sağlamak olmalıdır. Tedavi kararı alımda baş ve boyun cerrahi, radyasyon onkoloğu ve medikal onkoloğun iletişim halinde olması önerilmektedir. Erken evre hipofarenks kanseri olan hastalarda genel ve hastalık spesifik sağ kalım açısından definitif RT' nin radikal cerrahi (total larenjetomi ya da larinks koruyucu cerrahi) ile karşılaştırılabilir olduğu bulunmuş (148). Çeşitli çalışmalarda dikkatli seçilmiş hastalarda transoral yaklaşımla eşdeğer sonuçlar elde ederken organ fonksiyonlarının da korunduğu gösterilmiştir (149-153). Lokal rekürensler daha çok radyoterapi sonrası görülürken uzak metastazlar cerrahi sonrası daha sıktır. Boyun rekürens insidansları radyoterapi ve cerrahide benzerdir (154).

Evre III-IV hipofarenks kanseri tedavisi evre III-IV larenks kanseri ile benzerdir.

Larenks kanserleri

Dünya çağında yılda 130,000 yeni tanı larenks kanseri vakası görülmekte ve bunların 82,000'i kaybedilmektedir (129).

Erken evre larenks kanserli hastalar ön planda larenks korunması düşünülerek tedavi edilmez(155). Larenksin havayolu sağlamak, yutmanın farengeal fazında hava yolunun kapanmasını önlemek ve ses oluşturmak gibi 3 vital fonksiyonu vardır. Optimal tedavi bu hayati fonksiyonları ve sağkalımı iyileştirmeyi amaçlamadır.

Erken evre hastalıkta hem radyoterapi hem de larenks koruyucu cerrahi yüksek oranda kür şansına sahiptir. 5 yıllık hastalık spesifik sağkalım oranı her iki

yaklaşımında da evre bir hastalıkta %90 evre iki hastalıkta %80' dir(156).Radyoterapi sıklıkla tercih edilir. Çünkü fonksiyonel sonuçlar daha iyidir.

Erken evre larenks kanserinde kemoterapinin rolü yoktur. Bazı seçilmiş T2 kanserlerde (bulky bozulmuş kord hareketleriyle birlikte olan T2 kanser gibi) radyasyon tedavisi ile birlikte uygulanabilir. Daha sıklıkla T2 kanserlerde tek başına yoğunluklu/altered fraksiyonel radyoterapi kullanılır(157). Total larenjektomi sadece nadiren evre I ve II hastalıkta endikedir ve kurtarma cerrahisi için ya da başka seçenek olmadığında kullanmak üzere saklanmalıdır. Tedavinin cerrahi ile mi yoksa cerrahi olmayan tedavi ile mi başlayacağına tümörün boyutu, yayılımı ve yerleşim yeri, hastanın pulmoner ve yutma fonksiyonları, genel sağlık durumu, klinisyenin uzmanlığı ve tecrübesi ile ulaşılabilir rehabilitasyon kaynaklarına göre karar verilir. İyi fonksiyonel sonuçlar ve ses kalitesinin korunmasına ek olarak cerrahi ile alakalı risklerin olmaması radyoterapiyi birinci seçenek yapar (158).Çoğu T1-T2 kanserler sadece radyoterapi ile tedavi edilir. Bununla beraber lokal rekürensi takiben verilen RT sonrası kurtarma cerrahisi gerekebilir. Bir ekleme olarak radyoterapiyi takiben yapılan cerrahi rezeksiyon radyasyon uygulanmayan boyuna göre yüksek yara yerikomplikasyon oranına sahiptir. Radyasyon dermatiti, ses kısıklığı, odinofaji ve disfaji radyasyon tedavisinin akut toksiteleridir. Bu toksiteler tipik olarak orta düzeydedir (grade 1 ve grade 2) ve 2 ila8 hafta içerisinde düzelme eğilimindedir. Erken evre larenks kanseri olan vakalar daha büyük uygulama alanı olan ve sıklıkla beraberinde kemoterapi verilen ileri evre larenks kanserlerine göre daha az toksite geliştirmektedirler (159).Bununla birlikte uzamış larenks ödemi,kondrit, larengeal stenoz erken evre hastalıkta bile nadiren görülür(160,161). Parsiyel açık larenjektomi,transoral laser mikrocerrahi ve transoral robotik cerrahi erken evre larenks kanserinde larenks koruyucu teknikler olarak kullanılmaktadır. Postoperatif radyoterapi gerektiren cerrahinin fonksiyonel sonuçlarının iyi olmaması nedeniyle cerrah negatif cerrahi sınırla operasyon yapabileceğinden emin olduktan sonra larenks koruyucu cerrahiyi uygulamalıdır. Açık parsiyel larenjektominin komplikasyonları enfeksiyon kanama larengokutanöz fistül, trakeostomi gerektiren havayolu obstruksiyonu, aspirasyon pnömonisi ve yutma güçlüğüdür (162).Transoral lazer cerrahi açık parsiyel larenjektomi ile karşılaştırıldığında daha düşük morbidite

ile birlikte ve aynı zamanda daha az maliyeti ve daha az hastane yatışı gerektirir(163).

Erken evre larenks kanserinde adjuvan postoperatif radyoterapi cerrahi sınırın net olmaması, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ya da evre III/IV hastalığa atlama (pozitif lenf nodu ve/veya primer tümörün geniş ya da derin uzanımı nedeniyle) durumlarında verilebilir. Bazı durumlarda (örneğin, nodal ekstrakapsüller yayılım ve/veya açık şekilde pozitif cerrahi sınır) adjuvan radyoterapiye kemoterapi eklenebilir. Tüm evre III ve IV larenks kanserlerinde hasta ve ailesi tedavi konusunda tecrübeli multidisipliner bir ekip tarafından hem cerrahi hemde organ koruyucu cerrahi olmayan yaklaşımlar tarafından bilgilendirilmelidir. Bu multidisipliner tümör kurulu tedavi yönetimi üzerine olumlu yarar sağlar ve surviyi uzatabilir (164-166). Tedavi yaklaşımı tümörü boyutu lokalizasyonu hasta ile ilişkili faktörler (yaş, performans durumu, fizikososyal destek, komorbiditeler gibi) klinisyenin tecrübesi ve rehabilitasyon servislerinin varlığına göre değişir.

Kemoterapi + radyoterapiyi içeren fonksiyonel organ koruyucu yaklaşım sıklıkla tercih edilir. Dikkatli olarak seçilmiş hastalarda organ larenks koruyucu cerrahi ve minimal invaziv cerrahi diğer alternatif yaklaşımdır. Cerrahinin kemoradyoterapi ile direk olarak kıyaslandığı çalışmalar yoktur (167).

Nazofarenks kanserleri

Radyoterapi ana tedavi yöntemidir. Kemoterapi eklenmesi çoğu evre II kanserde ve ileri evre hastalıkta (III ve IV) surviyi iyileştirir. Cerrahi derin anatomik yerleşim ve kritik nörovasküler komşuluklar nedeniyle tercih edilen yöntem değildir.

Nazal vestibül ve nazal kavite kanserleri

Nazal vestibül tümörleri esasen cilt kanserleridir ve nazal vestibül içinde büyüklük ve konuma bağlı olarak, cerrahi ve / veya RT ile tedavi edilir. Nazal kavite kanserleri paranazal sinüs kanserleri ile benzerlik gösterir. Çok çeşitli histolojik alt

tipleri mevcuttur. Hem erken hem de orta derece ileri nazal kanserlerde cerrahi rezeksiyon ve operasyon sonrası radyoterapi ana tedavi yöntemidir.

Paranasal sinüs kanserleri

Paranasal sinüs kanserleri adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomun baskın olduğu çeşitli histolojik tipleri vardır. Agresif tedavi yaklaşımı temel tedavi yöntemidir. Fakat belli alt tiplerde ve ilerlemiş hastalıkta cerrahi,radyoterapi ve kemoterapiyi içeren kombine yaklaşımlar uygun olabilir.

Tükrük bezi kanserleri

Tükrük bezi tümörleri beningden maligne uzanan bir çok çeşitli tipleri mevcuttur. Tükrük bezlerinin cerrahi rezeksiyonu hem tedavi hem de tanıda önemli bir role sahiptir. Bening ve düşük gradeli tümörler sadece cerrahi ile tedavi edilirken yüksek grade ve ileri evre hastalıklar cerrahi+ postoperatif radyoterapi ile tedavi edilir.

Rekürren ve/veya metastatik baş ve boyun kanseri tedavisi

Rekürren ve metastatik skuamöz hücreli baş ve boyun kanserlerinin prognozu genel olarak kötüdür. Ortalama sağ kalım çoğu seri de 6-9 ay arasında bildirilmiştir.Sistemik kemoterapi ve iyi bir destek tedavisi bu hastalarda endikedir. Tedavi seçenekleri kombine ve/veya tek ajan rejimlerini kapsamaktadır. En sık kullanılan kemoterapi ajanları; platin bileşikleri (sisplatin, karboplatin), taksanlar(dosetaksel, paklitaksel), metotreksat ve 5-fluorouracildir.Etkili olduğu düşünülen fakat üzerinde yeterli araştırma yapılmamış olan diğer ajanlar; etoposid, gefitinib, gemsitabin ,kapesitabin ve pemtreksedir.

2.2. Kanser ve İnflamasyon

İmmun sistem bir yandan konağı kansere karşı korurken bir yandan da tümör hücrelerinin oluşumuna yardımcı etkileri vardır (167,168). Yani hem kanser oluşumunu engelleyici hem de neoplastik hastalığı şekillendirici işlevi bulunmaktadır.

Giderek artan oranda bulgu sistemik inflamatuvar yanıtın kanser gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır (8-11). İnflamasyon neoplastik sürecin erken evrelerinde belirgindir.

Ayrıca artmış inflamasyon, tedaviye yanıtı da kötü anlamda etkiler (12).Kansere karşı inflamatuvar yanıt ksi, doku hasarı ve nekroza karşı olan nonspesifik bir yanıt olup kanser hücreleri ve immun sistem arasındaki ilişkiliyi gösterir.İnflamasyon, sitokinler ve kemokinler, CRP ve nötrofilindüksiyonu da dahil olmak üzere inflamatuvar araçların üretimi yoluyla tümör proliferasyonu hayatta kalma, anjiogenez ve metastazı indükler.Son zamanlarda NLR ve PLR dahil olmak üzere çok sayıda belirteçve hematolojik indeks sistemik inflamatuvar yanıtın temsilcisi olarak kullanılmıştır(169).Bazı çalışmalarda yüksek NLR ve PLR değerinin çeşitli kanserlerde bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (13-18).

3-GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya başlamadan önce İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna başvuru yapıldı. Çalışmamızda 2006-2015 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran 1 günlük DCF tedavisi almış lokal ileri, rekürren ve/veya metastatik baş ve boyun kanserli hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta bilgilerine hastane elektronik kayıt sistemi kullanılarak ulaşıldı. Serum nötrofil, lökosit, platelet değerinde artışa neden olabilecek enfeksiyonu ve ilaç kullanımı olan hastalar ile hematolojik hastalığı olanlar, romatolojik hastalığı olanlar, akut ve kronik böbrek yetmezliği olanlar, akut ve kronik karaciger yetmezliği olanlar, baş ve boyun tümörü dışında primer malignitesi olanlar çalışma dışı bırakıldı. 1 günlük DCF regiminin etkinliğinin literatür eşliğinde karşılaştırmalı değerlendirilmesi ve nötrofil /lenfosit oranının prognostik faktör olarak kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirilmesi planlandı.

3.1. Tedavi Planı

1 günlük DCF kemoterapisi; Dosetaksel 75 mg/m^2 (1 saatlik infüzyon), Siplatin 75 mg/m^2 (1-3 saatlik infüzyon) ve 5-Florurasil 750 mg/m^2 (5 dakikalık infüzyon) 1. günde verildi. Rejim 21 günde bir tekrarlandı. Primer profilaksi filgrastim ya da lenograstim ile 3.ve 7 günler arasında yapıldı. Kemoterapi öncesi standart premedikasyon tedavisi uygulandı. Her üç kemoterapi siklusundan sonra radyolojik değerlendirme yapıldı.

3.2. Yanıt Değerlendirmesi

Tedaviye yanıt, solid tümörlerde cevap değerlendirme kriterleri (recist 1.1) kullanılarak sınıflandırıldı (tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık ve progresif hastalık).

3.3. Sağkalım Değerlendirilmesi

Genel sağkalım; 1 günlük def başlangıcından ölüm (herhangi bir sebeple ölüm) tarihine ya da analiz tarihine kadar geçen süre, progresyonsuz sağkalım (PSK); 1 günlük DCF başlangıç tarihinden progresyon saptanana ya da son başvuru tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı.

3.4. Toksite

Hastalar hematolojik ve hematolojik olmayan toksiteler açısından Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 kriterleri kullanılarak değerlendirildi.

3.5. İstatiksel Analiz

Verilerin istatiksel değerlendirmesinde, gruplar arası oranların karşılaştırması için ‘‘Pearson ki kare testi’’, sağkalım analizlerinde ‘‘Kaplan-Meier metodu’’ kullanıldı ve grupların sağkalımı log-rank test ile karşılaştırıldı. P değerinin < 0.05 olması istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların kemoterapi başlangıç tarihi öncesi hemogramları baz alınarak nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı hesaplandı.

4-SONUÇLAR

Çalışmamızda 2006-2015 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde 1 günlük Doksetaksel, Sisplatin ve 5-Florurasil tedavisi almış lokal ileri ve/veya metastatik baş ve boyun kanserli 35 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hasta karakteristikleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Hastalarımızın %8,6'sı kadınlar %91,4'ü erkeklerden oluşturmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı 57 (33-73) saptandı. ECOG skoru grade 0 olan hasta sayısı 17 (%48,6), ECOG skoru grade 1 olan hasta sayısı 13 (%37,1), ECOG skoru grade 2 olan hasta sayısı 5 (14,3) saptanmıştır. Hastaların %25,7'sini oral kavite kanserliler, %31,4'ünü nazofarenks kanserliler, %2,9'unu orofarenks kanserliler, %2,9'unu hipofarenks kanserliler, %28,6'sını larenks kanserliler, %2,9'unu nazal kavite ve sinüs kanserliler ve %5,7'sini majör tükrük bezi kanserliler oluşturmaktadır. Evre III hastalığı olanlar hastaların %28,6'sını evre IV hastalığı olanlar hastaların %71,4'ünü oluşturmaktadır. Hastalarımızın %54,3'ü nüks vakalardan ve %51,7'si metastatik vakalardan oluşmaktadır. Daha önce almış oldukları tedaviler değerlendirildiğinde hastalarımızın %34,3'ü hiç tedavi almayan ilk basamak tedavi olarak DCF kemoterapi uygulanan hastalardan, %8,6'sı radyoterapi ile %17,1'i radyoterapi+cerrahi ile %25,7'si KT+RT ile, %14,3'ü KT+RT+cerrahi ile tedavi edilmiş hastalardan oluşmaktadır (Tablo 7). Hastalarımız almış oldukları kemoterapi siklus sayısına göre 3 gruba ayrılmış olup % 17,1'i 3-4 siklus, %40'ı 5-8 siklus ve %42,9'u 9-13 siklus tedavi almıştır (Tablo 9).

Hastalarımızın tedaviye yanıt oranları değerlendirildiğinde tam yanıtlı hasta sayısı 3 (% 8,6) parsiyel yanıtlı hasta sayısı 19 (%54,3), sabit hastalığı olanların sayısı 6 (%17,1) olarak saptanmıştır (Tablo 10). Hastalarımız toksite gelişimi açısından incelendiğinde toksite gelişen hasta sayısı 29 (%82,9), grade 3-4 toksite gelişen hasta sayısı 6 (%22,9) olarak bulunmuştur (Tablo 11).

Hastaların genel sağ kalım analizi yapıldı. Tüm hastaların genel sağkalım analizinde median GSK 15 ay (%95 CI 8,068-21,932) olarak saptandı. (Tablo 12 , genel sağ kalım eğrisi resim 1). NLR prognostik öneminin değerlendirilmesi için

ROC analizi yapıldı. Eşik değeri olarak 3,49 saptandı. NLR düşük grupta medyan GSK 12 ay (%95 confidence interval 7,617-16,383), NLR yüksek grupta medyan GSK 19 ay (%95 CI 15,422-22,578) olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmadı ($P=0,396$). (Tablo 13 , hastaların NLR' ye göre genel sağ kalım eğrisi resim 2). 1 günlük Doseetaksel, Sisplatin ve 5-Florurasil tedavisi alan hastaların progresyonsuz sağ kalım analizi yapıldı. Medyan PSK 10 ay (%95 CI 7,093-12,907) olarak saptandı (Tablo 14, hastaların progresyonsuz sağ kalım eğrisi resim 3).

Hastaların median progresyonsuz sağ kalımı üzerine NLR etkisi incelendi. NLR düşük grupta PSK 7 ay (%95 confidence interval 5,681-8,319), NLR yüksek grupta medyan PSK 12 ay(%95 CI 8,28-15,172) olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p=0,527$). (Tablo 15, hastaların NLR' ye göre progresyonsuz sağ kalım eğrisi resim 4).

Hastaların nazofarenks kanserli olgular çıkarıldıktan sonra genel sağ kalım analizi yapıldı. Nazofarenks kanserli hastalar dışında kalan 25 hastanın genel sağ kalım analizinde medyan GSK 12 ay (%95 CI 9,552-14,448) olarak saptandı (Tablo 16,Nazofarenks kanseri dışarıda bırakıldığında genel sağ kalım eğrisi resim 5) NLR oranları toksisite gelişimi ve kemoterapiye yanıt açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Özellikler	Hasta sayısı (n=35)	%
Cins		
Kadın	3	8,6
Erkek	32	91,4
Yaş Aralığı	33-73	
Ecog performans durumu		
Grade 0	17	48,6
Grade 1	13	37,1
Grade 2	5	14,3
Primer tümör bölgesi		
Oral kavite	9	25,7
Nazofarenks	11	31,4
Orofarenks	1	2,9
Hipofarenks	1	2,9
Larenks	10	28,6
Nazal kavite ve sinüs	1	2,9
Major tükürük bezleri	2	5,7
Evre		
Evre 3	10	28,6
Evre 4	25	71,4
Nüks hastalık		
Evet	19	54,3
Hayır	16	45,7
Metastatik hastalık		
Evet	20	57,1
Hayır	15	42,9
Ex/Sağ		
Ex	30	85,7
Sağ	5	14,3

Tablo 6. Hastaların genel özellikleri

Tedavi tipi	Hasta (n 35)	%
Tedavi almamış	12	34,3
Radyoterapi	3	8,6
Cerrahi +Radyoterapi	6	17,1
Kemoterapi+Radyoterapi	9	25,7
Cerrahi +Kemoradyoterapi	5	14,3

Tablo 7. Önceki Tedavi Tipi

Önceki kemoterapi	Hasta	%
Sisplatin	12	34,3

Tablo 8. Önceki Kemoterapi

Dcf siklus sayısı	HASTA	%
3-4	6	17,1
5-8	14	40
9-13	15	42,9

Tablo 9. DCF siklus sayısı

Yanıtlar	Hastalar (n=35)	%
Tam yanıt	3	8,6
Parsiyel yanıt	19	54,3
Stabil hastalık	6	17,1
Progresif hastalık	7	20

Tablo 10. Yanıt oranları

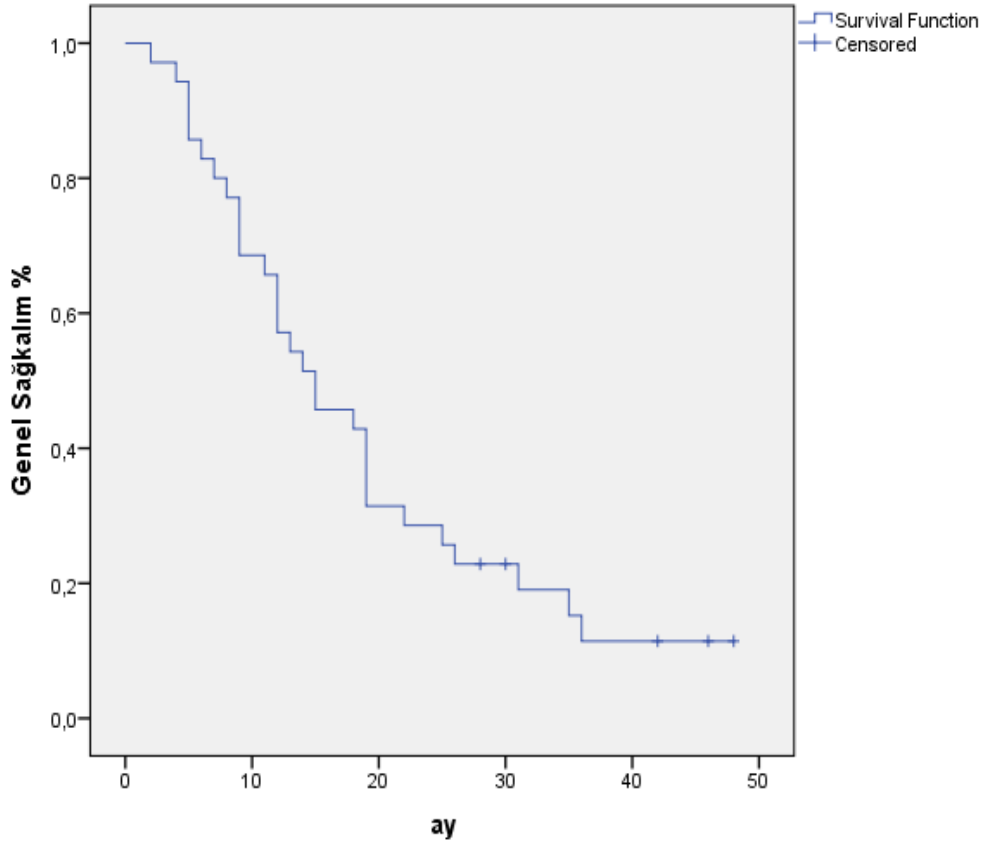
Toksite	Hasta	%
Var	29	82,9
Yok	6	17,1
Grade 3-4 toksite		
Var	8	22,9
Yok	27	77,1

Yan etki	Grade				
	1	2	3	4	5
Akut böbrek Yetmezliği	3 (%8,6)	-	1 (%2,9)	-	-
Anemi	9 (%25,7)	17 (%48,6)	-	-	-
Nötropeni	5 (%14,3)	1 (%2,9)	-	-	-
Trombositopeni	3 (%8,6)	1 (%2,9)	-	1(%2,9)	-
Mukozit	5 (%14,3)	2 (%5,7)	-	-	-
Bulantı	5 (%14,3)	10 (%28,6)	1 (%2,9)	-	-
Kusma	6 (%17,1)	7 (%20)	2(%5,7)	-	-
Disfaji	-	1 (%2,9)	1(%2,9)	-	-
Dispepsi	2(%5,7)	-	-	-	-
Diyare	2(%5,7)	2(%5,7)	-	-	-
Kilo kaybı	4(%11,4)	7 (%20)	3(%8,6)	-	-
Palmar-plantar eritrodisestezi	-	-	-	-	-
Ateş	-	4 (%11,4)	-	-	-
Febril nötropeni	-	-	1(%2,9)	-	-
Oral kanama	-	1(%2,9)	-	2(%5,7)	-
Farangeal Kanama	1(%2,9)	-	-	-	-

Tablo 11. Toksite

Tüm hastalar	GSK (ay)	N
	15 ±6,92	35

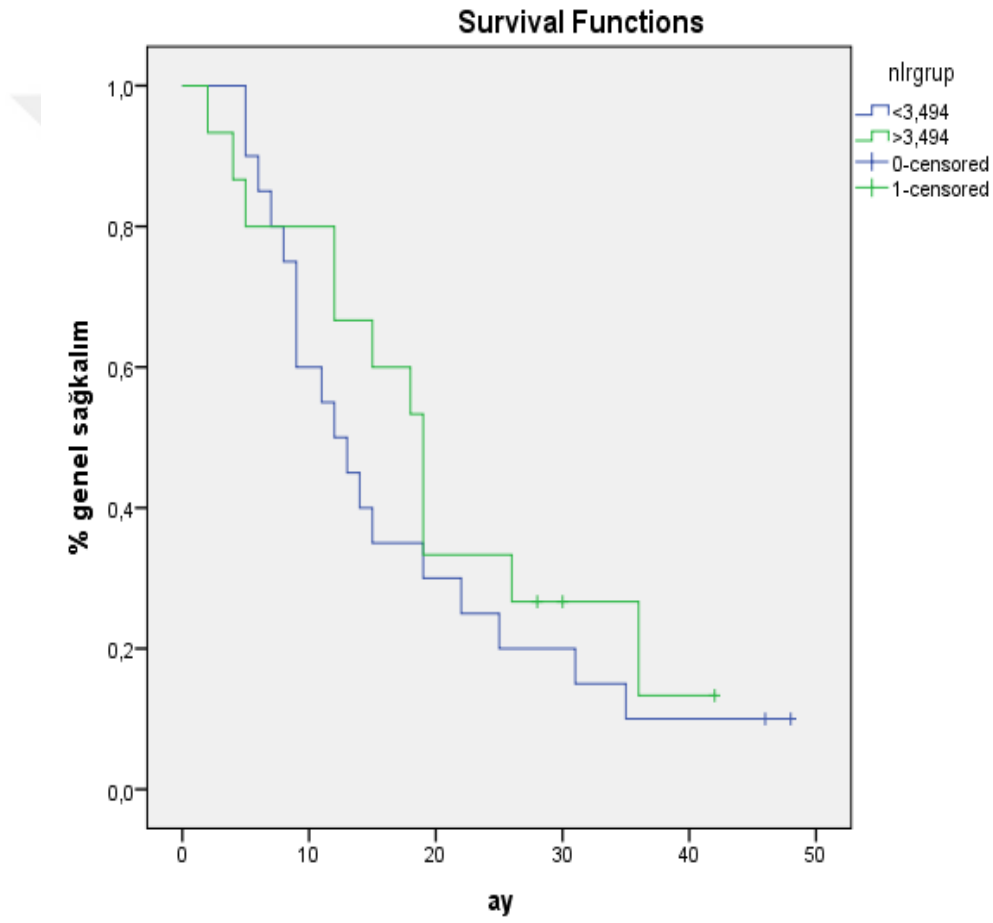
Tablo 12. Hastaların medyan sağkalım verileri



Resim 1. Hastaların genel sağkalım eğrisi

	Gruplar		P
	Yüksek NLR	Düşük NLR	
GSK	>3,494	<3,494	
	(n=15)	(n=20)	
	19 ay ±4.383	12 ay ±3.578	0,396

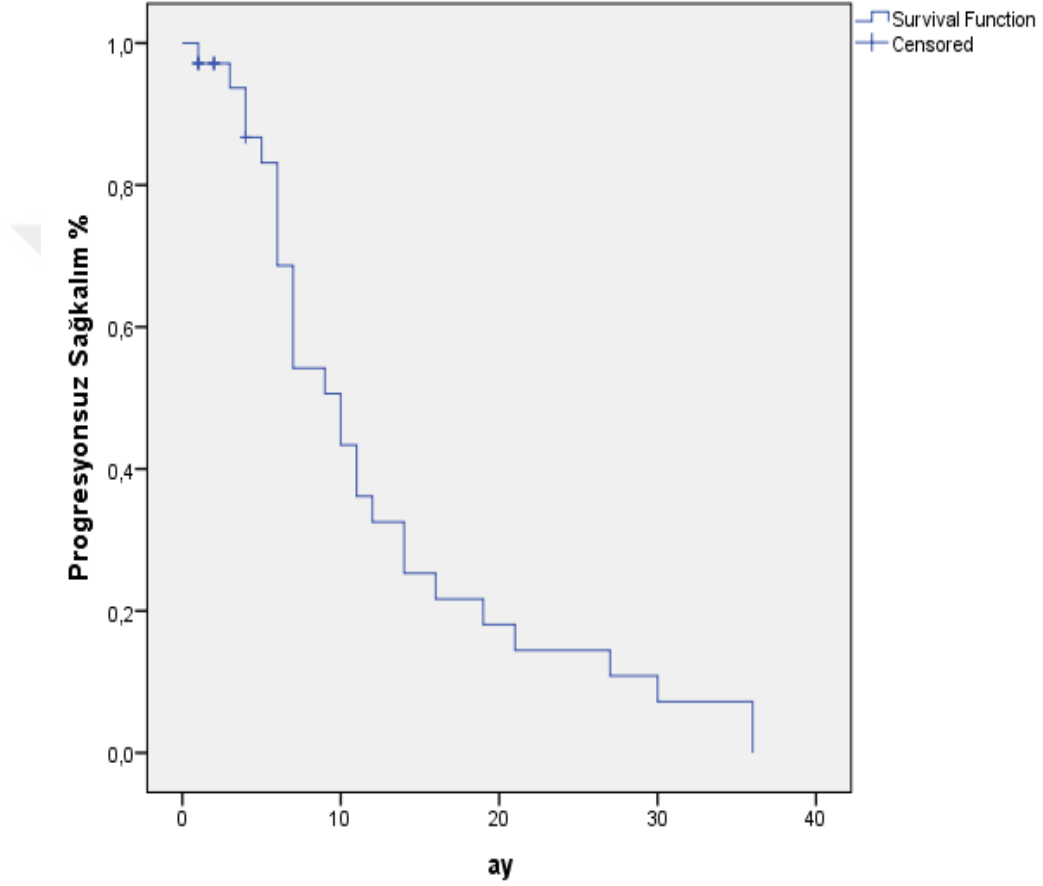
Tablo 13. Hastaların genel sağkalımı üzerine NLR etkisi



Resim 2. Tüm hastaların NLR'ye göre genel sağkalım eğrisi

Tüm hastalar	PSK (ay)	N
	10 ±2,907	35

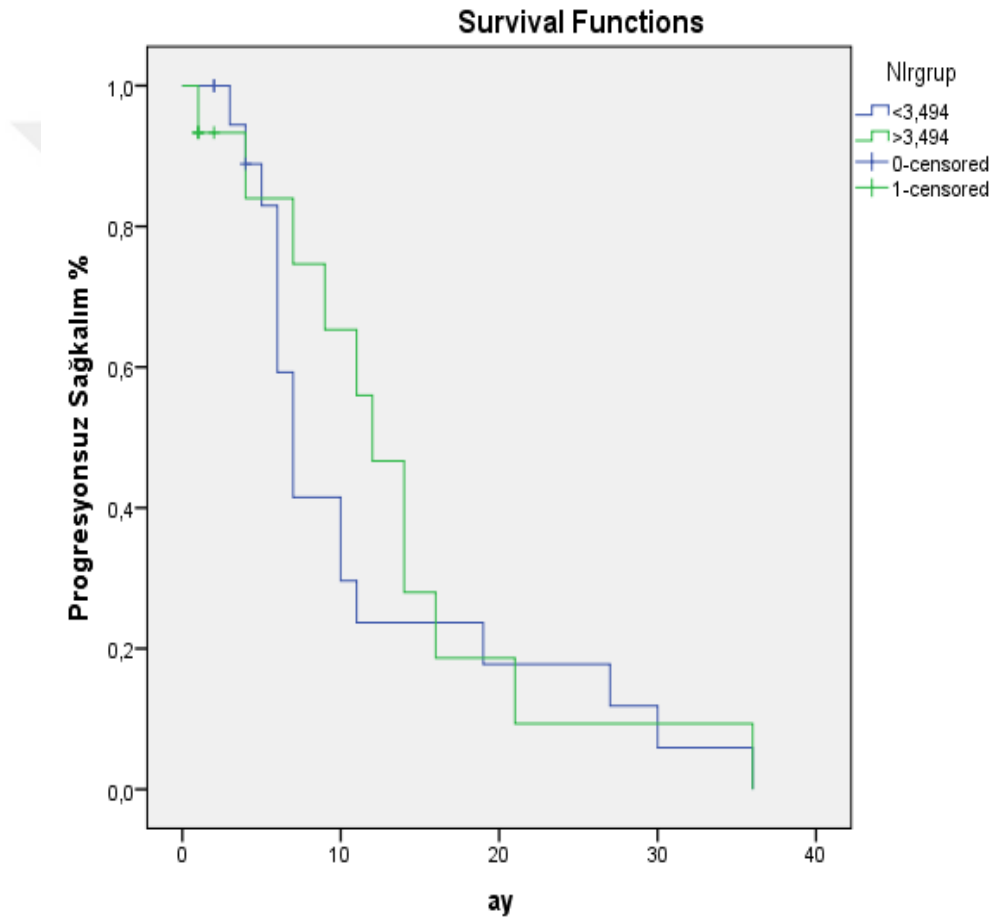
Tablo 14. Hastaların medyan progresyonsuz sağ kalım verileri



Resim 3. Hastaların progresyonsuz sağ kalım eğrisi

PSK	Gruplar		P
	Yüksek NLR	Düşük NLR	
	>3,494	<3,494	
	(n=15)	(n=20)	
	12 ±3,172	7 ±1,319	0,527

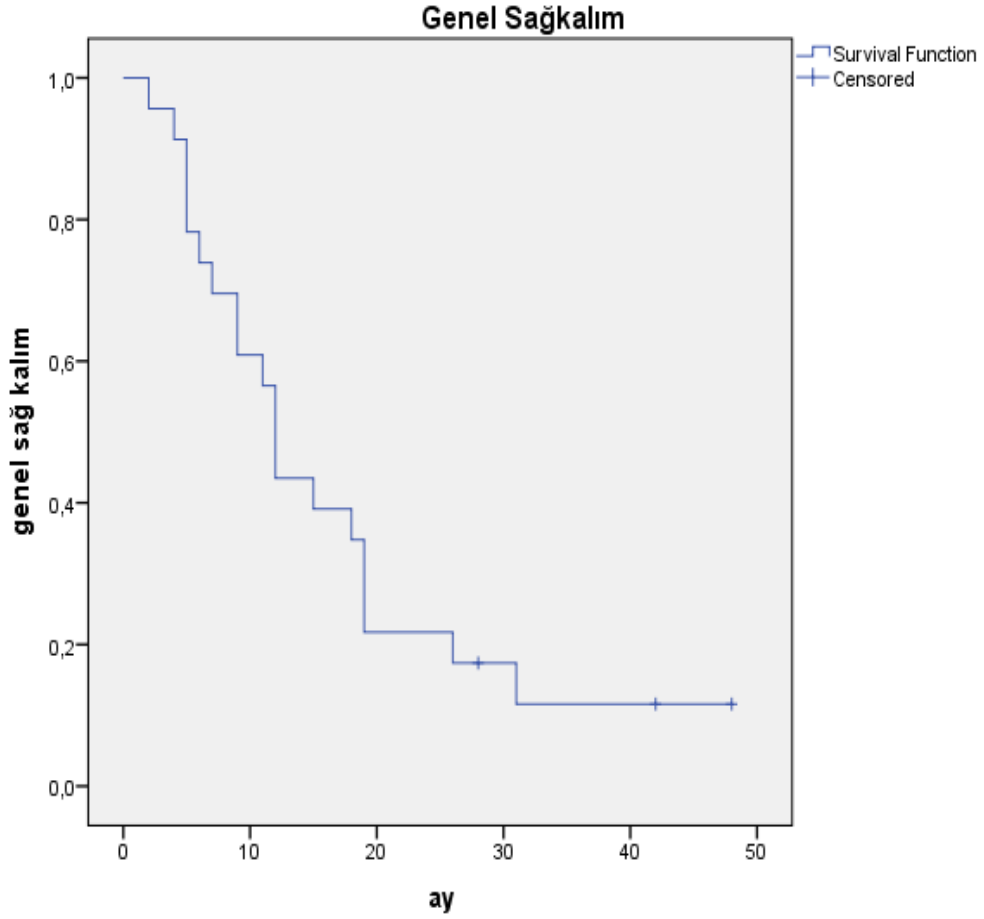
Tablo 15. Hastaların medyan progresyonsuz sağ kalımı üzerine NLR etkisi



Resim 5. Hastaların NLR' ye göre progresyonsuz sağ kalım eğrisi

Tüm hastalar	GSK (ay)	N
	12 ±2,448	25

Tablo 16. Nazofarenks kanserleri dışarıda bırakıldığında median sağkalım verileri



Resim 6. Nazofarenks kanseri dışarıda bırakıldığında genel sağ kalım eğrisi

5-TARTIŞMA

Bu çalışmada toksite profili ve uygulama zorluğu nedeniyle 3 ya da 4 günlük DCF devamlı infüzyon tedavi rejimlerini alması olası olmayan hastalarda 1 günlük DCF tedavisinin lokal ileri, rekürren ve/veya metastatik SHBBK' nde etkinliğini, toksitesini ve NLR'nin hasta populasyonumuzda yanıt ve toksite belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırdık. Metastatik, lokal ileri ya da rekürren baş boyun kanseri tanılı hastalarda standart kemoterapi rejimi olmaması nedeniyle üçlü ajan içeren DCF kemoterapi rejimi etkinliği değerlendirildi.

DCF tedavi rejiminin etkinliği birkaç çalışma ile araştırılmıştır. Baghi M. ve arkadaşları faz 2 çalışmada rükürren skuamöz hücreli baş ve boyun kanserli 24 hastada DCF kombine tedavi rejimini değerlendirmiş (170). Hastalara; docetaksel $75\text{mg}/\text{m}^2$ gün 1, sispaltin $100\text{mg}/\text{m}^2$ gün 1 ve 5-fluorouracil(5-fu) $1000\text{ mg}/\text{m}^2$ 1-4 günlerde (total doz $4000\text{ mg}/\text{m}^2$) tedavisi uygulanmıştır. Hastaların performans durumu tedavi başlangıcında Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)' a göre 0-2 arasında saptanmıştır. Hastaların 10'unda (%41) ECOG skoru 2 olarak değerlendirilmiş. Bir hasta tedavi ile ilişkili miyokard enfarktüsünden kaybedilmiştir Genel yanıt oranı % 43,5 (tam yanıt: 6, parsiyel yanıt: 4) olarak hesaplanmıştır. Medyan progresyona kadar geçen süre 10 ay olarak saptanmış (4-42 ay arasında). Medyan genel sağ kalım 13 ay (6-48 ay arasında) saptanmıştır. Janinis J. ve arkadaşlarının 2000 yılında dosetaksel, sisplatin ve 5-fluorouracil etki ve yan etki profilini değerlendirmek amaçlı ileri evre ya da rekürren baş ve boyun kanserli 19 hastayı faz II çalışma ile değerlendirmiştir (171). Hastalara dosetaksel $80\text{mg}/\text{m}^2$ 1 saatlik infüzyon 1. gün, sispatin $40\text{ mg}/\text{m}^2$ 1 saatlik infüzyon 1. gün ve 5-fluorouracil $1000\text{ mg}/\text{m}^2$ devamlı infüzyon 1-3 günlerde verilmiş siklus 28 günde bir tekrar edilmiş. Genel yanıt oranı %36,8 (tam yanıt: 2, parsiyel yanıt: 5) Medyan progresyonsuz sağ kalım 6 ay, medyan genel sağ kalım 11 ay olarak belirtilmiştir. Hastaların %52 sinde grade 3-4 toksite gelişmiş. Toksiteye bağlı ölüm saptanmamıştır.

Çalışmamızın Baghi M ve arkadaşları ile Janinis J ve arkadaşlarının çalışmalarından farkı indüksiyon kemoterapisi olarak DCF rejiminden sonra radyoterapi alan nazofarenks kanserli hastaları da kapsamıdır. 35 hastayı içeren çalışmamızda median yaş 57' dir. Hastalarımızın %8.6' sını kadınlar, %91.4' ünü erkekler oluşturmaktadır. Hastalarımızın %34' ü daha önce herhangi bir tedavi almamışlardı. Çalışmamızda medyan GSK 15 ay (%95 CI 8,068-21,932) olarak saptandı. Medyan PSK 10 ay (%95 confidence interval 7,093-12,907) olarak saptandı. Genel yanıt oranı %62,9 ve hastalık kontrol oranı %80 olarak gözlemlendi. NLR' nin genel sağ kalımı ve progresyonsuz sağ kalımı belirlemede istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı (p=0,396 ve p=0,527). Beklenenin aksine NLR yüksek grupta daha yüksek sağkalımlar saptandı. En sık görülen grade 3-4 toksiteler kilo kaybı (%8,6), kanama (%5,7), kusma (%5,7) olarak saptandı. Kemoterapiye yanıt, toksiste gelişimi ya da grade 3-4 toksiteyi predikte etmede de NLR istatistiksel açıdan anlamsız bulundu (p>0,05). Hastalardan biri tedavi ile ilişkili oral kanama nedeniyle kaybedildi. Çalışmamız benzer özellikler taşıyan diğer iki çalışmaya göre genel yanıt oranı, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranı açısından daha iyi olmakla beraber nazofarenks kanserli olguların çalışmamıza dahil edilmesi bu duruma katkı sunmuş olabilir. Baghi M. ve arkadaşlarının çalışmasında ECOG skoru 2 olan hastaların oranının çalışmamıza göre yüksek olması da bu farka katkı sunabilir. Diğer taraftan Janinis J ve arkadaşlarının çalışmasında ECOG performans skoru çalışmamızla benzer olup çalışmada kullanılan hasta sayısının azlığı sağlıklı bir karşılaştırmayı olanaklı kılmamaktadır.

Çalışmamızı skuamöz hücreli baş ve boyun kanserli hastalarda kullanılan tek ajan rejimleri ile karşılaştırmak amaçlı Eisenberger M ve arkadaşlarının karboplatinin etkisini değerlendirdiği faz 1 çalışma incelendiğinde genel yanıt oranı (%24) olarak gözlenmiştir (172). Çalışmamızın sonuçları yanıt oranları açısından bu çalışmaya göre üstün görülmektedir

Southwest Oncology Group' un ileri evre skuamöz hücreli baş ve boyun kanserli hastalarda yapmış olduğu çalışmada sispatin+5-fluorouracil,karboplatin+5-fluorouracilve tek ajan methotrexat karşılaştırılmış (173). Tam ve parsiyel yanıt

oranı; sisplatin+5-fluorouracil' da %32, karboplatin+5-fluorouracil'da %21, metotereksat için %10 bulunmuştur. Sisplatin+5-fluorouracil, methotrexat ile yanıt oranları açısından karşılaştırıldığında iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Karboplatin+5-fluorouracil'in methotrexate ile karşılaştırılmasında sınırda istatistiksel anlamlı yanıt bulunmuştur ($p = 0,05$). Medyan yanıt zamanları ve medyan sağ kalım süreleri tüm gruplar arasında benzer bulunmuştur. İleri evre baş ve boyun kanserli 204 hastada sisplatin+5-fluorouracil rejimi ile sisplatin+paklitaksel rejimleri Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) tarafından faz 3 çalışma ile değerlendirilmiş ve her iki rejim arasında genel sağ kalım ya da yanıt oranları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (174). Sisplatin+5-fluorouracil grubunda medyan sağ kalım 8.7 ay sisplatin+paklitaksel grubunda 8.1 ay olarak bulunmuş. Genel yanıt oranları sisplatin+ 5-fluorouracil grubunda %27 sisplatin+paklitaksel grubunda %26 olarak bulunmuş. Her iki grup arasında toksite benzer olarak bulunmuş. En sık toksik yan etkiler; miyelosüpresyon trombositopeni bulantı kusma ve somatit olarak kaydedilmiştir. Tedavi sırasında görülen 12 ölümden (sisplatin+5-fluorouracil 7, sisplatin+5-fluorouracil 5) sekizi enfeksiyona bağlı, ikisi kanamaya bağlı, biri kardiyak nedenle ve bir tanesi de bilinmeyen sebeple exitus olmuştur. Çalışmamız SWOG ve ECOG grubunun yapmış olduğu çalışmalarla karşılaştırıldığında her iki çalışmaya göre de genel yanıt oranı ve medyan sağ kalım açısından üstündür.

Specht L ve arkadaşları (175) ile Küçükzeybek ve arkadaşlarının (176) yapmış olduğu iki farklı çalışmada yaygın ve rekürren baş ve boyun kanserli hastalarda docetaxel + sisplatinin tedavisinin etkinliği araştırılmış ve çalışmamız bu iki çalışma ile karşılaştırıldığında genel yanıt oranı açısından üstün genel sağ kalım açısından benzer bulunmuştur. Toksite profili açısından da çalışmamızın sonuçları her iki çalışmadan daha iyidir.

Southwest Oncology Group' un paklitaksel, sisplatin, ve 5-fluorouracil rejiminin etkinliğini değerlendirmek üzere yapmış olduğu faz 2 çalışmada tam yanıt %7 parsiyel yanıt % 33 olarak saptanmıştır (177). Medyan progresyonsuz sağ kalım 4 ay medyan genel sağ kalım 10 ay olarak belirtilmiştir. Hastaların %47'sinde toksisite geliştiği belirtilmiştir. Mukozit %34 hastada, bulantı %20 hastada, anemi %9 hastada ve nöropati %8 hastada saptanmıştır. Shin DM ve arkadaşlarının yayınladıkları faz 2

çalışmada paktikatsel, ifosfamid ve sisplatin kombine rejiminin rekürren baş boyun kanserlerinde etkinliği değerlendirilmiştir(178). Genel yanıt oranı %58 tam yanıt %17 medyan genel sağ kalım 8,8 ay olarak belirtilmiştir. En sık görülen toksisite olan grade 3-4 nötropeni hastaların %27 sinde saptanmıştır. Grade 3 periferel nöropati hastaların %1 inde görüldüğü belirtilmiştir. Grade 3 mukozit sadece bir hastada görülmüştür. Çalışmamız üç ajan kombine tedavi rejimlerinin değerlendirildiği SWOG çalışması ve Shin DM ve arkadaşlarının çalışmaları ile karşılaştırıldığında sağ kalım süreleri, yanıt oranları ve toksite profili açısından üstündür.

Litaratür değerlendirildiğinde çalışmalarda nazofarenks kanserlerinin çalışma dışı bırakıldığı görülmekte olup çalışmamızda da nazofarenks kanseri çıkarılıp tekrar analiz yapıldığında medyan GSK 12 ay olarak bulunmuştur. Bu sonuç diğer çalışmalarla benzerdir.

Sonuç olarak 1 günlük DCF tedavisi lokal ileri, rekküren ve/veya metastatik skuamöz hücreli baş ve boyun kanserlerinde efektif ve iyi tolere edilebilir kemoterapi rejimidir. Özellikle kateter problemleri, sosyal problemler ve hasta ile ilgili faktörler nedeniyle 3-4 günlük devamlı infüzyon tedavisini alamayacak hastalarda tercih edilebilir bir seçenektir. İkili kombinasyon kemoterapileri ya da tek ajan kemoteraplere göre yanıt oranları yüksek, toksisite oranları benzer bulunmuştur. Çalışmamızda aynı zamanda son yıllarda bir çok kanserde prognostik katkı sağladığı saptanan ve popüler bir araştırma konusu olan NLR' nin lokal ileri, rekküren ve/veya metastatik baş ve boyun kanserlerinde prognostik değeri ve toksiteyi ve yanıtı predikte edip etmeyeceği araştırılmış olup her ikisi açısından da anlamlı bulunmamıştır. Literatür verilerinin aksine istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen NLR yüksek grupta medyan genel sağkalım ve medyan progresyonsuz sağkalım uzun saptanmıştır.

SKUAMÖZ HÜCRELİ BAŞ VE BOYUN TÜMÖRLERİNDE 1 GÜNLÜK DOSETAKSEL, SİSPLATİN VE 5-FLORURASİL TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

İLDAN A.(2016). Skuamöz Hücreli Baş Ve Boyun Tümörlerinde 1 Günlük Doksetaksel, Sisplatin Ve5-florurasil Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi. İzmirKatipÇelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesiİç Hastalıkları Kliniği. Uzmanlık tezi. İzmir

Skuamöz hücreli baş ve boyun kanserleri tüm dünyada yıllık insidansı 500,000 yeni vakadır.

Skuamöz hücreli baş ve boyun kanserli hastaların çoğu (%60) evre III ve IV hastalardan oluşmaktadır.

Yaklaşık 30 yıldır kemoterapinin baş ve boyun kanserleri üzerine olan etkisini araştıran çalışmalar yapılmaktadır. Çalışmalar kemoterapinin tedavi yanıtını artırdığını, organ fonksiyonlarını koruma üzerine faydalı etkileri olduğunu göstermiştir. Bu faydalı etkilere karşı hangi kemoterapi rejiminin baş ve boyun kanserlerinde en iyi olduğu konusunda kesin ve net bir fikir yoktur. Üzerinde sık araştırma yapılan sık kullanılan rejimlerden biri de dosetaksel, sisplatin, 5-fluorouracil kombinasyonudur. Litaratürde bu rejimin 3 günlük ve 4 günlük devamlı infüzyon şeklinde uygulama şekilleri araştırılmış olmasına rağmen 1 günlük tedavi rejimi ile ilgili yeterli veri yoktur. Biz de çalışmamızda toksite profili ve uygulama zorluğu nedeniyle 3 ya da 5 günlük rejimlerini kateter problemleri ve hasta ile ilgili nedenlerden dolayı alamayacak olan hastalarda 1 günlük dosetaksel, sisplatin, 5-fluorouracil tedavisinin etkinliğini, toksitesini araştırmayı ve ek olarak birçok çalışma ile yüksek nötrofil/lenfosit oranının (NLR) çeşitli kanserlerde kolay elde edilebilir bir prognostik faktör olduğunun kanıtlanması nedeniyle hasta popülasyonumuzda NLR'nin prognoz ve/veya toksite belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmayı planladık.

Çalışmamıza 2006-2015 yılları arasında lokal ileri, rekürren ve/veya metastatik skuamöz hücreli baş ve boyun kanserli 35 hasta alındı. Hastalarımızın %34 ü daha önce herhangi bir tedavi almamışlardı. Çalışmamızda medyan GSK 15 ay(%95 CI 8,068-21,932) olarak saptandı. Yüksek NLR' nin azalmış genel sağ kalımı belirlemede istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü (p=0,396). Medyan PSK 10 ay(%95 CI 7,093-12,907) olarak saptandı.Genel yanıt oranı %62.9ve hastalık kontrol oranı %80 (TY 3(%8.6),PY 19 (%54.3), SY 6 (17.1). NLR' nin genel sağ kalımı ve progresyonsuz sağ kalımı belirlemede istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı(p=0,396 ve p=0,527). En sık görülen grade 3-4 toksiteler kilo kaybı(%8,6), kanama(%5,7), kusma(%5,7) olarak saptandı. Grade 3-4 toksiteyi tahmin etmede de NLR istatistiksel açıdan anlamsız bulundu(p=0,680).

Sonuç olarak 1 günlük dosetaksel,sisplatin,5-flouracil tedavisi lokal ileri ve/veya metastatik skuamöz hücreli baş ve boyun kanserinde efektif ve iyi tolere edilebilir bir kemoterapi rejimidir. Ek olarak çok sayıda çalışmada çeşitli kanserlerde NLR nin prognostik faktör olarak kullanılabileceği gösterilmiş olmasına rağmen çalışmamıza dahil edileen lokal ileri rekürren ve/veya metastatik baş ve boyun kanseri tanılı hastalarda NLR 'nin prognostik rolü olmadığı gösterildi.

EFFICACY OF ONE DAY DOCETAXEL, CISPLATİN AND 5-FLUOROURACIL REGIMEN IN PATIENTS WITH THE HEAD AND NECK CANCER

SUMMARY

İLDAN A.(2016). Efficacy Of One Day Docetaxel, Cisplatin And 5- Fluorouracil Regimen İn Patients With The Head And Neck Cancer. İzmir Katip Çelebi Univercity, Atatürk Training and Research Hospital, Interior Diseases Clinic.Expertise thesis. İzmir.

Head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) occur frequently with over 500,000 new cases diagnosed worldwide each year

At initial presentation, over 60% of patients with head and neck squamous cell carcinomas classified as stage III ve IV diseases.

There have been studies designed for research effect of chemotherapy on head and neck cancers almost 30 years. These studies show that chemotherapy have increase the response to the treatment and positive effect on preserve to the organ function. There is no absolutely consensus that chemotherapy is the best therapy regimen for head and neck cancers with all these positive results. Dose taxel, cisplatin and 5-FU have widely investigated and commonly used chemotherapy regimen. There are several studies for investigation to continuous infusion with 3 days and 4 days regimens in literature but there are no enough data for daily (1 day) regimen. We investigated DCF1 regimen on patients who can not take the DCF3 and DCF4 because of infusion problems (e.g. catheter problems) and toxicity profiles . We also aim to research the prognostic significance of NLR ratio as indirect indicator of immune response across tumors.

The study included 35 patient with local advanced, recurrent and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck cancer who were monitored between 2006 and 2015. 34% of patients didn't receive any treatment. Median overall survive

was 15 months (%95 confidence interval 8,068-21,932). Increased NLR wasn't found statistically significant to determine decreased overall survive (p=0,396). Median progression free survive was 10 months (%95 confidence interval 7,093-12,907) .Increased NLR wasn't found statistically significant to determine progression free survive (p=0,527).Overall response rate was %62.9 and disease control rate was %80 (complete response: 3(%8.6), partial response :19 (%54.3), stable disease : 6 (17.1)). Most commonly seen toxicity was weight loss(%8,6), bleeding (%5,7) and vomiting (%5,7) . Increased NLR wasn't found statistically significant to determine increased grade 3-4 toxicity (p=0,680).

As a result we conclude that docetaxel, cisplatin and 5-fu combination chemotherapy is effective and tolerable chemotherapy regimen for locally advanced, recurrent and metastatic squamous cell of the head and neck cancer patients. we also conclude that NLR , isn't useful as a prognostic and/or toxicity predictor in squamous cell carcinoma of the head and neck cancer.

KAYNAKLAR

1. Zender CA, Petrucci GJ. Why do patients with head and neck squamous cell Carcinoma experience distant metastases: can they be prevented? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 13:101-4
2. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
3. Chaturvedi AK, Anderson WF, LoRt-Tieulent J, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol* 2013; 31:4550.
4. SeiweRT TY, Salama JK, Vokes EE: The chemoradiation paradigm in head and neck cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 4:156-171, 2007.).
5. Rennemo E, Zatterström U, Boysen M. Impact of second primary tumors on survival head and neck cancer: an analysis of 2063 cases. *Laryngoscope* 2008;118:1350.
6. Chu PY, Chang SY, Huang JL, Tai SK. Different patterns of second primary malignancy in patients with squamous cell carcinoma of larynx and hypopharynx. *Am J Otolaryngol* 2010;31:168-
7. Licitra L, Felip E. ESMO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4): 121–122.
8. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F (2008) Cancer-related-inflammation. *Nature* 454:436-444
9. Balkwill F, Mantovani A (2001) Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 357:539-545
10. Mantovani A, Romero P, Palucka AK, Marcincola FM (2008) Tumour immunity: effector response to tumour and role of the microenvironment. *Lancet* 371:771-783
11. Colatta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A (2009) Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability carcinogenesis 30: 1073-1081.
12. Grivennikov SI, Greten FR, Karin MM (2010) Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 140:883-899.

- 13.** Smith RA, Bossonet L, Raraty M, Suttib R, Neoptolemos JP, Campbell F, Ghaneh P. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg*.2009 ;197(4):466-472.
- 14.** Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, Park KJ, Roh MS, Kim SG, Kim HJ. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers*.2012;17(3)
- 15.** Yuan DW, Zhu K, Li K, et al. The preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts recurrence and survival among patients undergoing R0 resection of adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Surg Oncol* 2014;110:333-40
- 16.** Asher V, Lee J, Innamaa A, et al. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol* 2011;13:499-503.
- 17.** Azab B, Shah N, Radbel J, et al. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to Platelet/lymphocyte ratio as a predictor of longterm mortality in breast cancer patients. *Med Oncol* 2013;30:432.
- 18.** Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, et al. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg* 2010;200:197-203.
- 19.** Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7.
- 20.** Gatta G, Botta L, Sanchez MJ, et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer* 2015; 51:2130.
- 21.** Eser S, Gürsu RU, Kesmezacar Ü, ve ark. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Birimi Yeni kurulan bir ünitenin 18 aylık sonuçları. *İstanbul Tıp Dergisi İstanbul Med J* 2012;13:13-18

- 22.** Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, et al. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res* 1998;18:4779
- 23.** Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol* 2013; 178:679.
- 24.** Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988; 48:3282.
- 25.** Spitz MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol* 1994; 21:281.
- 26.** Lewin F, Norell SE, Johansson H, et al. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer* 1998; 82:1367.
- 27.** Andre K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P. Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: a case-control study in the Doubs region of France. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31B:301.
- 28.** Proia NK, Paszkiewicz GM, Nasca MA, et al. Smoking and smokeless tobacco-associated human buccal cell mutations and their association with oral cancer--a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1061.
- 29.** Sapkota A, Gajalakshmi V, Jetly DH, et al. Smokeless tobacco and increased risk of hypopharyngeal and laryngeal cancers: a multicentric case-control study from India. *Int J Cancer* 2007; 121:1793.
- 30.** Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt EB, et al. Use of Swedish moist snuff, smoking and alcohol consumption in the aetiology of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern

Sweden. *Acta Otolaryngol* 2005; 125:991.

31.Znaor A, Brennan P, Gajalakshmi V, et al. Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men. *Int J Cancer* 2003; 105:681.

32.Tan EH, Adelstein DJ, Droughton ML, et al. Squamous cell head and neck cancer in nonsmokers. *Am J Clin Oncol* 1997; 20:146.

33.Firth NA. Marijuana use and oral cancer: a review. *Oral Oncol* 1997; 33:398.

34.Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, et al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:1071.

35.Aldington S, Harwood M, Cox B, et al. Cannabis use and cancer of the head and neck: case-control study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138:374.

36.Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, et al. Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1829.

37.Kato I, Nomura AM. Alcohol in the aetiology of upper aerodigestive tract cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994; 30B:75.

38.Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology ConsoRTium. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:777.

39.De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, et al. Hard liquor drinking is associated with higher risk of cancer of the oral cavity and pharynx than wine drinking. A case-control study in Uruguay. *Oral Oncol* 1998; 34:99.

- 40.**Druesne-Pecollo N, Tehard B, Mallet Y, et al. Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer. *Lancet Oncol* 2009; 10:173.
- 41.**Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, et al. Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. *J Clin Oncol* 2001;19:1358–1362
- 42.** Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6:963–968.
- 43.** Cruz I, Van den Brule AJ, Steenbergen RD, et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinomas, premalignant lesions and normal mucosa--a study using the polymerase chain reaction. *Oral Oncol* 1997; 33:182.
- 44.** Kobayashi I, Shima K, Saito I, et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma. *J Pathol* 1999; 189:34.
- 45.** Cruz I, Van Den Brule AJ, Brink AA, et al. No direct role for Epstein-Barr virus in oral carcinogenesis: a study at the DNA, RNA and protein levels. *Int J Cancer* 2000; 86:356.
- 46.** Goldenberg D, Benoit NE, Begum S, et al. Epstein-Barr virus in head and neck cancer assessed by quantitative polymerase chain reaction. *Laryngoscope* 2004; 114:1027.
- 47.** Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papilloma virus and a subset of Head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:709–720.
- 48.** Mendenhall WM, Logan HL. Human papilloma virus and head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 2009;32:535–539.

- 49.**Licitra L, Perrone F, Bossi P, et al. High-risk Humanpapilloma virüs affects prognosis in patientswithsurgicallytreatedoropharyngealsquamouscell carcinoma. *J Clin Oncol*2006;24:5630–5636.
- 51.**Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirusandsurvival of patientswithoropharyngealcancer. *N Engl J Med* 2010;363:24–35.
- 52.**Shillitoe EJ, Greenspan D, Greenspan JS, Silverman S Jr. Five-year survival of patients with oral cancer and its association with antibody to herpes simplex virus. *Cancer* 1986; 58:2256.
- 53.**Larsson PA, Edström S, Westin T, et al. Reactivity against herpes simplex virus in patients with head and neck cancer. *Int J Cancer* 1991; 49:14.
- 54.**Vaughan TL, StewaRT PA, Davis S, Thomas DB. Work in dry cleaning and the incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and oesophagus. *Occup Environ Med* 1997; 54:692.
- 55.**Becher H, Ramroth H, Ahrens W, et al. Occupation, exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and laryngeal cancer risk. *Int J Cancer* 2005; 116:451.
- 56.**Gordon I, Boffetta P, Demers PA. A case study comparing a meta-analysis and a pooled analysis of studies of sinonasal cancer among wood workers. *Epidemiology* 1998; 9:518.
- 57.**Dietz A, Ramroth H, Urban T, et al. Exposure to cement dust, related occupational groups and laryngeal cancer risk: results of a population based case-control study. *Int J Cancer* 2004; 108:907.
- 58.**Luce D, Gerin M, Leclerc A, et al. Sinonasalcancerandoccupationalexposureto formaldehydeandothersubstances. *Int J Cancer* 1993;53:224–231
- 59.**Guha N, Warnakulasuriya S, Vlaanderen J, Straif K. Betel quid chewing and the

risk of oral and oropharyngeal cancers: a meta-analysis with implications for cancer control. *Int J Cancer* 2014; 135:1433.

60.Schneider AB, Lubin J, Ron E, et al. Salivary gland tumors after childhood radiation treatment for benign conditions of the head and neck: dose-response relationships. *Radiat Res* 1998; 149:625.

61.Miyahara H, Sato T, Yoshino K. Radiation-induced cancers of the head and neck region. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998; 533:60.

62.Van der Laan BF, Baris G, Gregor RT, et al. Radiation-induced tumours of the head and neck. *J Laryngol Otol* 1995; 109:346.

63.Sale KA, Wallace DI, Girod DA, Tsue TT. Radiation-induced malignancy of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131:643.

64.Whatley WS, Thompson JW, Rao B. Salivary gland tumors in survivors of childhood cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134:385.

65.Kang HK. Feasibility of an epidemiologic study of submariners who received radium irradiation treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 115:433.

66.Rabinovics N, Mizrachi A, Hadar T, et al. Cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients. *Head Neck* 2014; 36:181.

67.Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:59.

68.Neves-Motta R, Ferry FR, Basílio-de-Oliveira CA, et al. Highly aggressive squamous cell carcinoma in an HIV-infected patient. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37:496.

69.Lacko M, Braakhuis BJ, Sturgis EM, et al. Genetic susceptibility to head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89:38.

70.Kutler DI, Singh B, Satagopan J, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003; 101:1249.

71.Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematologica* 2008; 93:511.

72.Birkeland AC, Auerbach AD, Sanborn E, et al. Postoperative clinical radiosensitivity in patients with fanconi anemia and head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 137:930.

- 73.**Wahlberg PC, Andersson KE, Biörklund AT, Möller TR. Carcinoma of the hypopharynx: analysis of incidence and survival in Sweden over a 30-year period. *Head Neck* 1998; 20:714.
- 74.**Galli J, Cammarota G, Calò L, et al. The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2002; 112:1861.
- 75.**Bradley PT, Bradley PJ. Branchial cleft cyst carcinoma: fact or fiction? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 21:118.
- 76.**Rennemo E, Zätterström U, Boysen M. Synchronous second primary tumors in 2,016 head and neck cancer patients: role of symptom-directed panendoscopy. *Laryngoscope* 2011; 121:304.
- 77.**Strobel K, Haerle SK, Stoeckli SJ, et al. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)--detection of synchronous primaries with (18)F-FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:919.
- 78.**Hujala K, Sipilä J, Grenman R. Panendoscopy and synchronous second primary tumors in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262:17.
- 79.**Haerle SK, Strobel K, Hany TF, et al. (18)F-FDG-PET/CT versus panendoscopy for the detection of synchronous second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2010; 32:319.
- 80.**Feldman PS, Kaplan MJ, Johns ME, Cantrell RW. Fine-needle aspiration in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol* 1983; 109:735.
- 81.**Tandon S, Shahab R, Benton JJ, et al. Fine-needle aspiration cytology in a regional head and neck cancer center: comparison with a systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2008; 30:1246.
- 82.**Pisharodi LR. False-negative diagnosis in fine-needle aspirations of squamous-cell carcinoma of head and neck. *Diagn Cytopathol* 1997; 17:70.
- 83.**Righi PD, Kopecky KK, Caldemeyer KS, et al. Comparison of ultrasound-fine needle aspiration and computed tomography in patients undergoing elective neck dissection. *Head Neck* 1997; 19:604.
- 84.**Takes RP, Righi P, Meeuwis CA, et al. The value of ultrasound with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy compared to computed tomography in the detection of regional metastases in the clinically negative neck. *Int J Radiat*

Oncol Biol Phys 1998; 40:1027.

85.Dammann F, Horger M, Mueller-Berg M, et al. Rational diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck region: comparative evaluation of CT, MRI, and 18FDG PET. AJR Am J Roentgenol 2005; 184:1326.

86.Wong WL, Hussain K, Chevretton E, et al. Validation and clinical application of computer-combined computed tomography and positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose head and neck images. Am J Surg 1996; 172:628.

87.Atula TS, Varpula MJ, Kurki TJ, et al. Assessment of cervical lymph node status in head and neck cancer patients: palpation, computed tomography and low field magnetic resonance imaging compared with ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. Eur J Radiol 1997; 25:152.

88.Hajek PC, Salomonowitz E, Turk R, Tscholakoff D, Kumpan W, Czembirek H: Lymph nodes of the neck: evaluation with US. Radiology: 1986;158 739-42.

89.Archer CR, Yeager, Herbold DR. Computed tomography vs histology of laryngeal cancer: their value in predicting laryngeal cartilage invasion. Laryngoscope 1983;93 (2):140-7.

90.Kuno H, Onaya H, Iwata R, et al. Evaluation of cartilage invasion by laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma with dual-energy CT. Radiology 2012; 265:488.

91.Vogl TJ, Schulz B, Bauer RW, et al. Dual-energy CT applications in head and neck imaging. AJR Am J Roentgenol 2012; 199:S34.

92.Anzai Y, Brunberg JA, Lufkin RB. Imaging of nodal metastases in the head and neck. J Magn Reson Imaging 1997; 7:774.

93.Curtin HD, Ishwaran H, Mancuso AA, et al. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases. Radiology 1998; 207:123. [26,27].

94.Van den Brekel MW, Stel HV, Castelijns JA, et al. Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria. Radiology 1990; 177:379.

95.Castelijns JA, van den Brekel MW. Detection of lymph node metastases in the neck: radiologic criteria. AJNR Am J Neuroradiol 2001; 22:3. [28,29], ve

96.Schwartz LH, Bogart J, Ford R, et al. Evaluation of lymph nodes with

RECIST 1.1. Eur J Cancer 2009; 45:261. [30].

97.Merritt RM, Williams MF, James TH, Porubsky ES. Detection of cervical metastasis. A meta-analysis comparing computed tomography with physical examination. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 123:149.

98.Don DM, Anzai Y, Lufkin RB, et al. Evaluation of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. Laryngoscope 1995; 105:669.

99.Sakata K, Hareyama M, Tamakawa M, et al. Prognostic factors of nasopharynx tumors investigated by MR imaging and the value of MR imaging in the newly published TNM staging. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43:273.33]

100.Rasch C, Keus R, Pameijer FA, et al. The potential impact of CT-MRI matching on tumor volume delineation in advanced head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39:841. [34].

101.Kuno H, Onaya H, Fujii S, et al. Primary staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer: CT, MR imaging and dual-energy CT. Eur J Radiol 2014; 83:e23.22,23],

102.Johansen J, Buus S, Loft A, et al. Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the DAHANCA-13 study. Head Neck 2008; 30:471.

103.Rudmik L, Lau HY, Matthews TW, et al. Clinical utility of PET/CT in the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma with an unknown primary: a prospective clinical trial. Head Neck 2011; 33:935.

104.Yabuki K, Tsukuda M, Horiuchi C, et al. Role of 18F-FDG PET in detecting primary site in the patient with primary unknown carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010; 267:1785.

105.Keller F, Psychogios G, Linke R, et al. Carcinoma of unknown primary in the head and neck: comparison between positron emission tomography (PET) and PET/CT. Head Neck 2011; 33:1569..

106.Johnson JT, Branstetter BF 4th. PET/CT in head and neck oncology: State-of-the-art 2013. Laryngoscope 2014; 124:913.

107.Escott EJ. Role of positron emission tomography/computed tomography

- (PET/CT) in head and neck cancer. *Radiol Clin North Am* 2013; 51:881.
- 108.** Xu G, Li J, Zuo X, Li C. Comparison of whole body positron emission tomography (PET)/PET-computed tomography and conventional anatomic imaging for detecting distant malignancies in patients with head and neck cancer: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2012; 122:1974.
- 109.** Garavello W, Ciardo A, Spreafico R, Gaini RM. Risk factors for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132:762.
- 110.** León X, Quer M, Orús C, et al. Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control. *Head Neck* 2000; 22:680.
- 111.** Leibel SA, Scott CB, Mohiuddin M, et al. The effect of local-regional control on distant metastatic dissemination in carcinoma of the head and neck: results of an analysis from the RTOG head and neck database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:549.
- 112.** Liao CT, Wang HM, Chang JT, et al. Analysis of risk factors for distant metastases in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 2007; 110:1501.
- 113.** Troell RJ, Terris DJ. Detection of metastases from head and neck cancers. *Laryngoscope* 1995; 105:247.
- 114.** Korver KD, Graham SM, Hoffman HT, et al. Liver function studies in the assessment of head and neck cancer patients. *Head Neck* 1995; 17:531.
- 115.** Houghton DJ, Hughes ML, Garvey C, et al. Role of chest CT scanning in the management of patients presenting with head and neck cancer. *Head Neck* 1998; 20:614.
- 116.** de Bree R, Deurloo EE, Snow GB, Leemans CR. Screening for distant b metastases in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000; 110:397.
- 117.** Loh KS, Brown DH, Baker JT, et al. A rational approach to pulmonary screening in newly diagnosed head and neck cancer. *Head Neck* 2005; 27:990.
- 118.** Reiner B, Siegel E, Sawyer R, et al. The impact of routine CT of the chest on

the diagnosis and management of newly diagnosed squamous cell carcinoma of the head and neck. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169:667.

119.Tan L, Greener CC, Seikaly H, et al. Role of screening chest computed tomography in patients with advanced head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120:689.

120.Ong TK, Kerawala CJ, MaRTin IC, Stafford FW. The role of thorax imaging in staging head and neck squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg* 1999; 27:339.

121.Keski-Säntti HT, Markkola AT, Mäkitie AA, et al. CT of the chest and abdomen in patients with newly diagnosed head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2005; 27:909.

122.Zanation AM, Sutton DK, Couch ME, et al. Use, accuracy, and implications for patient management of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission/computerized tomography for head and neck tumors. *Laryngoscope* 2005; 115:1186.

123.Brouwer J, de Bree R, Hoekstra OS, et al. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: is chest computed tomography sufficient? *Laryngoscope* 2005; 115:1813.

124.Brouwer J, Senft A, de Bree R, et al. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: is there a role for (18)FDG-PET? *Oral Oncol* 2006; 42:275.

125.Schmid DT, Stoeckli SJ, Bandhauer F, et al. Impact of positron emission tomography on the initial staging and therapy in locoregional advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2003; 113:888.

- 126.**Kim SY, Roh JL, Yeo NK, et al. Combined 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography as a primary screening method for detecting second primary cancers and distant metastases in patients with head and neck cancer. *Ann Oncol* 2007; 18:1698.
- 127.**Teknos TN, Rosenthal EL, Lee D, et al. Positron emission tomography in the evaluation of stage III and IV head and neck cancer. *Head Neck* 2001; 23:1056.
- 128.**Basu D, Siegel BA, McDonald DJ, Nussenbaum B. Detection of occult bone metastases from head and neck squamous cell carcinoma: impact of positron emission tomography computed tomography with fluorodeoxyglucose F 18. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133:801.
- 129.**Globocan <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900> (Accessed on June 28,
- 130.**National Comprehensive Cancer Network .Clinical practice guidelines in oncology.http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on February 27, 2016).
- 131.**Sykes AJ, Allan E, Irwin C. Squamous cell carcinoma of the lip: the role of electron treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 8:384.
- 132.**de Visscher JG, Grond AJ, Botke G, van der Waal I. Results of radiotherapy for squamous cell carcinoma of the vermilion border of the lower lip. A retrospective analysis of 108 patients. *Radiother Oncol* 1996; 39:9.
- 133.**Ganly I, Goldstein D, Carlson DL, et al. Long-term regional control and survival in patients with "low-risk," early stage oral tongue cancer managed by partial glossectomy and neck dissection without postoperative radiation: the importance of tumor thickness. *Cancer* 2013; 119:1168.
- 134.**Hinerman RW, Mendenhall WM, Morris CG, et al. Postoperative irradiation for

squamous cell carcinoma of the oral cavity: 35-year experience. *Head Neck* 2004; 26:984.

135.Gomez DR, Zhung JE, Gomez J, et al. Intensity-modulated radiotherapy in postoperative treatment of oral cavity cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73:1096.

136.Oliver RJ, Clarkson JE, Conway DI, et al. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD006205.

137.RobeRTson AG, Soutar DS, Paul J, et al. Early closure of a randomized trial: surgery and postoperative radiotherapy versus radiotherapy in the management of intra-oral tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998; 10:155.

138.Licitra L, Grandi C, Guzzo M, et al. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:327.

139.Liao CT, Chang JT, Wang HM, et al. Analysis of risk factors of predictive local tumor control in oral cavity cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:915.

140.Turner SL, Slevin NJ, Gupta NK, Swindell R. Radical external beam radiotherapy for 333 squamous carcinomas of the oral cavity--evaluation of late morbidity and a watch policy for the clinically negative neck. *Radiother Oncol* 1996; 41:21.

141.Stenson KM, Kunnavakkam R, Cohen EE, et al. Chemoradiation for patients with advanced oral cavity cancer. *Laryngoscope* 2010; 120:93.

142.Sturgis EM, Ang KK. The epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer is here: is it time to change our treatment paradigms? *J Natl Compr Canc Netw*

2011; 9:665.

143.Genden EM, Kotz T, Tong CC, et al. Transoral robotic resection and reconstruction for head and neck cancer. *Laryngoscope* 2011; 121:1668.

144.NCCN Clinical Practice Guidelines, Head and Neck Cancers 1

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

145.Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer* 2005; 114:806.

146.Curado MP, Hashibe M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2009; 21:194.

147.Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988; 48:3282.

148.Takes RP, Strojan P, Silver CE, et al. Current trends in initial management of hypopharyngeal cancer: the declining use of open surgery. *Head Neck* 2012; 34:270.

149.Martin A, Jäckel MC, Christiansen H, et al. Organ preserving transoral laser microsurgery for cancer of the hypopharynx. *Laryngoscope* 2008; 118:398.

150.Steiner W, Ambrosch P, Hess CF, Kron M. Organ preservation by transoral laser microsurgery in piriform sinus carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124:58.

151.Eckel HE, Staar S, Volling P, et al. Surgical treatment for hypopharynx carcinoma: feasibility, mortality, and results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124:561.

152.Karatzanis AD, Psychogios G, Waldfahrer F, et al. T1 and T2 hypopharyngeal

cancer treatment with laser microsurgery. *J Surg Oncol* 2010; 102:27.

153. Suárez C, Rodrigo JP, Silver CE, et al. Laser surgery for early to moderately advanced glottic, supraglottic, and hypopharyngeal cancers. *Head Neck* 2012; 34:1028.

154. Hall SF, Groome PA, Irish J, O'Sullivan B. The natural history of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Laryngoscope* 2008; 118:1362.

155. American Society of Clinical Oncology, Pfister DG, Laurie SA, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:3693.

156. Tamura Y, Tanaka S, Asato R, et al. Therapeutic outcomes of laryngeal cancer at Kyoto University Hospital for 10 years. *Acta Otolaryngol Suppl* 2007; :62.

157. Trotti A 3rd, Zhang Q, Bentzen SM, et al. Randomized trial of hyperfractionation versus conventional fractionation in T2 squamous cell carcinoma of the vocal cord (RTOG 9512). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89:958.

158. Chera BS, Amdur RJ, Morris CG, et al. T1N0 to T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78:461.

159. Sakata K, Oouchi A, Nagakura H, et al. Accelerated radiotherapy for T1, 2 glottic carcinoma: analysis of results with KI-67 index. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:81.

160. Hinerman RW, Mendenhall WM, Amdur RJ, et al. Carcinoma of the supraglottic larynx: treatment results with radiotherapy alone or with planned

neck dissection. *Head Neck* 2002; 24:456.

161.Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Hinerman RW. T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19:4029.

162.Ganly I, Patel SG, Matsuo J, et al. Analysis of postoperative complications of open partial laryngectomy. *Head Neck* 2009; 31:338.

163.Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR, et al. Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266:1333.

164.Kelly SL, Jackson JE, Hickey BE, et al. Multidisciplinary clinic care improves adherence to best practice in head and neck cancer. *Am J Otolaryngol* 2013; 34:57.

165.Wheless SA, McKinney KA, Zanation AM. A prospective study of the clinical impact of a multidisciplinary head and neck tumor board. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 143:650.

166.Wuthrick EJ, Zhang Q, Machtay M, et al. Institutional clinical trial accrual volume and survival of patients with head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33:156.

167.Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:145.

167.Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *J Immunol*, 2007;121;1-14

168. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of Cancer Immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*,2004; 21:137-148

- 169.** Proctor et al. 2011; Kinoshita et al. 2012; Lee et al.2013; Hu et AL.2014; Paramanathan et al.2014.
- 170.**Baghi M, Hambek M, Wagenblast J, May A, Gstoettner W, Knecht R a phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patient with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Anticancer Res.* 2006;26(1B):585.
- 171.** Janinis J, Papadakou M, Xidakşs E, Boukis H, Poulis A, Panagos G, Lefantzis D Combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in previously treated patients with advanced/recurrent head and neck cancer: a phase II feasibility study. *Am J Clin Oncol* 2000 ;23(2):128.
- 172.**Eisenberger M et al. Carboplatin an active platinum analog for the treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck *J Clin Oncol.*1986;4(10):1506
- 173.** Forastiere AA, Metch B Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, Kish JA, McClure S, VonFeldt E, Williamson Sk randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck. A Southwest Oncology Group Study. *J clin Oncol.*1992;10(8):1245.
- 174.** Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:3562.
- 175.** Specht L, Larsen SK, Hansen HS. Phase II study of docetaxel and cisplatin in patients with recurrent or disseminated squamouscell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2000; 11:845
- 176.**Y. Kucukzeybek et al. Docetaxel and platinum combination chemotheraapy inlocally advanced or metastatic head and neck cancer. *JournL Of Buon* 13: 199-203,2008

177. Worden FP, Moon J, Samlowski W, et al. A phase II evaluation of a 3hour infusion of paclitaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: Southwest Oncology Group study 0007. *Cancer* 2006; 107:319.

178. Shin DM, Glisson BS, Khuri FR, et al. Phase II trial of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin in patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16:1325

