

T.C.
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

107575

**BAŞ BOYUN TÜMÖRLERİNDE
İLİMLİ AKSELERE
(HAFTADA ALTI FRAKSİYON)
RADYOTERAPİ**

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

107575

Dr. İbrahim Barış OKUMUŞ

Samsun / 2001

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Anatomi	2
2.2 Epidemiyoloji	6
2.3 Etyoloji	7
2.4 Patoloji	7
2.5 Klinik ve Tanı	9
2.6 Evreleme	12
2.7 Prognostik Faktörler	17
2.8 Tedavi	19
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	33
3.1 Hasta Seçimi	33
3.2 Hasta ve Tümör Özellikleri	33
3.3 Tedavi	35
3.4 Tedavi Öncesi Değerlendirme	38
3.5 Tedavi Sırasındaki Değerlendirme	38
3.6 Tedavi Sonrası İzlem	38
3.7 Tedavi Yanıtı	38
3.8 Lokorejyonal Kontrol, Uzak Hastalıksız ve Hastalıksız Sağkalım ..	39
3.9 Toksisite	39
3.10 Sağkalım	39
3.11 İstatistik	39
4. BULGULAR	42
4.1 Tedavi Yanıtı	42
4.2 Lokorejyonal Kontrol, Uzak Hastalıksız ve Hastalıksız Sağkalım ..	42
4.3 Genel Sağkalım	42

4.4 Toksikite	43
5. TARTIŞMA	48
5.1 Tedavi Yanıtı, Lokorejyonal Kontrol, Uzak Hastaliksız ve Hastaliksız Sağkalım	50
5.2 Genel Sağkalım	52
5.3 Toksikite	53
6. SONUÇLAR	59
7. KAYNAKLAR	61



TABLO LİSTESİ

Tablo I	Dudak ve Oral Kavite Tümörleri Evrelemesi	13
Tablo II	Orofarinks ve Hipofarinks Tümörleri Evrelemesi	14
Tablo III	Nasofarinks Tümörleri Evrelemesi	15
Tablo IV	Larinks Tümörleri Evrelemesi	16
Tablo V	Evre Gruplamaları	17
Tablo VI	Radyasyonun Akut Yan Etkileri Skorlama Tablosu	28
Tablo VII	Radyasyonun Geç Yan Etkileri Skorlama Tablosu	31
Tablo VIII	Karnofsky Performans Skalası	34
Tablo IX	ECOG Skalası	35
Tablo X	Hasta Karakteristikleri	41
Tablo XI	Radyasyonun Akut Yan Etkileri	44
Tablo XII	Radyasyonun Geç Yan Etkileri	45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1	Nasofarinks Tümörlerinde Standart Tedavi Alanı	39
Şekil 2	Supraglottik Larinks Tümörlerinde Standart Tedavi Alanı	40
Şekil 3	Glottik Larinks Tümörlerinde Tedavi Alanı	40
Şekil 4	Lokorejyonel Kontrol Grafiği	46
Şekil 5	Uzak Hastalısız Sağkalım Grafiği	46
Şekil 6	Hastalısız Sağkalım Grafiği	47
Şekil 7	Genel Sağkalım Grafiği	47



ÖZET

Amaç: Prospektif nonrandomize “Baş-Boyun Tümörlerinde İlimli Akselere (Haftada Altı Fraksiyon) Radyoterapi” çalışmamızın amacı, baş boyun bölgesinin yassı hücreli karsinomlarında prognozu etkileyen en önemli faktörlerden olan toplam tedavi zamanını azaltarak, kabul edilebilir akut ve geç yan etkilerle beraber yüksek lokal kontrol oranları sağlamaktır.

Yöntem: Nisan 1998 – Nisan 2000 yılları arasında baş boyun bölgesinin yassı hücreli tümörü olan 38 hastaya ⁶⁰Kobalt aygıtıyla 1.8 – 2 Gy’lik günlük fraksiyonlarla haftada altı fraksiyon radyoterapi uygulandı (ılımlı akselere şema). 60 – 70 Gy’lik total dozlar 5 – 6 haftada verildi.

Bulgular: İlimli akselere radyoterapiyle hastaların %80’inde tam yanıt alındı. 39 aylık izlem sonucu hastaların %71.5’inde lokorejyonal kontrol sağlandı. Lokorejyonal kontrol süresi ortalama 19.8 ay, bir ve üç yıllık lokorejyonal kontrol olasılığı sırasıyla %90 ve %72.7’dir. Hastaların %92’sinde metastaz saptanmadı. Uzak metastazsız sağkalım ortalama 20.3 ay, bir ve üç yıllık uzak metastazsız sağkalım olasılığı %93.5 ve %89.9’dır. Hastaların %68.5’i hastaliksız olarak izlendi. Hastaliksız sağkalım ortalama 17.1 aydır; bir ve üç yıllık hastaliksız sağkalım olasılığı %74.8 ve %56.6’dır. Yirmiyedi hasta (%71) halen yaşamaktadır. Ortalama sağkalım 21.5 ay, bir ve üç yıllık sağkalım olasılığı % 76.2 ve %69.6’dır. Tedaviye bağlı olarak hastaların %48’inde grade 3 – 4 akut yan etki izlendi. Bir hastada grade 4 yan etki saptandı. Bu hasta tedavinin akut yan etkileri nedeniyle programdan çıkartıldı. Hastaların %8’inde grade 3 geç yan etki saptandı. Hiçbir hastada grade 4 geç yan etki gözlenmedi.

Sonuç: İlimli akselere radyoterapi şemasıyla kabul edilebilir akut ve geç yan etkilerle lokal kontrol oranlarını arttırmak olası olabilir. Ancak bu konuda kesin hüküm verebilmek için daha çok sayıda araştırmaya ve geniş serilere gereksinim vardır.

Anahtar Sözcükler: Baş-boyun tümörleri, radyoterapi, akselerasyon, akut ve geç radyasyon toksisitesi.

ABSTRACT

Purpose: Our study aim “ a prospective nonrandomize mild accelerated radiotherapy in head and neck cancer (six fractions/ week)” is to achieve high local control rates in squamous cell carcinoma of head and neck region with decreasing total treatment period that is one of the most important factor effecting the prognosis and with acceptable acute and late complications.

Methods: Thirtyeight patients with squamous cell carcinoma of the head and neck were treated with ⁶⁰Cobalt, 1.8-2 Gy/fraction/day, six days/week, 60–70 Gy/5–6 weeks between April 1998 – April 2000.

Results: Complete response was achieved in 80% of the patients with mild accelerated radiotherapy. 71.5% of the patients showed overall locoregional control during 39 months follow up. Median locoregional control period was 19.8 months; 1 and 3-year locoregional control rates were 90% and 72.7%, respectively. There was no distant metastase in 92% of the patients. Distant metastase-free survival was 20.3 months; 1 and 3-year distant metastase-free survival were 93.5% and 89.9%, respectively. Overall disease-free survival rate was 68.5%. Disease-free survival was 17.1 months; 1 and 3-year disease-free survival rates were 74.8% and 56.6%, respectively. 27 patients (71%) are still surviving. Overall survival was 21.5 months. One and 3-year overall survival rates were 76.2% and 69.6%, respectively. Grade 3-4 acute complications related to the treatment were observed in .48% of the patients. Grade 4 acute complications were noted in two patients. One patient was excluded from the trial because of the acute complications. Grade 3 late complications were observed in 8% of the patients. Grade 4 late complications were not seen in any patient.

Conclusion: Increasing local control rates with acceptable acute and late complications can be possible with the use of mild accelerated radiotherapy scheme. But to make a certain decision about this modality, we need to make more trials with large series.

Keywords: Head and neck cancer, Radiotherapy, Acceleration, Acute and late radiation toxicities.

I- GİRİŞ ve AMAÇ

Baş boyun bölgesi çok sayıda hassas, karmaşık şekilde organize olmuş organları barındırır. Bu bölge hem temel fizyolojik fonksiyonlarda hem de kişilerin görünümü, ifadesi ve sosyal etkileşimlerinde rol oynar.⁽¹⁾ Baş boyun tümörlerinin (BBT) çoğunluğunu oral kavitenin, farinksin ve larinksin epiteliyal hücreli kanserleri oluşturur. Tüm kanserlerin %3-5'ini, kanserden ölümlerin ise %2.2'sini oluşturur.⁽¹⁻³⁾ Dünyada her yıl yarım milyon yeni BBT vakası oluşmaktadır.^(1, 3) Yerleştiği bölge ve boyuta bağlı olarak bu bölgedeki tümörler çeşitli derecelerde yapısal dejenerasyonlara ve fonksiyonel bozukluklara yol açar. Bu hastaların tedavisini cerrahi, radyoterapi (RT), kemoterapi (KT) veya bunların kendi aralarındaki kombinasyonları oluşturmaktadır. Son yirmi yılda tıpta özellikle de radyasyon onkolojisindeki gelişmelere paralel olarak BBT'nin tedavisinde de ilerlemeler olmuştur.⁽⁴⁻⁶⁾ RT'nin temel prensibi olan "sağlam dokularda en az hasarla, tümörlü hücrelerin yok edilmesinde en fazla başarı" ilkesine bağlı kalınarak geliştirilen fraksiyon çalışmalarının tek başına veya diğer tedavi modaliteleriyle birlikte kullanımıyla yüksek lokal kontrol ve sağkalım oranlarına ulaşılmaya çalışılmıştır. Haftada beş kere uygulanan 1.8 - 2 Gy'lik günlük fraksiyonlarla verilen konvansiyonel RT şemasının dışında, konvansiyonel RT ile aynı sürede verilen fakat total dozların daha yüksek olduğu hiperfraksiyone RT şeması ve konvansiyonel RT şemasına benzer dozların daha az zamanda verildiği akselere RT'nin çeşitli alt grupları ile kombinasyonları bu çalışmalarda kullanılan fraksiyon şemalarıdır.

Yapılan çeşitli çalışmalarda tüm tedavi zamanının kısaltılmasıyla lokal kontrol ve sağkalımda anlamlı artışlar elde edilebileceği gösterilmiştir. Bu çalışmaların çıkış noktası tümör repopulasyonunun azaltılmasıdır. Ancak tüm tedavi zamanının kısaltılması beraberinde akut ve geç yan etkilerde anlamlı derecelerde artışı getirmektedir. Çalışmamızda akselere RT'nin bir alt grubu olan, günlük 1.8 – 2 Gy'lik fraksiyon dozlarıyla haftada altı gün uygulanan ılımlı akselere RT şeması tek başına veya post-operatif olarak kullanılmıştır. Bu sırada tedavinin hastalar üzerindeki akut ve geç yan etkilerini gözleyerek ılımlı akselere fraksiyonasyonunun tolere edilip edilemeyeceğini saptamak amaçlanmıştır. Total tedavi zamanının kısaltılmasıyla, bölge hastanesi konumunda olup hastalarını yatırarak tedavi eden merkezlerin, hastalarını daha kısa sürede externe edip, maliyeti azaltarak hizmet verilen hasta sayısının artırılması da ikincil amaç olarak belirlenmiştir.

2- GENEL BİLGİLER

2.1 Anatomi

2.1.1 Dil Kökü Anatomisi

Dilin arka 1/3'ü dil kökü olarak adlandırılır. Orofarinks içinde palatoglossal arkın (anterior tonsiller sütun) posterior ve inferiorunda uzanır. Önde sirkumvallat papillayla, lateralde glossofaringeal sulkus ve orofaringeal duvarla ve inferiorda glossoepiglottik fossa veya vallekula ve faringoepiglottik foldla sınırlıdır. Dil kökünü şekillendiren kalın kaslar oral dille devamlıdır. Bu kaslar mandibula sınırından orijin alır ve hyoid kemiğe uzanır. Konuşmanın ve yutmanın gerçekleşmesi için gereklidir. Submukozal yayılım gösteren lenfoid doku, dil kökündeki lingual tonsillerdedir. En önemli bölümü Waldeyer halkasının kaudal bölümüdür. Bu bölüm nasofaringeal ve faringeal tonsilleri içerir.^(3, 5-8)

2.1.2 Hipofarinks Anatomisi

Hipofarinks posterolateralde larinksle ilişkilidir. Arieplottik folddan hyoid kemik düzeyine, krikoid kartilajın alt düzeyine uzanır. Üç bölgeye ayrılmıştır: Priform fossa, postkrikoid bölge ve postero-faringeal duvar. Priform fossa larinkse kadar devam eder ve aşağıda larinksin her iki yanına uzanır, tiroid kartilajın iç görünümüne yatay yerleşir. Postkrikoid bölge larinksin posteriorundadır ve aritenoidden krikoid kartilajın alt sınırına kadar uzanır. Posterior faringeal duvar vallekulanın tabanından krikoid kartilaja kadar uzanır. Tirohyoid membrandan üst, alt derin servikal ve supraklavikuler nodlara kadar zengin lenfatik drenaj vardır.^(3, 5, 6, 9, 10)

2.1.3 Larinks Anatomisi

Larinks supraglottik, glottik ve subglottik bölgelere ayrılmıştır. Supraglottik larinks, epiglot, yalancı vokal kordlar, ventriküller ve arieplottik foldlardan oluşur, aritenoidleri içerir. Glottis gerçek vokal kordlar ve anterior komissürü içerir. Subglottis vokal kordların aşağısında lokalizedir. Glottis ve supraglottik larinks arasındaki sınır çizgisinin lateral kenarı, klinik olarak ventrikülün apexi olarak düşünülür. Glottis ve subglottisin arasındaki sınırın vokal kordun serbest kenarının 5 mm aşağısından başladığı ve krikoid kartilajın alt sınırıyla trakeanın başlangıcında sonlandığı kabul edilir. Larinksin dış görünüşünü hyoid kemik, tiroid kartilaj ve krikoid kartilaj belirler. Krikoid kartilaj yalnızca halkayı tamamlar. Daha mobil alt çatı kalp şeklindeki epiglottis ve aritenoidler, kornikulat ve kuneiform kıkırdaklarla oluşur. Kornikulat ve

kuneiform kıkırdaklar her iki ariepiglottun sonundaki küçük yuvarlak çıkıntılardır. Eksternal laringeal çatı, tirohyoid, krikotiroid ve krikotrakeal ligament veya membranlarla birbirine bağlanır. Epiglottisin tiroepiglottik ligamentle tiroid kartilaja bağlandığı noktanın altında tiroid noç, yukarısında anterior komissur vardır. Alt çatının alt bölümünün elastik membranı konus elastikus olarak adlandırılır. Vokal ligamentler ve kaslar arkada aritenoidin vokal parçası, önde tiroid kartilaja uzanırlar. Larinksin intrinsek kasları kordların hareketini kontrol ederler. Ekstresek kaslarıysa yutmadan sorumludurlar. Krikotiroid kaslar vokal kordların gerilme ve uzamasını gerçekleştirirler; superior laringeal sinir tarafından innerve edilirler. Epiglottisin laringeal yüzeyi ve vokal kordların serbest kenarı yassı epitelle kaplıdır. Laringeal arterler superior ve inferior thyroid arterlerin dallarıdır. Supraglottik yapıların zengin kapiller lenfatik pleksusu vardır. Ana gövdeleri preepiglottik bölgede ve tirohyoid membrandır. Çoğunluğu subdigastrik lenf nodlarında sonlanır. Az bir kısmı orta internal jugular zincire drene olur. Gerçek vokal kordların kapiller lenfatikleri yoktur. Subglottik bölgede az miktarda kapiller lenfatik vardır. Tiroidin isthmus bölgesindeki pretrakeal lenf nodlarına (Delphian) giderler. Bir kısımda paratrakeal ve inferior jugular zincire drene olur. Sonuçta glottik kanserden lenfatik yayılım sadece tümör supraglottik veya subglottik bölgede varsa görülür. (3, 5, 6, 10, 11)

2.1.4 Nasofarinks Anatomisi

Sınırları anteriorda posterior koanaya, superiorda sfenoid kemiğe, posteriorda klivus ve ilk iki vertebraya ve inferiorda yumuşak damağa uzanır. Anteriorda nasal fossaya, inferiorda orofarinkse açılır. Fakat diğer bölgeleri kapalıdır. Lateral ve posterior duvarları faringeal fasya oluşturur. Nasofarinks medial pterigoid kasın posterior yüzeyi boyunca ileri doğru uzanır. Nasofarinksin çatısı aşağı doğru eğimlidir ve posterior duvarla süreklilik gösterir. Bu bölgede özellikle çocuklarda bol lenfoid doku mukozası ve faringeal tonsil veya adenoidler bulunur. Östaki borusu nasofarinksin lateral duvarına açılır. Arka sırttaki orifis torus tubaryus olarak adlandırılır. Torus tubaryusun hemen posteriorundaki girinti Rosenmüller'in fossası olarak adlandırılır. Foramen laserum direk olarak orta kranyal fossaya açılır. Nasofarinks kanseri orta kranyal fossaya bu yolla yayılır. Nasofarinks mukozasının lenfatikleri orta hattın anteroposteriorundadır. Bunların küçük bir grubu kafa tabanının yanındaki lateral ve posterior farinksteki nodlara drene olur. Parafaringeal ve retrofaringeal nodlar olarak

adlandırılır. Bu grubun en üstündeki nodlar Rouviere nodlarıdır. Diğer lenfatikler nasofarinksden derin posterior servikal nodlara ve juguler lenf nodu zincirlerine giderler. Mastoid tipinde sternokleidomastoid kasın kenarında uzanan bu nodların tutulumu karakteristik nasofarinks kanser kitlelerini oluşturur. Üçüncü bölüm jugulodigastrik nodları içerir (Ledermann nodları). Nasofarinks kanserinde tutulumu sıklıkla üst derin servikal lenf nodları gibidir.^(3, 5, 6, 12, 13)

2.1.5 Oral Kavite Anatomisi

Oral kavitenin dışını üst ve alt dudaklar oluşturur. İçeride gingivobukkal oluk, bukkal mukoza, üst ve alt gingiva, sert damak, ağız tabanı ve hareketli dilin ön 2/3'ünü içerir.

Dudaklar. Dudakları, iç yüzeyi stratifiye yassı epitelle, dışarısı ciltle çevrili orbiküler kasların büyük kısmı oluşturur. Cilt ve muköz membran arasındaki yassı epitelden oluşmuş ince tabaka vermilyon olarak adlandırılır. Dudak tümörleri karşı dudakla temas eden vermilyon bölümünden oluşur. Kanlanması brakial arterin dalı olan labial arterdendir.

Gingiva. Üst gingivayı maksiller sinirin alveolar kenarı biçimlendirir. Mukoza ve dişlerle çevrilidir, sert damakla devamlıdır. Alt gingivayı ağız tabanının gingivobukkal oluğun mukozası örter. Posterior da retromolar trigon ve yukarıda maksiller tuberositasla devamlıdır. Alveolar kenarın muköz membranında minör salivator glandlar bulunmaz.

Bukkal Mukoza. Bukkal mukoza dudaklar ve yanakların iç yüzeyini döşeyen muköz membranın üst kısmını oluşturur. Maseter kası businatör kasın posterior ve lateralinde yer alır. Bukkal mukozanın kanlanması fasyal arterden olur.

Ağız Tabanı. Ağız tabanı alt gingivanın iç tarafından, ön tonsillar sütun başlangıcının lateraline doğru uzanır. Önde lingual frenulum tarafından ikiye bölünür. Ağız tabanı stratifiye yassı epitelli muköz membranla çevrilidir. Submaxillar kanal (Wharton kanalı) yaklaşık 5 cm uzunluğundadır. Sublingual gland ve genioglossus kasın arasında seyreder. Orifisi ağız tabanının önünde orta hattın yanındadır. Arteriyel dolaşım external karotid arterinden gelen lingual arterdir.

Oral Dil. Dil, stiloglossus, hyoglossus ve hyoid kasların yaptığı muskuler bir organdır. Dil stratifiye yassı epitelli muköz membranla çevrilidir. Oral hareketli dil, dil kökünden 'V' çizgisiyle ayrılır. Oral dil uç, dorsum, lateral sınır ve yüzey altından oluşur. Arteriyel dolaşım external karotid arterinden gelen lingual arterdendir. Üst dudağın lenfatik

drenajı büyük oranda submaksiller, bazen de preaurikuler ve parotid lenf nodlarına olur. Alt dudakın lenfatikleri submaksiller ve posteriorda subdigastrik lenf nodlarına olur. Orta hattın kenarında lokalize lezyonlar submental nodlara veya her iki yüzdeki submaksiller lenf nodlarına drene olabilir. Üst gingivanın lenfatik drenajı submaksiller ve üst servikal lenf nodlarıdır. Bukkal mukozanın lenfatik drenajı ise submaksiller ve subdigastrik lenf nodlarına olur. Oral dilin lenfatik drenajı primer olarak submaksiller ve subdigastrik lenf nodlarıdır. Lenfatik yolun, primer drenajı by-pass yaparak direk olarak midjuguler zincire gidebildiği gösterilmiştir. Bu olay, bu lokalizasyondaki metastatik lenf nod sıklığını açıklar. Ağız tabanının lenf nod drenajının ilk kademesi submaksiller ve subdigastrik lenf nodlarına olur. Submental lenf nodlarına drenaj sık değildir. (3, 5, 6, 9, 14, 15)

2.1.6 Tonsiller Fossa ve Posterior Boğaz Arkı Anatomisi

Orofarinks, oral kavitenin posteriorunda yerleşmiştir. Nasofarinksin altında ve laringofarinksin üstündedir. Palatin ark, oral kavite ve laringofarinks arasındaki sınır bölgesidir. Yukarıda yumuşak damak ve uvulayla, lateralde anterior tonsiller sütun ve glossopalatin olukla, inferiorda glossofaringeal oluk ve dil köküyle sınırlanmıştır. Retromolar trigon boğaz arkını bütünüyle içerebilir, bununla beraber bu yapı oral kavitenin içindedir. Lateral sınır bukkal mukozanın yukarısına uzanır ve medialde anterior tonsiller sütunla karışır. Tabanı alt molarların distal yüzeyiyle biçimlenir ve gingivolingual olukla komşudur. Orofarinksin lateral duvarı posteriorda tonsiller fossa ve posterior tonsiller sütunla sınırlıdır. Tonsiller fossa lateral ve posterior faringeal duvarla devamlılık gösterir. Stratifiye yassı epitel bütün bu yapıları sarar. Tonsilde bol lenfoid yapı mevcuttur. Tonsiller fossa ve boğaz arkının zengin submukozal lenfatik yapısı vardır. Drenajları subdigastrik, üst servikal ve faringeal lenf nodlarına drene olur. Submaksiller lenf nodları retromolar trigonun, bukkal mukozanın ve dil kökünün tutulu olduğu lezyonlarda tutulabilir. Retromolar trigon, anterior boğaz sütunu ve yumuşak damak lezyonlarında drenaj posterior servikal lenf nodlarıdır. (5, 6, 16)

2.1.7 Lenf Nodları

Boyun bölgesinde çok sayıda lenfatik zincir ve lenf nodu vardır. Bu nodlara metastaz BBT'li hastalar için oldukça önemli bir prognostik faktördür. Lenf nodu metastaz ilişkisini kolaylaştırmak amacıyla boyun lenfatikleri sekiz gruba ayrılmıştır:

- Düzey I: Submental, submandibuler.

- Düzey II: Üst juguler.
- Düzey III: Midjuguler.
- Düzey IV: Alt juguler.
- Düzey V: Posterior üçgendeki lenf nodları.
- Düzey VI: Prelaringeal (delfian), pretrakeal, paratrakeal.
- Düzey VII: Üst mediastinal.
- Diğer: Retrofaringeal, businatör (fasial), intraparotid, preaurikuler, postaurikuler, suboksipital.^(3, 17)

2.2 Epidemiyoloji

BBT deri kanserleri hariç tutulursa tüm kanserlerin %2-5'ini oluşturur.^(2, 18-22) Kanserden ölümlerin %2.2'sinin nedeni bu bölgedeki tümörlerdir.⁽²⁾ Dünyada her yıl 500,000 yeni BBT vakası oluşmaktadır.⁽²⁰⁾ Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1997 yılında 30,750 yeni vaka tespit edilmiştir.^(20, 23, 24) 2000 yılında ABD'de beklenen yeni vaka sayısı ise 20,200 erkek, 10,000 kadın olmak üzere toplam 30,200'dür. 2000 yılında beklenen ölüm sayısı 5,100 erkek, 2,700 kadın, toplam 7,800 kişidir.⁽²⁵⁾

BBT'nin en sık görülen deri dışı tümörleri larinks kanseridir.^(19, 26-28) Larinks kanserlerinden ise en sık karşılaşılanı glottik larinks karsinomudur.⁽²⁹⁾ Tüm kanserlerin %2'sini oluşturmaktadır.⁽²⁾ Larinks kanserinin insidansı 100,000'de 4.5'dur.⁽¹⁰⁾ Hastalardaki erkek kadın oranı 4.5/1'dir. Orta yaşlarda daha sık görülmektedir.^(2, 10)

Oral kavite tümörleri 100,000'de 9.5 oranında görülür. ABD'de 2000 yılında 22,000 yeni vaka ve 5,700 ölüm oranı beklenmektedir. Oral kavite tümörlerinin görülme sıklığı şu şekildedir: Alt dudak (%38), dil (%22), ağız tabanı (%17), gingiva (%6), damak (%6), retromolar trigon (%5), üst dudak (%4), bukkal mukoza (%2).⁽¹⁵⁾

Orofaringeal tümörlerin ABD'de 2000 yılında beklenen tahmini vaka sayısı 8,200'dür.⁽⁸⁾

Nasofarinks kanserinin dünya üzerindeki dağılımı büyük farklılıklar göstermektedir. ABD'de 100,000'de 0.2-0.5 oranında görülürken Çin ve Hong Kong'da bu oran 100,000'de 25-50'dir.^(13, 30, 31)

2.3 Etyoloji

BBT'nin yassı hücreli karsinomları (YHK) ile sigara içimi ve alkol kullanımı arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir.⁽⁴⁾ Bunun dışında genel olarak BBT'nin gelişmesinde aşağıdaki faktörler rol oynar:

- Sigar ve pipo içimi (Özellikle dudak ve bukkal kavite tümör oranlarını arttırırken, faringeal malignansileri etkilemezler),
- Dumansız tütün kullanımı (tütün çiğneme),
- Sigara içimi ile beraber olan gastroözefajial reflü.
- Sigara içimiyle beraber az yağ alımı,
- Marihuana,
- Herpes Simplex Virüsü,
- Human Papilloma Virüsü,
- Epstein Barr Virüsü, BBT içinde yalnızca nasofarinks kanserli hastaların serumunda antikorlarına rastlanmıştır.
- Diyet. Vitamin A ve sentetik retinoidlerin kültür ve canlıda normal, premalign, malign hücrelerin büyüme ve diferansiyasyonunu düzenlediği düşünülmektedir. Nitrozamin ve buğulanmış balık ürünlerinden zengin diyetle nasofarinks kanseri arasındaki ilişki araştırılmaktadır.
- Mesleki risk faktörleri. Çelik, tekstil, metal, aşırı nikel, sülfürik asit, mustard ve gazla uğraşan meslek grupları ile boru tesisatçısı ve makinistler.
- Multipıl primer tümör riski. Eğer sigara içimi de varsa özefagus karsinomu ile beraber senkronoz olabilir (altı ay içinde).
- Genetik.

2.4 Patoloji

Nasofarinks tümörlerinin %90'ı epidermoid veya undiferansiye tümörlerdir. %10'u lenfoma, plazmositom, minör salivatör gland orijinli tümörler, melanomlar, rhabdomyosarkom ve kordomalardır. Adenoid kistik karsinomlar nadir görülür. Periferik sinirler boyunca infiltrasyon gösterir. Nasofarinks tümörlerinin patolojik sınıflaması tartışmalıdır. Bir grup bu tümörleri YHK ve lenfoepitelyoma olarak sınıflandırırken bir başka grupsa YHK, keratinize ve nonkeratinize lenfoepitelyoma ile

undiferansiye karsinom olarak sınıflandırır. Dünya Sağlık Örgütü karsinomanın patolojik evrelemesini üç grupta yapmıştır:

- Tip I: Keratinize YHK. Tümörlerin %20'sini oluşturur.
- Tip II: Nonkeratinize YHK. Yetersiz diferansiyasyon gösterir. Tümörlerin % 30-40'ını oluşturur.
- Tip III: Kötü diferansiye karsinom veya lenfoepitelyoma. Lenfoplazmositik infiltrasyon gösterir. Tümörlerin % 40-50'sini oluşturur.^(5, 6, 12, 13, 17)

Lenfoepitelyomanın YHK'dan daha iyi prognoz gösterdiğine ilişkin bazı yayınlar bulunmaktadır.

Larinksin tüm tümörleri yüzey epitelinden kaynaklanır, bu yüzden YHK veya onun alt gruplarıdır. Genellikle iyi veya orta derece diferansiyedirler. Bazoloid YHK ve lenfoepitelyoma daha az sıklıkla görülürler. Tüm larinks kanserlerinin %2-4'ünü verrüköz karsinomalar oluşturur. Yavaş büyüyen tümörlerdir. Diğer larinks tümörlerini küçük hücreli nöroendokrin karsinom, kemodektoma, karsinoid, yumuşak doku sarkomu, malign lenfoma ve plazmositom oluşturur. Vokal kordlarda en sık görülen tip karsinoma insitudur.^(5, 6, 10, 11)

Hipofarinkste görülen tümörlerin %95'ini YHK oluşturur. 2/3'ü keratinize, 1/3'ü nonkeratinize ve undiferansiye tümörlerdir. Bazoloid YHK, adenosquamöz karsinom, adenokarsinom, lenfoma, sarkom (liposarkom, fibrosarkom, kondrosarkom) ve malign fibröz histiositom diğer tümörlerdir.^(5, 6, 9, 10)

Dudakda en sık düşük gradeli YHK görülür. Bu bölgedeki tümörlerin yalnızca %5'i yüksek gradelidir. Bazal hücreli karsinom dudakın üst ve altındaki deriden kaynak alır ve vermilyon sınırını infiltre eder. Nadiren vermilyon sınırından kaynaklanır. YHK genellikle alt dudakın vermilyonundan başlar. Üst dudaktan başlaması sık değildir.^(5, 6, 14, 15)

Ağız tabanında genellikle YHK görülür. Sıklıkla orta derece diferansiyasyon gösterir. Minör salivatör glandlardan köken alan adenoid kistik karsinom ve mukoepidermoid karsinomlar ağız tabanı malignansilerinin %2-3'ünü oluşturur.^(5, 6, 14, 15)

Dil tümörlerinin %95'i YHK'dur. Verrüköz karsinom ve minör salivatör glandlardan kaynaklanan tümörler sık değildir.^(5, 6, 14, 15)

Bukkal mukozada lökoplakiyle beraber olan düşük gradeli YHK sık görülür. Verrüköz karsinomlar diğer oral kavite tümörlerine göre daha siktir.^(5, 6, 14, 15)

Gingiva ve retromolar trigondaki tümörler YHK'dur.^(5, 6, 14, 15)

Sert damakta ise YHK çok nadirdir. Genellikle adenoid kistik karsinom ve mucoepidermoid karsinom görülür.^(5, 6, 14, 15)

Orofaringeal tümörlerin %95'ini YHK oluşturur. Waldeyer halkasında malign lenfoma görülür.^(5, 6, 8)

2.5 Klinik ve Tanı

Larinksin YHK'u genellikle lokalize bir hastalıktır.^(27, 36) Eğer ses kısıklığı ve boğaz ağrısı varsa bu hastalar erken dönemde yakalanabilirler.⁽²⁹⁾ Glottik kanserli hastalarda bu iki bulguya ek olarak hava yolu obstrüksiyonu, disfaji ve boyunda kitlede olabilir. Rekürren laringeal sinir tutulumuna bağlı olarak lokal ağrı ve otalji görülür. Bu hastalarda T1-2-3-4 tümörlerde boyun lenf nod metastaz oranları sırasıyla 0-1.7-20-30'dur. Supraglottik tümörlü hastalardaki bulgular tümörün yerleşim yerine bağlıdır. Yalancı kordlarda yerleşen tümör ses kısıklığına yol açarken epiglottu tutmuş tümörler ses kalitesinde bozulma, boğaz ağrısı, otaljiye yol açar. Nadir vakalarda hastalar yalnızca boyundaki kitleyle hekime başvururlar. Boyun metastaz oranı %55, subklinik hastalık oranı %33'dür. Subglottik larinks tümörlerinde boyunda ki lenf nod metastaz oranı %10'dur. Sıklıkla jugulodigastrik bölge ve orta servikal lenf nodlarına olur.^(1, 5-16)

Hipofarinks tümörlerinde otaljiyle beraber olan veya olmayan ağrı vardır. Çeşitli derecelerde ki disfajiye bağlı olarak kilo kaybı, malnutrisyon ve kötü performans statusu görülür. Ses kısıklığı da siktir. Boyun metastaz oranı %60-75, subklinik hastalık oranı %60'dır. Jugulodigastrik lenf nodlarına yayılım siktir.

BBT'li hastaların çok az bir kısmında tanı anında uzak metastaz vardır.⁽³²⁾ Buna bağlı olarak da klinik bulgular lokorejyondadır. Nasofarinks kanseri komşu dokulara yayılma eğilimindedir. Tanı anında ileri evrelerde de olabilir.⁽³³⁾ Tümör nasal fossa içine doğru büyüyünce nasal tıkanıklık, nefes almada zorluk, burun kanaması, normal fossa ve nasofaringeal rezonansın kaybı nedeniyle sesin kalitesinde bozulma olur. Bunun sonucu burundan konuşmadır. Östaki tüpünün orifisinin tıkanmasına bağlı olarak kulak ağrısı erken bulgu olabilir. Bu durumda görülen duymada azalma, yumuşak damak hareketlerinde bozulma ve mandibuler nöraljinin bir arada olmasına Trotter's Triadı adı

verilir. Kafa tabanı yıkımına bağlı olarak temporal ve oksipital bölgede başağrısı görülür. Tümörün orbitaya direk yayılımı sonucu proptozis görülebilir. Orofarinkse invazyonda boğaz ağrısı sık rastlanılan bir bulgudur. Kafa çiftlerinin tutulumu nedeniyle nörolojik defisit görülür. Bu tümörün retronasofaringeal veya paranasofaringeal yayılımı nedeniyle olur.⁽³³⁾ Kafa çiftlerinin tutulum sıklık sırası ve yüzdeleri 1000 hastalık seride şu şekildedir. V (44.1), VI (39.6), X (11.6), IV (10.7), IX (10.6), III (8.4), XII (8), XI (6.5), VII (6.3), II (3.9), VIII (1.1), I (1).⁽¹²⁾ Bu kanser tipinde tanı anında nodal tutulum insidansı yüksektir (%60-87).⁽³⁴⁾ Bu durumun tümör kontrol ve relaps üzerine etkisi araştırılmaktadır.^(34, 35) Nasofarinks tümörlerinde en sık tutulan lenf nodları jugulodigastrik lenf nodlarıdır. Bunu sırasıyla alt servikal, orta servikal, posterior servikal, submaksiller, submental ve preaurikuler lenf nodları izler.

Oral kavite tümörlerinde hassas pamukçuk, dişlere vuran ağrı, ağızda şişlik tek yakınma olabilir. İleri lezyonlarda kanama, ağrı, dilin fiksasyonu sonucu konuşma ve yutmada zorluk, trismus ve kulağa vuran ağrı görülebilir. Gingiva tümörlerinde ki bulgular ağız tabanı tümörlerinde görülenlere benzer. Ayrıca inferior dental sinirin tutulumuna bağlı olarak alt dudakta parestezi ve anestezi görülür. Submaksiller lenf nodları en sık tutulan lenf nodlarıdır. Bukkal mukoza tümörlerinde ağız içinde kitle, ağrı, kulak ağrısı, trismus ve aralıklı kanama görülür. Boyunda ki lenf nod metastaz oranı %9-31 arasında değişir. Klinik olarak negatif nodlu hastalarda boyunda klinik metastaz ve patolojik lenf nodu gelişme sıklığı %16'dır. Ağız tabanı ve retromolar trigon tümörlerinde ilk bulgu ağız içindeki iyi sınırlı mukozal lezyonlardır. Diş hekimleri tarafından rutin muayene sırasında tesadüfi olarak da fark edilebilirler. İleri evrelerde ağrı, kanama, zorlu nefes alma, tat kaybı, dilin fiksasyonu nedeniyle yutmada zorluk ve boyunda kitle görülebilir. Ağız tabanı tümörlerinde boyunda lenf nod metastazı %30.5, subklinik boyun hastalığı oranıysa %20-35'dir. Retromolar trigon tmrlerindeyse bu oranlar sırasıyla %13-24 ve %22'dir. Bu iki tümörde en sık lenf nod metastazı jugulodigastrik ve submaksiller (%10) lenf nodlarına olur, submental lenf nodlarının tutulum sıklığı %5'in altındadır. Pozitif ipsilateral lenf nodlu hastaların %10-15'inde kontrilateral lenfadenopati saptanabilir. Boyundaki lenfadenopati metastaz insidansı T evresiyle artar. T1'de %10'dan az, T2'de %30, T3-4'de %65-70 servikal lenf nod metastazı vardır. Dil tümörlerinde dilde kitle, yutmada güçlük, ağrı ve ülserasyon sık rastlanan bulgu ve semptomlardır. Dil tmrl hastaların %35'inde klinik

olarak pozitif lenf nodu vardır. Bilateral görülme olasılığı %5-10'dur. T1-2 tümörlerde %19 olan subklinik boyun hastalığı oranı T3-4 tümörlerde %32'ye ulaşmaktadır. Diğer BBT tümörlerinin çoğunda olduğu gibi dil tümörlerinde de en sık lenf nod metastazı jugulodigastrik lenf nodlarıdır.

Tonsil tümörlerinde boyunda lenf nodu metastazına %69 hastada rastlanır. Operasyon öncesi negatif olarak kabul edilen fakat operasyon sonrası patolojik değerlendirmede metastaz olduğu görülen boyundaki subklinik hastalık oranı %32'dir. En sık jugulodigastrik bölgedeki lenf nodları tutulur. Submaksiller lenf nodları retromolar trigonun, bukkal mukozanın ve dil kökünün tutulu olduğu lezyonlarda tutulabilir. Eğer üst servikal lenf nodlarında metastaz varsa %25 hastada orta servikal lenf nodları metastazı, %5-10 posterior servikal lenf nod metastazı vardır. Aşağı servikal zincir lenf nodu metastazı olan hastaların %5-15'inde üst servikal lenf nodu tutulumu vardır. Kontrateral boyun için lenfatik drenaj orta hattın karşısına yayılan tümörlerde arasıra gözlenir. Dil kökü tümörlerinde klinik ve subklinik metastaz oranları %78 ve %44'dür. Yumuşak damak tümörlerinde boyunda lenf nod metastaz oranı %44'dür. Dil kökü tümörlerinde en sık tutulan lenf nodları jugulodigastrik ve orta servikal lenf nodlarıdır.

BBT'nin tanısında ilk basamak çok dikkatli bir öykü alımını gerektirir. İkinci aşamada ayrıntılı bir fizik inceleme yapılmalıdır. Primer tümörün ve yayılımının inspeksiyonu ve palpasyonu gerçekleştirilmelidir. Kranyal sinir tutulumu ilgili testlerle değerlendirilir. Digital muayene ile nasofarinksde kitle varlığı ve invazyonu araştırılır. Daha ayrıntılı bir değerlendirme için direk veya indirek nasofaringoskop kullanılabilir. Eğer klinik olarak endikeyse timpanik membranın inspeksiyonu yapılmalıdır. Larinks kanserlerinin değerlendirmesinde direk ve indirek laringoskopi zorunludur. Yapılacak palpasyonla oral kavite tümörlerinde ki fiksasyonun derecesi hakkında fikir sahibi olunabilir. Fizik inceleme sırasında direk olarak görülen lezyondan çok sayıda biyopsi alınmalıdır. Bazen, örneğin nasofarinksde olduğu gibi körlemesine biyopsilerde alınabilir. Bu sırada topikal anestezipler kullanılır.

Palpasyonla veya laringoskop, nasofaringoskop gibi aygıtlarla saptanan lezyonların derinliği değerlendirilemez. İnvazyon varlığı ve derecesi kesin bir şekilde saptanamaz. Kemik ve kıkırdak dokuda invazyonların değerlendirilmesinde direk grafiler yardımcı olmakla beraber tanıya yararları sınırlıdır. Özellikle derin anatomik

dokularda ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ³¹Fosfor manyetik rezonans spektroskopisi (PMRS) kullanılmaktadır. Bu görüntüleme teknikleri tanı aşamasında olduğu gibi tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılır. BT özellikle kemik destruksiyonunu, kafa tabanı invazyonunu, sinüs duvarlarına invazyonu ve kıkırdak invazyonunu değerlendirmede kullanılır. Kıkırdak invazyonunu değerlendirmede MRG yerine BT kullanılmasının nedeni MRG'de görüntüleme zamanlarının daha uzun olması ve buna bağlı olarak hareket artefaktlarına daha fazla rastlanmasıdır. Larinks kanserinde BT biyopsiden önce yapılmalıdır. MR ise yumuşak dokularda, perinöral yayılımı değerlendirmede, karotit ve basiller arter invazyonunda kavernoöz sinüs invazyonunda kullanılır. PMRS özellikle klinik yanıtın değerlendirildiği noninvazif bir tekniktir.

Baş boyun tümörlü hastalarda hemogram, biyokimyasal kan incelemesi ve düz akciğer grafileri rutin olarak yapılmalıdır. Eğer gerekirse thoraks BT çektilmelidir.

Karaciğer – böbrek fonksiyon testleri yüksekse ve batında ağrı varsa batın USG ve gerekirse BT, MRG yapılmalıdır. Kemiklerde ağrı ve alkalin fosfat yüksekliğinde kemik radyogramı ve kemik sintigrafisi yapılması gereken tamamlayıcı tetkiklerdir.

BBT'nin prognozunu ve tedavisini belirleyen parametrelerden biri de boyundaki metastatik lenf nodu sayısıdır. Yalnızca fizik inceleme ile boyundaki metastazların %15-20'si fark edilemeyebilir. Bu yüksek oran USG, BT ve MRG kullanımıyla %10'un altına düşürülebilir.^(1, 5-6, 37-40)

2.6 Evreleme

American Joint Committee on Cancer'in (AJCC) 1998 yılında yayınlanan 5. baskısında ki BBT evrelemesi yaygın olarak kullanılmaktadır.⁽¹⁷⁾ Çok sayıda evreleme sisteminin yer aldığı nazofarinks kanserinde de bu evreleme diğerlerine göre (örneğin Ho) daha iyidir.⁽³⁰⁾ AJCC'de TNM sistemi esas olarak alınır. Burada T; tedavi edilmemiş primer tümörün boyutlarını, N; aynı zamandaki bölgesel lenf nod tutulumunu ve M'de uzak metastazı tanımlamaktadır.⁽¹⁷⁾ BBT'nin evrelemesi ve evre grupları Tablo I, II, III, IV, V'de gösterilmiştir.

Tablo I: Dudak ve Oral Kavite Tümörleri Evrelemesi

PRİMER TÜMÖR (T)

- Tx Primer tümör gösterilemiyor.
T0 Primer tümöre ait bulgu yok.
Tis Karsinoma in situ
T1 En büyük çapı 2 cm'den küçük olan tümör.
T2 Tümör çapı 2-4 cm arasında.
T3 4 cm çaptan büyük tümör.
T4 Dudak: Tümör çevre yapılara yayılmış. Örneğin; kortikal kemik, inferior alveoler sinir, ağız tabanı ve yüz derisi.
Oral kavite: Komşu yapılara yayılım var. Örneğin; kortikal kemik, dilin derin (ekstremsel) kasları, maksiller sinüs ve deri. Gingiva primerli tümörlerde kemiğin veya dış soketinin tek başına hafif erozyonu T4 olarak sınıflandırılmaz.

BÖLGESEL LENF NODLARI (N)

- Nx Bölgesel lenf nodları gösterilemez.
N0 Bölgesel lenf nodu yok.
N1 İpsilateral 3 cm'den küçük tek lenf nod tutulumu.
N2 İpsilateral 3-6 cm arası tek lenf nodu tutulumu, ipsilateral 6 cm'den küçük multipıl lenf nodları tutulumu, bilateral veya kontrilateral 6 cm'den küçük lenf nodu tutulumu.
N2a İpsilateral 3-6 cm arası tek lenf nodu tutulumu.
N2b İpsilateral 6 cm'den küçük multipıl lenf nodları tutulumu.
N2c Bilateral veya kontrilateral 6 cm'den küçük lenf nodu tutulumu.

- N3 6 cm'den büyük çaplı lenf nodu tutulumu

UZAK METASTAZ (M)

- Mx Uzak yayılım gösterilemez.
M0 Uzak yayılım yok.
M1 Uzak yayılım var.

Tablo II: Orofaringks ve Hipofaringks Tümörleri Evrelemesi

PRİMER TÜMÖR (T)

- Tx Primer tümör gösterilemiyor.
T0 Primer tümöre ait bulgu yok.
Tis Karsinoma insitu

OROFARİNGKS

- T1 En büyük çapı 2 cm'den küçük olan tümör.
T2 Tümör çapı 2-4 cm arasında.
T3 4 cm çaptan büyük tümör.
T4 Komşu yapılara yayılım var. Örneğin; dilin derin (ekstremsk) kasları, pyterigoid kaslar, mandibula, sert damak ve larinks.

HİPOFARİNGKS

- T1 Tümör hipofaringksin bir yerinde sınırlı ve en büyük çapı 2 cm'den küçük tümör
T2 Tümör hipofaringksin bir tarafı dışında veya hemilarinks fiksasyonu olmadan komşu yapılara ulaşmış çapı 2-4 cm arasında olan tümörler.
T3 4 cm çaptan büyük tümörler veya hemilarinks fiksasyonu var.
T4 Komşu yapılara yayılım var. Örneğin; tiroid/krikoid kartilaj, karotid arter, boynun yumuşak dokuları, paravertebral fasya/kas, tiroid ve/veya özefagus.

BÖLGESEL LENF NODLARI (N)

- Nx Bölgesel lenf nodları gösterilemez.
N0 Bölgesel lenf nodu yok.
N1 İpsilateral 3 cm'den küçük tek lenf nod tutulumu.
N2 İpsilateral 3-6 cm arası tek lenf nodu tutulumu, ipsilateral 6 cm'den küçük multipıl lenf nodları tutulumu, bilateral veya kontrilateral 6 cm'den küçük lenf nodu tutulumu.
N2a İpsilateral 3-6 cm arası tek lenf nodu tutulumu.
N2b İpsilateral 6 cm'den küçük multipıl lenf nodları tutulumu.
N2c Bilateral veya kontrilateral 6 cm'den küçük lenf nodu tutulumu.
N3 6 cm'den büyük çaplı lenf nodu tutulumu

UZAK METASTAZ (M)

- Mx Uzak yayılım gösterilemez.
M0 Uzak yayılım yok.
M1 Uzak yayılım var.

Tablo III: Nasofarinks Tümörleri Evrelemesi

PRİMER TÜMÖR (T)

- T1 Tümör nazofarinkste sınırlı.
T2 Tümör orofarinksin ve/veya nazal fossanın yumuşak dokularına ulaşmış.
T2a Parafaringeal tutulum yok.
T2b Parafaringeal tutulum var.
T3 Tümör kemik yapılara ve/veya paranasal sinüslere uzanmış.
T4 Tümörün intrakaranyal uzanımı ve/veya kranyal sinir tutulumu, infratemporal fossa, hipofarinks ve orbitaya uzanım var.

BÖLGESEL LENF NODLARI (N)

- Nx Bölgesel lenf nodları gösterilemez.
N0 Bölgesel lenf nodu yok.
N1 Supraklavikuler fossa üzerinde en büyük çapı 6 cm'den az olan unilateral lenf nodu veya nodlarının tutulumu.
N2 Supraklavikuler fossa üzerinde en büyük çapı 6 cm'den az olan bilateral lenf nodu veya nodlarının tutulumu.
N3 Lenf nodu tutulumu.
N3a 6 cm'den büyük çaplı lenf nodları tutulumu.
N3b Supraklavikuler fossa tutulumu.

UZAK METASTAZ (M)

- Mx Uzak yayılım gösterilemez.
M0 Uzak yayılım yok.
M1 Uzak yayılım var.

Tablo IV: Larinks Tümörleri Evrelemesi

PRİMER TÜMÖR (T)

Tx Primer tümör gösterilemiyor.

T0 Primer tümöre ait bulgu yok.

Tis Karsinoma insitu

SUPRAGLOTTİS

T1 Tümör normal vokal kord mobilitesi ile birlikte supraglottisin bir tarafında sınırlı.

T2 Tümör supraglottiste veya glottiste veya supraglottis dışında birden fazla komşu yapıda mevcut (örneğin; dil kökü mukozası, valleküla, priform sinüsün medial duvarı) ancak larinks fiksasyonu yok.

T3 Tümör vokal kord fiksasyonu ile beraber veya şu yapılarından birini içerecek şekilde larinkste sınırlı: postkrikoid alan preepiglottik alan.

T4 Tümörün tiroid kartilaja ve/veya boyun, tiroid yumuşak dokularına ve/veya özefagusa uzanımı var.

GLOTTİS

T1 Tümör normal mobilite ile birlikte vokal kord veya kordlarda sınırlı. Anterior veya posterior komissür tutulmuş olabilir.

T1a Tümör tek bir vokal korda sınırlı.

T1b Tümör her iki vokal kordu tutmuş.

T2 Tümör supraglottise ve/veya subglottise uzanmış ve/veya vokal kord mobilitesi kaybolmuş.

T3 Tümör vokal kord fiksasyonu ile birlikte larinkste sınırlı.

T4 Tümör tiroid kartilaj ve/veya larinks arkasındaki dokulara (örneğin trakea, boyun yumuşak dokularına, tiroid veya farinkse) yayılmış.

SUBGLOTTİS

T1 Tümör subglottiste sınırlı.

T2 Tümör normal mobilite ile birlikte vokal kord veya kordlara yayılmış.

T3 Tümör vokal kord fiksasyonu ile birlikte larinkste sınırlı.

T4 Tümör tiroid kartilaj ve/veya larinks arkasındaki dokulara (örneğin trakea, boyun yumuşak dokularına, tiroid veya farinkse) yayılmış.

BÖLGESEL LENF NODLARI (N)

Nx Bölgesel lenf nodları gösterilemez.

N0 Bölgesel lenf nodu yok.

N1 İpsilateral 3 cm'den küçük tek lenf nod tutulumu.

N2 İpsilateral 3-6 cm arası tek lenf nodu tutulumu, ipsilateral 6 cm'den küçük multipil lenf nodları tutulumu, bilateral veya kontrilateral 6 cm'den küçük lenf nodu tutulumu.

N2a İpsilateral 3-6 cm arası tek lenf nodu tutulumu.

N2b İpsilateral 6 cm'den küçük multipil lenf nodları tutulumu.

N2c Bilateral veya kontrilateral 6 cm'den küçük lenf nodu tutulumu.

N3 6 cm'den büyük çaplı lenf nodu tutulumu

UZAK METASTAZ (M)

Mx Uzak yayılım gösterilemez.

M0 Uzak yayılım yok.

M1 Uzak yayılım var.

Tablo V Evre Gruplamaları

Oral Kavite, Orofarinks, Hipofarinks, Larinks			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1-2-3	N1	M0
Evre IVA	T4	N0-1	M0
	T	N2	M0
Evre IVB	T	N3	M0
Evre IVC	T	N	M1
Nasofarinks			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre IIA	T2a	N0	M0
Evre IIB	T1-2a-b	N1	M0
	T2b	N0	M0
Evre III	T1-2a-b-3	N2	M0
	T3-4	N0	M0
	T3	N1	M0
Evre IVA	T4	N0-1-2	M0
Evre IVB	T	N3	M0
Evre IVC	T	N	M1

2.7 Prognostik Faktörler

Cerrahi, RT, KT veya bu modalitelerin kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların prognozu tümörün tipine, tedaviye ve hasta karakterizasyonuna bağlıdır.⁽²⁶⁾ Tümör yanıtının tahmin edilmesiyle seçilen tedavi modalitesinin etkinliğini arttırmak da olasıdır.⁽⁹⁾ Bu yüzden BBT'de ki prognostik faktörlerin belirlenmesi önem kazanmaktadır.

Tümörle ilgili prognostik faktörler:

- TNM evresi,

- Tümörün yerleştiği anatomik site ve altsite,
- Maksimum tümör çapı gibi balki hastalığın ölçümü,
- Histoloji,
- Deoksiribo nükleik asit (DNA),
- Tümör repopulasyonu,
- Tümör kinetiğidir.^(24, 26, 27, 36, 41-46) TNM klasifikasyonu normal dokulardaki doz sınırlamasıyla beraber RT tekniğindeki total doz ve doz fraksiyonasyonunun seçimindeki en önemli faktördür.⁽⁴¹⁾

Tedaviyle ilgili faktörler:

- Rezektabilite,
- Cerrahi marjinlerin durumu,
- Total RT dozu,
- Her fraksiyonda verilen RT dozu,
- RT uygulanan alan,
- Tedavi devamlılığı,
- Toplam tedavi zamanıdır.^(24, 26, 27, 36, 41-44, 48-50) Tedaviye verilen ara daha çok larinks ve faringeal bölgedeki tümörler üzerinde anlamlıdır.⁽⁴⁹⁾ Tedaviye verilen önceden planlanmamış aralar, tedavi zamanının artmasına ve lokal kontrol ve kür şansının azalmasına neden olur. Bir haftalık ara kontrol oranını %10-12, bir günlük araysa %1.4 azaltır.⁽⁵¹⁾

Hastaya bağlı faktörler:

- Hastanın cinsiyeti,
- Tedavi öncesi hemoglobin düzeyleri,
- Hastanın performansı,
- Sigara içme öyküsüdür.^(24, 26, 27, 36, 41-44)

BBT'nin bazı alt gruplarında diğer bölgeler için önemli olmayan prognostik faktörler anlam kazanır. Örneğin çeşitli çalışmalarda erken evre glottik larinks karsinomlarında anterior komissür tutulumunun, RT için seçilen ışın enerjisinin, alan boyutunun, günlük fraksiyon büyüklüğünün, total tedavi zamanının, subglottik yayılımının ve balki tümörün anlamlı prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir.^(27, 29, 43, 46, 52-58) Bu faktörlerden total doz ve total tedavi zamanı en önemli prognostik faktörlerdir.^(27, 44)

Nasofarinks karsinomundaysa kranial sinir tutulumu, klivus infiltrasyonu, tedavi sırasında ki laktat dehidrojenaz düzeyleri de prognostik faktörler arasında sayılabilir.^(33, 59, 60)

2.8 Tedavi

2.8.1 Tedavi İlkeleri

BBT'nin tedavisinin amacı lokorejyonal kontrol ve kabul edilebilir yan etkilerle kür sağlamaktır.^(5, 6, 29, 52) Standart tedavi cerrahi veya RT ile bunların kombinasyonudur.⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾ Bu iki tedavi modalitesiyle hastaların büyük kısmında anlamlı hastalık kontrolü sağlanır. BBT'nin tanı anında uzak metastazı olmamasına rağmen çoğunluğu rezeke edilemez.^(24, 65) Bu ileri evre tümörlerde primer tedavi sıklıkla RT'dir. Ancak BBT'nin radyorezistant olabileceği unutulmamalıdır.⁽⁶⁶⁾ Fakat lokorejyonal yineleme oranı yüksektir ve sağkalım kötüdür.^(30, 61, 67) Ancak laboratuvar ve klinik çalışmalarla tedavide anlamlı yeni gelişmeler sağlanmıştır.^(4, 59, 61, 62, 68) Özellikle son yirmi yılda multipil tedavi modalitesi geliştirilmiştir.^(61, 68) Farklı fraksiyonasyon şemaları ve hızlı nötron teleterapi gibi teknolojik gelişmeler lokorejyonal kontrolü arttırmış fakat genel sağkalım üzerine etkimemiştir.⁽⁶⁸⁾

Erken evre (T1 ± erken T2) oral kavite tümörlerinde cerrahi veya RT'nin tek tedavi modalitesi olarak kullanılmasyla mükemmel lokal kontrol ve sağkalım oranları elde edilebilir.^(5, 6, 10) Tedavi seçimi olası yan etkilere, organ korumasına ve hastanın seçimine bağlıdır. Orta derecede ileri (geniş T2 ± erken T3) lezyonların çoğunluğu tek başına RT ile veya cerrahi+RT ile tedavi edilir. Fakat lokal kontrol oranları daha kötüdür. Lokal ileri evre tümörlerin tedavisinde ise KT'nin de eklenebileceği kombine RT kullanılır. Tek başına cerrahi sonrası görülen lokal yinelemelerde, cerrahi ve postoperatif RT veya RT ± KT kurtarıcı tedavi seçenekleridir. RT ± KT sonrası görülen lokal yinelemelerde ise cerrahi tedavi kullanılır.⁽¹⁵⁾

Erken veya orta derece ilerlemiş orofaringeal tümörlerde tercih edilen tedavi modalitesi RT'dir. Boyun diseksiyonu RT'den önce veya sonra yapılabilir. Lokal ileri evre rezeke edilebilir tümörler cerrahi ve RT kombinasyonlarıyla tedavi edilebilir. Rezeke edilemeyen tümörlerde tümörü küçültmek amacıyla preoperatif RT de verilebilir. Konkomitan kemoradyoterapi ve neoadjuvan KT'nin etkinliği de araştırılmaktadır.⁽⁸⁾

Primer nasofarinks karsinomunun standart tedavisi RT'dir.^(12, 13, 59, 69) Yüksek sağkalım oranlarına rağmen lokal kontrolü arttırmak için ve uzak metastaz oranlarını azaltmak için pekçok çalışma yapılmaktadır. RT, KT kombinasyonları denenmiştir. Bu kombinasyonlar tek başına RT ile kıyaslandığında daha etkilidir.⁽⁶⁰⁾ Primer bölgeye cerrahi hem zor hem de sonuçlar açısından yüzcüldürücü olmayan bir yaklaşımdır. Yineleyen nodal hastalıkta kullanılabilir.⁽¹³⁾

Erken evre larinks ve hipofarinks kanserleri ya RT ya da cerrahi ile tedavi edilebilir.^(5, 6, 9-11, 26, 27, 36, 43, 44, 54, 55, 70, 71) Karnofsky performans statusu (KPS) 80'in üzerinde olan ve egzofitik lezyonları olan hastalar radikal RT için uygun hastalardır.⁽⁷²⁾ Böylece yüksek oranda ses koruması sağlanır.^(36, 44) Cerrahi kurtarıcı olarak saklanır.^(9-11, 26, 27, 29, 32, 44, 52, 54, 55, 70-72) Supraglottik larinks karsinomunda olduğu gibi bazen bu iki modalite kombine edilebilir.^(19, 29, 32, 52, 72, 73) Lokal ileri evre tümörlerde yüksek lokorejyonel yineleme riski nedeniyle rezeke edilebilen tümörlerde cerrahiye RT eklenmelidir. Bu grup hastalarda ses ve organ koruması için neoadjuvan RT ± KT kullanılabilir.

2.8.2 Cerrahi

Cerrahi BBT'nin tedavisindeki seçeneklerden biridir.⁽⁶²⁾ Son yıllarda cerrahinin endikasyonlarında da değişme olmuştur. Rekonstrüktif cerrahide ki gelişmelerle tümör ablasyonunu gerçekleştirmede cerrahin tutumu da değişmiştir. Artık daha az rezidüel disfonksiyon ve kozmetik defekt oluşmaktadır, primer tümörde ve lokorejyonel hastalıkta konservatif ve parsiyel cerrahi prosedürler gerçekleştirilmektedir. Ancak intraoperatif frozınlara rağmen %10-16 hastanın cerrahi rezeksiyonları uygunsuzdur.⁽⁷⁰⁾

Nasofarinksin kafa tabanına komşu olmasından dolayı burada yerleşmiş tümörlerin uygun marjinlerle rezeksiyonu olanaksızdır. Seyrek olarak boyundaki lenf nod metastazlarının tedavisinde radikal boyun diseksiyonu (BD) kullanılır. Fakat bunun RT'ye üstünlüğü gösterilememiştir.

Oral kavite lezyonlarında lezyon küçük olsa bile eksizyonel biyopsi önerilmez. İyi sınırlanmış lezyonlarda geniş lokal eksizyon kullanılabilir. Bu yaklaşım hareketli dilin posterioru için uygulanması zor bir tekniktir. Oral dil lezyonlarında güvenli tümör marjini 1.2 – 2 cm'dir. Diğer lezyonlarda 1 cm yeterli olarak kabul edilebilir. Dudakta 2 – 4 cm arası lezyonlarda geniş lokal eksizyon ve rekonstrüksiyon uygulanır. Modifiye BD tedavi prosedürüne eklenmelidir. Oral dilin küçük lezyonlarında transoral cerrahi

rezeksiyon, büyük lezyonlarında ise parsiyel glossektomi, parsiyel mandibulektomi ve radikal BD uygulanır. Dil kökü lezyonlarında radikal BD önerilir. Primere yönelik cerrahi prosedür ise parsiyel fibroktomi, subtotal supraglottik larenjektomi veya parsiyel laringofarenjektomidir.

Larinks tümörlerinin tedavisinde de cerrahi önemli bir yer tutmaktadır. Derin invazyonu olmayan vokal kord tümörlerinde, vokal kordun hareketli bölümünü korumak için laringofissür (tirotoni yoluyla kordektomi) operasyonu uygulanır. Yüzeysel tutulu komissüre doğru büyümüş, önde yerleşimli, karşı korda yalnızca birkaç milimetre geçmiş vokal kord tümörlerinde anterior frontal parsiyel larenjektomi (anterior komissür teknik) uygulanır. Arkaya doğru büyümüş aritenoidin yüzeyini tutmuş, ventrikül tabanının tutulu olduğu ve tiroaritenoid kasa infiltre, kord hareketlerinin sınırlı olduğu vokal kord tümörlerinde vertikal hemilarenjektomi önerilir. Endolarinkste sınırlı supraglottik tümörlerde supraglottik (horizontal) subtotal larenjektomi, vokal kordların tutulu olduğu seçilmiş vakalarda subtotal larenjektomi uygulanır. Hipofarinkste, boyu 3 cm'nin altında, dil köküne invaze olmayan tümörlerde parsiyel faringolarenjektomi operasyonu gerçekleştirilir. Priform sinüs tümörlerinde gerçek vokal kord, aritenoid ve priform sinüs apeksi tutulu değilse parsiyel faringolarenjektomi yapılır. Vertikal parsiyel larenjektomi subglottik invazyon gösteren ve vokal kordun fikse olduğu glottik karsinomlarda uygulanır. Aritenoid ve vokal kordların tutulu olduğu supraglottik tümörlerde kontrilateral laringoplastili subtotal larenjektomi prosedürü uygulanır. Larinks tümörlerinde uygulanan bir başka cerrahi teknikse total larenjektomidir (TL). TL primer tedavi amacıyla, RT'nin başarısız olduğu durumlarda, cerrahinin başarısız olduğu vakalarda, tümöre bağlı havayolu obstrüksiyonunda ve RT sonrası görülen kondroradyonekrozda uygulanır.^(74, 75)

BBT'de boyundaki hastalığın tedavisi de çok önemlidir. Bölgesel lenf nodlarındaki kanseri eradike etmek için uygulanan cerrahi prosedür servikal lenfadenektomidir.⁽⁶²⁾ Boyundaki lenf nodlarının çıkartılması için farklı teknikler uygulanmaktadır. Standart radikal BD'nuda kapsayan bir grup operasyonda boynun bir tarafındaki lenfatiklerin tümü çıkartılır. Lenf nodlarıyla beraber nervus accessorius, internal juguler ven ve sternokleidomastoid kasta çıkartılır. Modifiye radikal BD'da bu yapılardan herhangi bir tanesi çıkartılmaz. Eğer üç yapıda korunursa operasyon fonksiyonel BD adını alır. Günümüzde cerrahlar palpe edilebilir lenf nod metastazı

olmayan olgularda radikal BD'nu tercih etmezler. Ancak lenf nod metastazı olması durumunda bu operasyon yapılmalıdır. Selektif BD'nda tümörün lokalizasyonuna bağlı olarak metastaz yapma olasılığının yüksek olduğu lenf nodları tümüyle çıkartılır. Böylece postoperatif morbidite azaltılarak radikal cerrahiye eşit oranda tanı ve tedavi başarısı elde edilir. Primer larinks, orofarinks, hipofarinks kanserli N0-1 olan hastalarda lateral BD ile düzey II-III-IV'deki lenf nodları çıkartılır. Supraomohyoid BD'da aynı grup hastalarda düzey I-II-III'deki lenf nodları çıkartılır. Eğer operasyon sırasında primer tümörün lokalizasyonu veya boyundaki metastatik tutulumun derecesine bağlı olarak normalde uygulamada çıkartılmayan boyun yapıları veya lenf nodları çıkartılacak olursa yapılan cerrahiye genişletilmiş BD adı verilir.^(74, 75)

2.8.3 Radyoterapi

BBT'nin tedavisinde RT cerrahi ve/veya KT ile birlikte kombine olarak veya tek başına kullanılmaktadır.^(5, 6, 19, 26, 27, 29, 32, 36, 43, 44, 48, 52, 54, 55, 70-73) Erken evre tümörlerde RT tek başına kullanılmalıdır.⁽⁷²⁾ Böylece organ ve buna bağlı fonksiyon korunması sağlanabilir. Bu olgularda cerrahi kurtarıcı tedavi olarak kullanılır.^(26, 27, 29, 32, 38, 44, 52, 54, 55, 70-72) Cerrahiye kombine olarak verilen RT preoperatif veya postoperatif olarak kullanılabilir. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)-73 çalışmasında bu iki şema karşılaştırılmış ve postoperatif RT'nin daha iyi bir seçenek olduğu gösterilmiştir.⁽⁶¹⁾ Yüksek postoperatif dozlar düşük preoperatif dozlardan daha etkilidir. Son yirmi yılda postoperatif RT daha fazla uygulanmıştır, çünkü operasyon RT'den önce yapıldığında daha az morbiditeye neden olur.⁽⁶¹⁾ Primer tümördeki RT endikasyonları: kemik invazyonu, pozitif veya yakın (<5mm) marjinler, marjinlerde karsinoma in situ veya displazi olması, perinöral invazyon, vasküler yatak invazyonu, tümörün boyunun yumuşak dokularına uzanımı ve multisentridedir.⁽⁶¹⁾ Pozitif marjinli hastalara adjuvan RT eklenmezse %71-80, eklenirse %21-26 lokal yetmezlik görülür.^(67, 70) Boyundaki postoperatif RT endikasyonları ise multipıl pozitif lenf nodları ve ekstrakapsüler yayılımdır.⁽⁶¹⁾

Nasofarinks kanserlerinde, nasofarinks ve komşu dokuları, parafaringeal lenfatikleri ve servikal lenfatiklerin tümünü (juguler, spinal aksesuar, supraklavikuler) 1-2 cm marjinle içeren volüm external olarak ışınlanır. Nasofarinkse T1 ve T2 lezyonlarda 65 Gy, T3 ve T4 lezyonlarda 70-75 Gy doz verilir. RT öncesi palpe edilebilir lenf nodu varsa 65-70 Gy uygulanabilir. Palpe edilebilir lenf nodları 50 Gy

sonrası regrese olabilirler. Primer bölgedeki tümör kontrolü için doz yanıt analizleri bu doz şemasının uygun olduğunu kanıtlamıştır. Özellikle lokal persistan, yinelemiş veya lokal ileri lezyonların tedavisinde intersitisyel brakiterapi (BRT) efektif bir tedavidir.⁽⁵⁹⁾ BRT nasofarinkse sınırlı alandan yüksek doz vermek için kullanılır. İntersitisyel BRT ve eksternal RT'nin kombinasyonu dozlarda yükselmeye ve sonuçlarda artışa neden olur. Fakat yan etilerin sayısı ve şiddetinde artış olur.⁽⁶⁶⁾ 5-25 Gy doz 0.5-1 cm'de hesaplanarak eksternal RT ile birlikte verilir.^(12, 13)

Oral kavitenin primer lezyonlarının ve lenfatiklerinin tedavisinde Kobalt veya 4-6 MV, X ışını akseleratörleri gibi düşük megavoltaj radyasyonu içeren RT kullanılır. Yaygın teknik başlangıçta karşılıklı lateral alanların kullanılmasıdır. Alanlar spinal kordu tedavi alanının dışında bırakmak için küçültülür ve primer bölgeye 65-70 Gy verilir. Ağız tabanının anterior lezyonlarında aşırı kserostomiye engellemek için parotis bezi tedavi alanı dışında bırakılmalıdır. Eğer primer lezyon lateralizeyse kontrlateral salivator glandlar da korunmalıdır. Metastatik boyun nodlu lezyonlarda ipsilateral boyunda elektron ışınları kullanılır ve bukkal mukoza veya gingiva gibi oral kavite lezyonlarında sıklıkla eksternal RT sonrası boost tedavisi uygulanır. Primer lezyon için diğer boost teknikleri interstisyel implantlar ve intraoral elektron konunu içerir. Boost prosedüründe primer lezyona yüksek dozlar verilerek yüksek lokal kontrol sağlanır ve mandibula yüksek dozun etkilerinden korunarak osteoradyonekrozdan kaçınılır.^(14, 15)

Tonsiller bölgenin veya boğaz arkının tümörlerinin tedavisinde primer tümörün evresine ve lenf nodu tutulumuna bağlı olarak benzer alanlar ve dozlar kullanılır. Standart düzenleme; primer tümör, komşu dokular üst ve alt posterior servikal lenf nodlarını içeren karşılıklı lateral alanlardan oluşur. Orofarinkse 60 Gy'lik minimal tümör dozu verildikten sonra tümörün evresine bağlı olarak girişler 1-2 cm küçültülerek toplam doz 65-70 Gy'e tamamlanır. T1N0 tümürlü hastalarda posterior servikal zincir ve aşağı servikal lenf nodlarının tedavisi gereksizdir, küçük volümler yeterlidir. T1 tümörler için minimal 60-65 Gy'lik dozlar kullanılarak bu hastaların %90'ından fazlasında lokal kontrol sağlanabilir. T2 tümörler için 65-70 Gy gereklidir. T3-T4 tümörler için lokal tümör kontrol olasılığını düzeltmek için 70-75 Gy'lik dozlar gereklidir. Komplikasyon riskini azaltmak için 60 Gy'lik dozlardan sonra alanlar küçültülmelidir. Yukarı boyuna N0 için 45-50 Gy, N1-2 için 65 Gy, N3 lenf nodları için 70-75 Gy verilmelidir. Eğer tutulmuş servikal lenf nodlu, büyük primer tümürlü

hastalarda preoperatif RT uygulanacaksa 40-45 Gy'lik dozlar verilir. Mmkinse BD'na gönderilir. Bu mümkün değilse 70-75 Gy'lik total tümör dozlarına çıkılabilir. Pozitif marjinli hastalarda postoperatif RT'ye BRT eklenmesi olumlu sonuçlar verir.⁽¹⁶⁾

Supraglottik karsinomada lenfatik yayılım olasılığı yüksek olduğundan tedavi volumü primer lezyonla boyundaki bölgesel lenf nodlarını içermelidir. Sıklıkla primer tümör ve pozitif lenf noduna 2 Gy günlük fraksiyonlarla 66-70 Gy'lik dozlar verilir. Baş boyundaki makroskobik tümörü eradike etmek için sıklıkla 70 Gy veya daha fazlası gerekir.⁽⁴⁰⁾ Erken T1-T2 lezyonlar için karşılıklı iki küçük lateral alan kullanılır. T2N0 vokal kord karsinoması için elektif boyun RT'sinin gerekliliği tartışmalıdır. Vokal kordlara minimal yayılan lezyonlarda elektif boyun RT'si önerilmez; fakat supraglottik ve infraglottik yayılım olduğu zaman ilk basamak lenf nodlarına 45-50 Gy RT verilebilir. Boyuna uygulanan 40-50 Gy'lik dozlarla boyunda %90'ın üzerinde kontrol sağlanır.⁽⁷⁷⁾ Yaygın T3-T4 lezyonlarının tek başına RT'si için kullanılan geniş lateral alanlar subdiğastrik ve midjuguler lenf nodlarını içermelidir. Vokal kordun T1-T2 karsinoması için 2 Gy'lik fraksiyonla 66-70 Gy veya 2.25 cGy fraksiyonla 63-65.25 Gy'lik dozlar önerilir. 1965-1992 yılları arasında altı farklı standart fraksiyon şeması uygulanmış, optimum tedavi şemasının 2,4 Gy'lik 25 fraksiyonda verilen 60 Gy olduğu belirtilmiştir.⁽⁴⁴⁾ Glottik kanserlerde günlük fraksiyon dozunun 2 Gy'in üzerinde olması toksisite artışı olmadan günlük 2 Gy'lik fraksiyon dozlu tedavi şemasından daha yüksek kontrol oranları sağlar.⁽²⁷⁾ Subglottis ve glottisin ileri T3-T4 karsinomasının dozları supraglottik karsinomaya benzer.^(10, 11)

Erken lezyonlu ve klinik olarak negatif boyun nodlu hipofarinks tmrl hastalarda bile birçok düzeyde servikal lenf nodlarının metastaz olasılığı yüksek olduğu için bütün boyun tedavi alanına dahil edilmelidir. İki lateral karşılıklı alan primer lezyonu ve bilateral servikal lenf nodlarını içermelidir. 50-60 Gy sonrası alan küçültülerek (tümör ve pozitif lenf nodları en az 1 cmlik marjinle çevreleyecek şekilde) yüksek dozlara çıkılabilir.

Posterior faringeal duvar tümörlerinde prevertebral fasya boyunca submukozal yayılım olasılığı fazla olduğundan karşılıklı lateral alanlar bütün farinksi, yukarı özefagusu, parafaringeal, retrofaringeal ve posterior servikal nodlarını geniş marjinle içermelidir.

Postkrikoid alan tümörleri aşağıda servikal özefagusu yayılma olasılıkları olduğundan alanın aşağı sınırı servikal özefagusu, paratrakeal ve yukarı mediastinal lenf nodlarını içermelidir.

Hastaların tanımlanan alanları gerek planlanırken gerekse tedavi edilirken immobilize edilmelidir.

Tedavi esnasında ki tümör hücre repopulasyonu ve hipoksik radyorezistant hücreler BBT'nin RT'sini takiben görülen kalıntı tümörün ve lokal yinelemenin major sorumlusudur.^(57, 78) RT dozunun zamana dağılımı fraksiyon olarak adlandırılır. Fraksiyon, RT'nin sonucunu belirleyen en önemli faktörlerden birisidir. BBT'nin RT'si için optimal fraksiyon şeması hala tartışmalıdır.⁽⁷⁹⁾ Standart fraksiyon pazartesiden cumaya hafta içi hergün uygulanır.⁽²²⁾ Bu hastaların kötü prognozu yeni fraksiyon şemalarını denemek için bir uyarıcı olmuştur.⁽⁴⁸⁾ RT tekniğinin dozu ve doz fraksiyonasyonunun seçimindeki en önemli faktör TNM sınıflaması ve normal dokuların tolerans dozlarıdır.⁽⁴¹⁾ Optimum tedavi şemasında yüksek kontrol oranları sağlanırken minimum komplikasyon olmalıdır.⁽⁴⁴⁾ Konvansiyonel fraksiyonların modifiye edilerek, fraksiyon başına düşen dozu azaltıp total dozu artırarak veya tedavi zamanını azaltarak ya da her ikisini birden yaparak bu tümörlerde radyobiyojik faydalar sağlayan pek çok çalışma vardır.^(18, 21, 30, 44, 48, 55, 56, 58, 68, 79-91) BBT'de RT esnasında akselere tümör klonojen hücre repopulasyonu lokal tümör kontrolü ile bağlantılı olabilir.⁽⁴⁸⁾ Proliferatif kapasiteli bir tedavi olan akselere RT, konvansiyonel RT ile karşılaştırıldığında tedavi süresini anlamlı azaltır. Böylece tedavi esnasında tümör repopulasyonunu kontrol ederek lokorejyonel kontrol oranı artırılır.^(18, 45, 48, 55, 56, 79, 84, 85) Son zamanlarda yapılmış çeşitli randomize çalışmalarla, konvansiyonel RT ile karşılaştırıldığında akselere RT'nin tümör kontrolünde anlamlı düzelmelere yol açtığı saptanmıştır.^(30, 55, 56, 79-82) Akselere konkomitan boost tekniği çalışılmıştır.⁽⁵⁸⁾ Sürekli hiperfraksiyone akselere RT de denenilen teknikler arasındadır (Continue Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy, CHART).⁽⁸⁴⁾ Akselere RT'nin beş ana stratejisi vardır:

Pür Akselerasyon: Günlük 1.8 – 2 Gy'lik fraksiyonlar kullanılır. Gün içerisinde birden fazla tedavi uygulanır. Haftanın altı veya yedi günü tedavi verilir.

İlimli Akselerasyon: Günlük 1.8 – 2 Gy'lik tek fraksiyonların haftada altı veya yedi gün verildiği tedavi şemasıdır.

Bölünmüş Kür (Split Course) Kullanılarak Uygulanan Akselere RT: Tedavi sırasında dinlenme periyotları verilir. Günlük doz 1.8 – 2 Gy arasında değişir. Günde 3 kere uygulanan tedavinin toplam dozu 72 Gy'e kadar yükseltilebilir.

Konkomitant Boost Teknikli Akselere RT: RT esnasında alan küçültme esasına dayanır.

Hiperfraksiyone Akselere RT: Günlük doz 1.5 Gy'dir. Tedavi iki haftada tamamlanır.

Ancak bu çalışmaları sınırlayan faktör akut reaksiyonların şiddeti ve süresidir.^(30, 80-82, 86, 93, 94) Bunun nedeni olarak doz şiddetinin konvansiyonel fraksiyondan daha yüksek olması gösterilmiştir.^(80, 81) Hergün verilen fraksiyonların sayısını arttırarak tedavi zamanı azaltılabilir. Böylece normal dokuların tolere edebileceği yüksek dozlara ulaşılabilir.^(56, 68, 79) Bu çalışmalarda haftalık dozun konvansiyonel fraksiyonasyondan daha yüksek olması nedeniyle şiddetli akut reaksiyonlar görülebilir.⁽⁶⁸⁾ Normal mukoza ve derinin kompensatuar proliferasyonu RT'nin başlangıcından iki hafta sonra başlar.^(48, 56) RT esnasında tümör klonojen hücre proliferasyonun başladığı hassas zamansa bilinmemektedir. Tahmin edilen süre 7-28 gündür.⁽⁴⁸⁾ Fakat hiperfraksiyone RT ile konvansiyonel RT'den daha az. geç komplikasyon oranı görülür.^(84, 92, 94)

BBT'li hastalarda tümörü eradike etmek için gerekli olan 70 Gy veya daha üzeri doz sıklıkla pek çok organın tolere edebileceğinden daha yüksektir ve şiddetli akut ve geç yan etkilere yol açar.^(40, 51, 86, 94) Bu reaksiyonlar sigara içenlerde daha fazladır.⁽⁴⁴⁾ Boyuna yapılan RT'nin başlıca yan etkisi ağız kuruması ve mukozittir.^(20, 47, 63, 77, 93, 95-100) Akut mukozit, mukozal stem hücrelerin sterilizasyonu ve transit hücrelerin proliferasyonunun inhibisyonu yoluyla yassı epitelinin hipoplazisinin sonucudur.⁽¹⁰⁰⁾ Mukozit konvansiyonel RT'de 1-3. haftada başlar (20 Gy). Sıklığı %33-49 arasındadır.^(77, 95, 99, 100) Mukozitin şiddeti alternatif fraksiyonlarla daha da artar. Örneğin bu oran hiperfraksiyone RT ile %66.5'dur.⁽⁹³⁾ Akselere fraksiyonda ise %100'e ulaşılabilir.^(30, 80-82, 86, 93, 94) Eğer eksternal RT'ye intersitisyel RT'de eklenmişse yan etkilerin sayısı ve şiddetinde artış görülür.^(64, 66) Mukozit hastanın yutkunmasıyla ağırlı bir hal alır.^(47, 93, 96) Gıda alımında azalmaya ve buna bağlı olarak kilo kaybına yol açar.^(47, 93, 97) Lokal sistemik enfeksiyonlar fırsatçı enfeksiyonlar olabilir.^(47, 63, 85, 93, 96) Bunları azaltmak için bazı merkezlerde tedaviye ara verilir, hatta tedavi modifiye edilebilir.^(51, 63, 93, 94) Konvansiyonel RT'de tedaviye ara verme oranı %4-43'dür.⁽⁹³⁾ Ancak tedaviye ara

vermek, tedavi zamanının uzamasına ve lokal kontrol oranlarında azalmaya yol açar.^(93, 94) RT öncesinde ve esnasında yapılan dental ve oral hijyenik bakım tedavi edilen alanlara bağlı mukoza problemlerini azaltır.^(93, 97) RT'nin akut ve geç yan etkileri RTOG ve European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) tarafından skorlanmıştır (Tablo VI-VII) ve bu skorlama sistemi yaygın kabul görmüştür.⁽¹⁰¹⁾ Tedavi sırasında ya da öncesinde karsinojene (RT gibi) aşırı derecede maruz kalmış üst hava-sindirim yolu gibi dokularda yıllık %3-5 oranında ikinci primer tümör görülür. Bunun 5 yıllık oranı %15-40'dır.⁽¹⁹⁾ Erken evre BBT'nde tedavi başarısızlığının ve ölümünün en başta gelen nedeni ikinci primer tümörlerdir. Bunlar en çok küçük primer tümör volümü olan hastalarda görülür. Çünkü bunların sağkalımı daha fazladır.⁽¹⁹⁾

2.8.4 Kemoterapi

BBT'nin YHK'unun tedavisinde KT'nin rolü tartışmalıdır.⁽⁴⁾ Bununla beraber rekürrent veya metastatik hastalıklı hastalarda standart tedavi gibi kabul edilmiştir.^(4, 42, 103) Son zamanlarda yapılan çalışmalarda RT'ye KT eklenmesinin hastalık kontrolü üzerine etkisi araştırılmaktadır.^(23, 24, 42, 67, 68, 103-106) Bu çalışmalarda genellikle RT'nin izlediği indüksiyon KT'si neoadjuvan olarak kullanılmıştır. Ancak KT'nin RT'ye adjuvan, eşzamanlı veya sandviç teknikle verildiği çalışmalarda yapılmıştır. Araştırmalarda çok çeşitli ajanlar tek başlarına veya kombine olarak denenmiştir. Mitomisin + Bleomisin, Sisplatin, 5-fluorourasil, paklitaksel + karboplatin hidrosin, etonidazol denenilen ajanların bir kısmıdır.^(23, 24, 42, 67, 68, 71, 102, 104-109) Kombine KT'nin daha iyi olduğunu gösteren yayınlar vardır.^(24, 68, 102) Buna karşın adjuvan KT protokolleri veya preoperatif, postoperatif RT ile ardışık KT'nin kullanıldığı multimodalite rejimlerinin BBT'li hastalarda sağkalımı uzatmadığını gösteren çalışmalarda vardır.⁽⁶⁸⁾

BBT arasında KT'ye en duyarlı olan nasofarinks kanseridir. Nasofarinks kanserinde sisplatin infüzyonu ve hiperfraksiyone RT tümör kontrol oranlarını artırır fakat normal doku hasarını azaltmaz.⁽¹¹⁰⁾

Larinks ve hipofarinksin ileri evre yassı hücreli kanserlerinde, organ korumayı amaçlayan indüksiyon KT'si kullanılmıştır.^(70, 71, 104)

Tablo VI: Radyasyonun Akut Yan Etkileri Skorlama Tablosu ⁽¹⁰¹⁾

ORGAN/DOKU	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Deri	Folliküler, mat veya soluk eritem, epilasyon, kuru deskuamasyon, terlemede azalma	Narin veya parlak eritem, parçalı, sulu deskuamasyon, orta derecede ödem	Deri katlantılarından başka biryerde, birbiriyle birleşmiş sulu deskuamasyon, gode bırakan ödem	Ülserasyon, hemoraji, nekroz
Mukoz Membranlar	Analjezik gerektirmeyen şiddette ağrı, şişlik	Analjezik gerektiren orta şiddette ağrıya neden olan inflamatuvar seroanginöz akıntı üreten parçalı mukozit	Birleşik fibröz mukozit; narkotik gerektiren şiddette ağrıya yol açar	Ülserasyon, hemoraji veya nekroz
Göz	Skleral ödem ile birlikte veya tek başına orta şiddette konjuktivit, artmış gözyaşı	Keratitle birlikte veya tek başına orta şiddette konjuktivit. Steroid veya antibiyotiğe ihtiyaç vardır. Kuru göze suni gözyaşı ihtiyacı vardır. Fotofobi ile birlikte iritis (+)	Korneal ülserasyonla birlikte ciddi keratit vardır. Visuel azalma, akut glokom, panofalmi	Görme kaybı (unilateral veya bilateral)
Kulak	Tedavi gerektirmeyen kuru deskuamasyon, eritem ile birlikte sekonder hafif eksternal otit. Baseline göre odyogramda değişiklik yok	Topikal medikasyona ihtiyaç gösteren orta şiddette eksternal otit. Seröz otitis media. Testlerde sadece hiperakuzi	Islak deskuamasyon veya akıntı ile birlikte ciddi eksternal otit, ilaça ilişkili olmayan semptomatik hipoakuzi, tinnitus	Sağrılık

Tablo VI: (devam)

Salgı Bezleri	Ortadan tamama kadar değişen ağır kuruluğu, koyu yapışkan tükürük, tat alışkanlıklarında (Fazla su içme ihtiyacı gibi) değişiklik yok	Hafif ağız kuruluğu, hafif koyulaşmış tükürük, hafif metalik tat. Beslenme alışkanlıklarında (Fazla su içme ihtiyacı gibi) değişiklik yok	Ortadan tamama kadar değişen ağır kuruluğu, koyu yapışkan tükürük, tat alışkanlıklarında (Fazla su içme ihtiyacı gibi) değişiklik yok	Akut tükürük bezi nekrozu
Farinks ve Özefagus	Hafif şiddette disfaji veya odinofaji; yumuşak diyete topikal anesteziye veya nonnarkotik analjeziklere ihtiyaç olabilir.	Hafif şiddette disfaji veya odinofaji; yumuşak diyete topikal anesteziye veya nonnarkotik analjeziklere ihtiyaç olabilir.	Orta şiddette odinofaji veya disfaji; narkotik ajanlara ve püre, sıvı gıdalara ihtiyaç olabilir	Ciddi odinofaji, dehidratasyon ve kilo kaybı; (Tedavi öncesinin %15'inden fazlası) NG, feeding tüp, i. v. sıvılara veya hiperalimentasyona ihtiyaç var
Larinks	Antitusif gerektirmeyen öksürük, hafif veya intermittan boğuk ses	Persistan boğuk ses, fakat vokalizasyon mümkün. Kulak ağrısı, boğazda ağrı, narkotik gerektirmeyen pürülan fibrinöz eksuda veya hafif arytеноid ödem, antitusif gerektiren öksürük	Persistan boğuk ses, fakat vokalizasyon mümkün. Kulak ağrısı, boğazda ağrı, narkotik gerektirmeyen pürülan fibrinöz eksuda veya hafif arytеноid ödem	Bariz dispne, stridor veya hemoptizi
Yukarı GIS	Anoreksi, tedavi öncesine göre %5 den az kilo kaybı. Antiemetik gerektirmeyen bulantı, parasempatolitik veya analjezik gerektirmeyen abdominal rahatsızlık	Anoreksi, tedavi öncesine göre %15 den az kilo kaybı, antiemetik gerektiren bulantı, kusma, analjezik gerektiren abdominal ağrı	Tedavi öncesine göre %15 den fazla kilo kaybı, NG veya parenteral beslenme gerekmese, ciddi karın ağrısı, hematemez veya melena, abdominal distansiyon	İleus, subakut veya akut obstruksiyon, perforasyon, trans-füzyon gerektiren GIS kanaması, tüp dekom-p-resyonu veya barsak diversiyonu gerektiren abdominal ağrı

Tablo VI: (devam)

Merkezi Sinir Sistemi	Tam fonksiyone statü (Çalışmaya elverişli) ile birlikte minör nörolojik bulgular, medikasyon gerektirmez	Evde bakım gerektiren nörolojik defisit bulguları, hemşire bakımı gerekebilir; steroid medikasyonu, antikonvulzan ajanlar gerekebilir	Hospitalizasyon gerektiren nörolojik bulgular	Paralizi, koma veya tedavisiz hastada konvulziyon >3 gibi ciddi nörolojik bozukluk
Hematolojik				
Beyaz Küre (x1000)	3 - <4	2 - <3	1 - <2	<1
Trombosit (x1000)	75 - <100	50 - <75	25 - <50	<25 spontan kanama
Nötrofil (x1000)	1.5 - <1.9	1 - <1.5	0.5 - <1.0	<0.5 veya sepsis
Hemoglobin(gr %)	11 - 9.5	<9.5 - 7,5	<7.5 - 5.0	-
Hematokrit (%)	20 - <32	20	Transfüzyon gereklidir.	-

Bütün Organ ve Dokularda Grade 0 “Değişiklik Yok” Anlamına Gelmektedir.

Tablo VII: Radyasyonun Geç Yan Etkileri Skorumla Tablosu ⁽¹⁰¹⁾

ORGAN/DOKU	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Deri *	Önemsiz atrofi, pigmentasyon değişikliği, kısmi saç kaybı	Yamalı atrofi, orta dereceli telenjiektazi, total saç kaybı	Belirgin atrofi, gross telenjiektazi	Ülserasyon
Subkutanöz doku	Önemsiz endürasyon (fibrozis) ve subkutanöz yağ kaybı	Orta dereceli asemptomatik fibrozis, %10'un altında lineer alan kontraktürü	Şiddetli endürasyon ve subkutanöz doku kaybı, %10'un üstünde lineer alan kontraktürü	Nekroz
Muköz membran	Önemsiz atrofi ve kuruluk	Orta dereceli atrofi ve telenjiektazi, az mukus	Tam kurulukla belirgin atrofi, şiddetli telenjiektazi	Ülserasyon
Tükrük bezleri	Önemsiz ağız kuruması, stimülasyona iyi yanıt var	Orta dereceli ağız kuruması, stimülasyona yanıt kötü	Komplet ağız kuruması stimülasyona yanıt yok	Fibrozis
Spinal kord	Hafif L'hermitte bulgusu	Şiddetli L'hermitte bulgusu	Tedavi alanındaki veya aşęısındaki kordda objektif nörolojik bulgular	Mono-, para-, quadripleji
Beyin	Hafif başęırsı, önemsiz letarji	Orta dereceli başęırsı, önemli letarji	Şiddetli başęırsı, şiddetli SSS disfonksiyonu (parsiyel güç kaybı veya diskinezi)	Nöbet veya paralizi, koma
Göz	Asemptomatik katarakt, minör korneal ülserasyon veya keratit	Semptomatik katarakt, orta dereceli korneal ülserasyon, minör retinopati veya glokom	Şiddetli keratit, şiddetli retinopati veya ayrılma, şiddetli glokom	Panoftalmi, körlük

Tablo VII : (devam)

Larinks	Ses kabalaşması, önemsiz aritenoid ödemi	Orta dereceli aritenoid ödemi, kondrit	Şiddetli ödem, şiddetli kondrit	Nekroz
Özefagus	Hafif fibrozis, solid gıdaların alımında önemsiz zorluk, yutma sırasında ağrı yok	Solid gıdaların alımında zorluk, semisolid gıdalar alınabilir, dilatasyon gerekebilir	Şiddetli fibrozis, sadece sıvı gıda alınabilir, yutma esnasında ağrı, dilatasyona gereksinim var	Nekroz, perforasyon, fistül
Kemik	Asemptomatik, büyümede gecikme yok, azalmış kemik dansitesi	Orta dereceli ağrı veya hassasiyet, büyümede gecikme, düzensiz kemik sklerozu	Şiddetli ağrı veya hassasiyet, kemik büyümesinin tam durması, dens kemik sklerozu	Nekroz, spontan fraktür
Eklem	Hafif eklem sertliği, önemsiz hareket kısıtlılığı	Orta dereceli eklem sertliği, aralıklı veya orta dereceli eklem ağrısı, orta dereceli hareket kısıtlılığı	Şiddetli eklem sertliği, ağrılı şiddetli hareket kısıtlılığı	Nekroz, komplet fixasyon

Bütün Dokularda Grade 0 “ Değişiklik Yok” Anlamına Gelmektedir.

= Radyasyonun Geç Etkilerine Bağlı Direk Ölüm.

3- GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Nisan 1998 - Nisan 2000 tarihleri arasında BBT'li kırk hasta prospektif olarak planlanan "baş-boyun kanserli hastalarda ılımlı akselere (haftada altı fraksiyon) radyoterapi" konulu çalışmaya dahil edilmiştir. Lokal Etik Kurul kararı alınan çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardır:

- AJCC –1998'e göre evresi I-II-III-IV olan, ancak uzak metastazı olmayan baş-boyun tümörlü hastalar,
 - Patolojik tanısı YHK olan hastalar,
 - Performansı KPS 50-100 (Tablo VIII) veya Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0,1,2 (Tablo IX) arasında olan hastalar,
 - Yaşı 13-80 arasında olan hastalar,
 - Daha önce geçirilmiş veya eşzamanlı malignansisi olmayan hastalar,
 - Başka herhangi bir çalışma kapsamında olmayan hastalar.

Çalışmaya alınan bütün hastaların veya velilerinin yazılı onayı alınmıştır. Çalışmadan çıkarılma koşullarıysa aşağıda tanımlanmıştır:

- Tedaviye bağlı yan etkilerden veya hastalıktan kaynaklanan genel durum bozukluğu,
 - Tedavi sırasında hastaların uzak metastazlarının gelişmesi,
 - Hastaların ulaşım güçlüğü veya başka bir nedenle tedaviden ayrılmak istemesi,
 - Hastaların herhangi bir nedenle peşpeşe üç gün tedaviye gelmemesi,
 - Hastaların herhangi bir nedenle tüm tedavi süresi içinde toplam beş gün tedaviye gelmemesi.

Çalışmaya dahil edilen kırk hastadan ikisi ulaşım güçlüğü nedeniyle daha sonra kendi istekleriyle programdan ayrılmıştır. Ayrılan hastaların tedavileri konvansiyonel fraksiyonasyon şemasıyla tamamlanmıştır. Sonuçlar otuzsekiz hasta üzerinden değerlendirilmiştir.

3.2 Hasta ve Tümör Özellikleri

Otuzsekiz hastanın 34'ü erkek (%89) ve dördü kadındır (%11), erkek/kadın oranı 8.5'dur. Onyediy hasta (%45) ≤50 yaşında, 21 hasta (%55) ise >50 yaşındadır.

Ortalama yaş 51.6'dır. Primerin lokalizasyonuna göre dağılım sırasıyla aşağıdaki gibidir; 23 larinks (%61), 12 nasofarinks (%32), iki hipofarinks (%5) ve bir oral kavite (%2). Tedavi öncesindeki performans durumlarına göre hastalar değerlendirildiğinde çalışma grubunda KPS 80 olan bir hasta (%2), 90 olan dokuz hasta (%24), 100 olan 28 hasta (%74) vardır. ECOG'a göre değerlendirildiğinde ise 28 hasta (%74) ECOG 0, 10 hasta (%26) ise ECOG I'dir. T ve N evresine göre dağılım şöyledir; sekiz hasta T1 (%21), sekiz hasta T2 (%21), sekiz hasta T3 (%21), 14 hasta T4'dür (%37). Lenf nodu metastazı değerlendirildiğinde; 17 hasta N0 (%45), sekiz hasta N1 (%21), 12 hasta N2 (%32) ve bir hasta N3 (%2)'dir. AJCC Evrelendirme Sistemine göre sekiz hasta (%21) evre I, beş hasta (%13) evre II, yedi hasta (%19) evre III ve 18 hasta (%47) evre IV'dür. Bu grupta diferansiyasyonu iyi olan 16 (%42), orta olan 15 (%39) ve kötü olan yedi hasta (%19) vardır. Yirmibeş (%65) hastaya küratif RT uygulanırken 13 (%35) hastaya postoperatif RT verilmiştir. Küratif RT uygulanan 12 (%48) hasta nasofarinks, 10 (%40) hasta larinks, iki (%8) hasta hipofarinks, bir (%4) hastada oral kavite tümörüdür. Postoperatif RT uygulanan hastaların tümünün primeri larinks karsinomudur. Bu hastalardan 11 tanesinin patolojik evresi IV, bir tanesinin III'dür. Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri Tablo X'da gösterilmektedir.

Tablo VIII: Karnofsky Performans Skalası

100	Normal; semptom yok, hastalık bulgusu yok.
90	Normal aktivite, hastalık bulgusu hafif.
80	Normal aktivite için çaba gerekir, hastalık bulgusu orta derecede
70	Bağımlı değil, ancak normal aktivite kapasitesi yok.
60	Esas olarak bağımlı değil, arasıra yardıma gereksinim duyar.
50	Tıbbi bakım ve destekleme sıklıkla gerekir.
40	Çoğunlukla yatağa bağımlı, özel bakım ve yardım gerekli.
30	Sürekli yatalak, hospitalizasyon gerekir.
20	Şiddetli hasta, hospitalizasyon ve destek tedavisi gerekli.
10	Hastalıkta hızla ilerleme, ölüm yakın.

Tablo IX: ECOG Skalası

ECOG 0	: Normal aktivite.
ECOG 1	: Semptomatik; tamamen ayakta.
ECOG 2	: Semptomatik; uyanık olduğu zamanın yarısından fazlasında ayakta.
ECOG 3	: Semptomatik; uyanık olduğu zamanın yarısından fazlasında yatağa bağımlı.
ECOG 4	: Yatalak.

3.3 Tedavi

3.3.1 Cerrahi

Çalışmaya alınan 38 hastanın 13'ünde (%33) cerrahi tedavi uygulanmış, RT postoperatif olarak verilmiştir. Cerrahi uygulanan hastaların beş (%39) tanesine TL + çift taraflı radikal BD yapılırken, beş (%39) tanesine TL + tek taraflı radikal BD yapılmıştır. İki hastaya (%15) TL + tek taraflı radikal BD + tek taraflı fonksiyonel BD, bir (%7) hastaya da TL + tek taraflı radikal BD + tek taraflı modifiye radikal BD uygulanmıştır.

3.3.2 Radyoterapi

Tedavi Cumartesi gününüde içerecek şekilde haftada 6 gün, 24 saat arayla, 1.8 – 2 Gy'lik günlük fraksiyonlarla, total doz 60-70 Gy arasında olacak şekilde uygulandı ve 5-6 haftada tamamlandı. Bütün hastalar ⁶⁰Co Teleterapi tedavi aygıtı kullanılarak tedavi edildi. Tedavi sırasındaki immobilizasyonu sağlamak amacıyla “uniframe head mask” kullanıldı. Her hasta kliniğimizde genel RT ilkelerine bağlı kalınarak, tedavi planlaması amacıyla simüle edildi; simülasyon filmleri çekildi.

Nasofarinks tümörlü hastalar, nasofarinks ve komşu dokuları, parafaringeal, servikal ve supraklavikuler lenfatiklerin tümünü 1-2 cm marjinle içeren alan kullanılarak tedavi edildi. Posterior ethmoidi, maksiller antrumun posterior 1/3'ünü ve nasal kaviteyi içeren standart alan kullanıldı. Dış ve orta kulağı direk ipsilateral ışınlamadan kurtarmak ve nasofarinksin posterior duvarını uygun biçimde kaplamak için lateral alanlara posteriora doğru 5 derece açı verildi. Alan sınırları; lateralde alanın superior kenarı pitüiter fossa ve önde sfenoid kemik -dışarıdan bu sınır gözün lateral kantusundan helixin üst bölümüne uzanan traseye karşılık gelmektedir-, anteriorda nasal kavite ve maksiller antrumun 2 cm posteriorundan geçip posteriorda klivusu 1 cm

marjinle çevreleyecek şekilde planlandı. Kafa tabanının tutulduğu lezyonlarda superior sınır pitiüter fossanın en az 1 cm üzerine çıkarıldı. Anterior yayılımın olduğu lezyonlarda anterior sınır ethmoid ve maksiller sinüsleri uygun marjinle kaplayacak şekilde 2 cm öne çekildi. Üst sınırın eksternal oksipital çıkıntısının üzerindeki mastoid ve oksipital lenf nodlarını tümüyle kapsamaya sağlandı. Eğer posterior lenf nodlarında büyüme yoksa posterior servikal nodlar küçük bir marjinle üst lateral alanlara eklendi. Eğer bu bölge tutulmuşsa alan posteriora doğru açıldı. Alt sınır genellikle tiroid çentik olarak belirlendi. 46 Gy'lik tümör dozu sonrası spinal kord alan dışına çıkarıldı. Küçültülmüş üst lateral alanlardan nasofarinkse ek olarak 20-24 Gy verildi. Eğer palpe edilen lenf nodu varsa aynı doz üst boyuna da verildi. Eğer nasal kavite veya paranasal sinüsler tutulursa ön ve lateral alanlara wedge konularak göz ve lakrimal glandlar korundu. Alt boyun ve supraklavikuler fossa basit anterior alanlarla tedavi edildi. Total 50 Gy verildi. Posterior boyun lenf nodlarına küçük lateral alanlardan 5-15 Gy ek tedavi verildi. Küçültülmüş üst lateral alanlardan nasofarinkse T1 ve T2 lezyonlarda 65 Gy, T3 ve T4 lezyonlarda 70 Gy boost dozu verildi. Standart nasofarinks tümörü RT alanı Şekil 1'de gösterilmiştir.

Supraglottik karsinomada tedavi alanı primer lezyonla boyundaki bölgesel lenf nodlarını içerecek şekilde düzenlendi. Karşılıklı lateral alanlar, primer tümör ve servikal lenf nodlarını, tümör ve pozitif lenf nodlarının çevresini minimum 2-3 cm çevirecek şekilde planlandı. Tedavi alanı aşağı boyunun tedavisi için, tek anterior aşağı boyun alanını içerdi. Lateral alanların yukarı kenarı yukarı juguler lenf nodlarını çevreleyecek şekilde, aşağı kenarsa larinksi kapsayacak biçimde planlandı. Eğer piriform sinus ve/veya lateral ve/veya posterior faringeal duvar tutulduysa üst kenar retrofaringeal lenf nodlarını içerecek şekilde kafa tabanını kapsadı. Anterior boyunda pozitif lenf nodları ve T3-T4 lezyon varsa posterior boyun tedaviye eklendi. Spinal kord dozu 46 Gy'de tutuldu. 50-60 Gy'den sonra alanlar, primer tümör ve pozitif lenf nodlarını en az 1-1.5 cm çevirecek şekilde küçültüldü. Yaygın subglottik tutulum ve/veya aşağı boyun veya supraklavikuler fossada pozitif lenf nodları varsa mediastinal T alanına 45-50 Gy verildi. Bu alan superior mediasteni içerecek şekilde planlandı. Sıklıkla primer tümör ve pozitif lenf noduna 2 Gy günlük fraksiyonlarla 66-70 Gy'lik dozlar verildi. Anterior alt boyun ve supraklavikuler fossa dozu 3 cm derinde, yukarı mediasten dozu 5 cm derinde hesaplandı. Total larenjektomiye takiben post-operatif RT kemik invazyonu olan, pozitif

veya yakın (<5mm) marjinleri olan, marjinlerde karsinoma in situ veya displazi bulunan, perinöral invazyon, vasküler yatak invazyonu, tümörün boynun yumuşak dokularına uzanımı olan hastalara uygulandı. Cerrahi sınır negatifse tümör yatağına ve yukarı boyuna 60 Gy verildi. Pozitif sınır alanı veya gross rezidüel alana 5-10 Gy küçültülmüş ek doz uygulandı. Supraklavikuler bölgeye 50 Gy verildi. Trakeal stoma anterior alt boyun alanına dahil edildi. Standart supraglottik larinks tümörlü hastalarda ki RT alanı Şekil 2’de verilmiştir. Erken T1-T2 lezyonlar için karşılıklı iki küçük lateral alan kullanıldı. Alanın yukarı kenarı tiroid noçu, aşağı kenarı krikoid alt kenar olarak planlandı. Bu alan yaklaşık C3-6 vertebralar düzeyindedir. Anterior kenar deri yüzeyinin yaklaşık 1 cm üzerinde, posterior kenar posterior faringeal duvarın anterior bölümünü kapsamaktadır (Şekil 3). Larinks bölgesinde boyun konturuna bağlı olarak açık alanlar, wedgeli alanlar, veya hem açık hem wedgeli lateral alanlar kombine edilerek kullanıldı.

3.3.3 Destekleyici Tedavi

RT öncesinde olası RT yan etkilerinden olan oral mukozit ve mandibuladaki osteoradyonekrozun şiddet ve süresini azaltmak için hastalara koruyucu veya tedavi edici dental bakım ve oral hijyen eğitimi verilmesi için bir diş hekimine başvurması sağlandı. Tedavi sırasında her hastaya Klorheksidin (Klorhex) gargara verilerek oral mukozada gelişebilecek yan etkilerin ortaya çıkma süresinin uzatılıp, bu yan etkilerinin derecesinin azaltılması amaçlandı. Bu bölgede gelişen yan etkilerde tedavi edici olarak Klorheksidin Gargara, Nistatin (Mikostatin) Gargara ve çeşitli antibiyotikler kullanıldı. Derideki yan etkilerin şiddet ve süresinin azaltılması için hastalara tedavi bölgelerinde travmaya yol açabilecek her davranış ve giysiden kaçınmaları önerildi. Tedavi sırasında gelişen kuru deri lezyonlarında Dekspantenol (Bepanthene) krem, sulu lezyonlarda ise Viole de Gensian solüsyonu kullanıldı. Enfeksiyon geliştiğinde antibiyoterapi uygulandı. Farinks, özefagus ve yukarı gastrointestinal sistemdeki yan etkilere karşı hastalara çok sıcak, soğuk yiyecek ve içeceklerden ve sert gıdalardan kaçınmaları söylendi. Yan etkiler geliştiğinde hastalara yan etkinin derecesine göre yumuşak veya tamamen sıvı gıdalardan oluşan diyet verildi. Lokal anestezi etkisinden yararlanmak amacıyla hastalara Oksetazin, Aliminyum Hidroksit ve Magnezyum Hidroksitten oluşan süspansiyon (Mucain) verildi. Bu arada hastaların kalori gereksinimi karşılamak amacıyla multivitamin beslenme ajanları (Biosorb Oral solüsyon) verildi; gerekirse

intravenöz destek sağlandı. Akut yan etkiler nedeniyle hastanede yatarak tedavi görmesi gereken hastalar 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'na (KBB AD) refere edildi.

3.4 Tedavi Öncesi Değerlendirme

Tedavi öncesinde bütün hastaların anamnezi alınarak endoskopiye de içeren ayrıntılı fizik incelemesi yapıldı. Klinik performans durumunun değerlendirilmesinde KPS ve ECOG skalaları kullanıldı.¹⁰¹ Tam kan sayımı, serum biyokimyası, direk akciğer grafisi ve bulgulara göre gerekli hastalarda toraks BT istendi. Primer bölgenin ve bölgesel lenfatiklerin değerlendirilmesi kontrastlı BT veya MRG ile yapıldı. AJCC'ye göre opere olmayanlarda klinik, olanlarda patolojik evreleme yapıldı.⁽¹⁷⁾

3.5 Tedavi Sırasındaki Değerlendirme

Hastalar her hafta başı klinik muayeneleri yapılarak akut yan etkileri RTOG ve EORTC Akut Radyasyon Morbidite Skorlama Kriterleri baz alınarak değerlendirildi. Haftalık hemogram ve biyokimya değerleriyle izlendi. Yakınma durumunda hastaların haftalık değerlendirme sayısı artırıldı.

3.6 Tedavi Sonrası İzlem

Hastalar tedavi sonrası ilk 3 ay aylık, sonraki 6 ay iki aylık, daha sonra üçer aylık aralarla izleme alındı. Yakınma durumunda kontrol sıklığı artırıldı.

3.7 Tedavi Yanıtı

Tedavi yanıtı RT'nin tamamlanmasından bir ay sonra yapılan klinik inceleme, primeri ve bölgesel lenfatikleri içeren kontrastlı BT veya MRG baz alınarak değerlendirildi. Opere olmayan hastalarda tümörün ve lenf nodlarının tamamen kaybolması tam yanıt, gerilemenin %50'den fazla olması parsiyel yanıt, bunun dışındaki durumlar yanıtızsızlık olarak değerlendirildi. Tam yanıt opere olmayan 25 hasta üzerinden değerlendirildi.

3.8 Lokorejyonel Kontrol, Uzak Hastaliksız ve Hastaliksız Sağkalım

Lokorejyonel kontrol primer RT uygulanıp tam yanıt alınan hastalarda tedavi alanı içinde yineleme olmaması, parsiyel yanıt alınan veya yanıt elde edilemeyenlerde progresyon olmaması; postoperatif RT uygulanan hastalarda ise tedavi sonrası tedavi alanı içerisinde hastalık tespit edilmemesi olarak kabul edildi. Hastaliksız sağkalım, lokorejyonel hastalık veya uzak metastazın olmaması olarak tanımlandı.

3.9 Toksisite

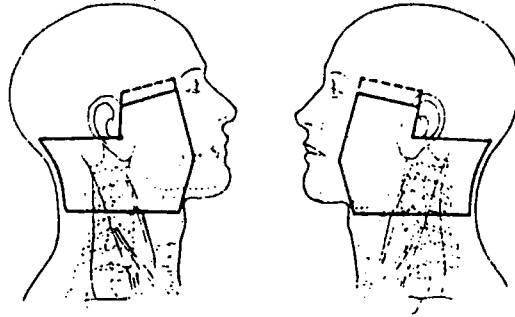
Tedavi başlangıcında itibaren ilk 90 gün akut yan etkiler açısından, daha sonraki günlerde geç yan etkiler açısından değerlendirildi. Bu etkiler değerlendirilirken RTOG ve EORTC'nin Radyasyonun Akut ve Geç Etkilerini Skorlama Şeması baz alındı. Grade 4 akut yan etki nedeniyle tedavisi sonlandırılan bir hasta ve tedavinin başlamasından 90 gün geçmeden kaybedilen iki hasta geç yan etkiler değerlendirilmesinden çıkartıldı.

3.10 Sağkalım

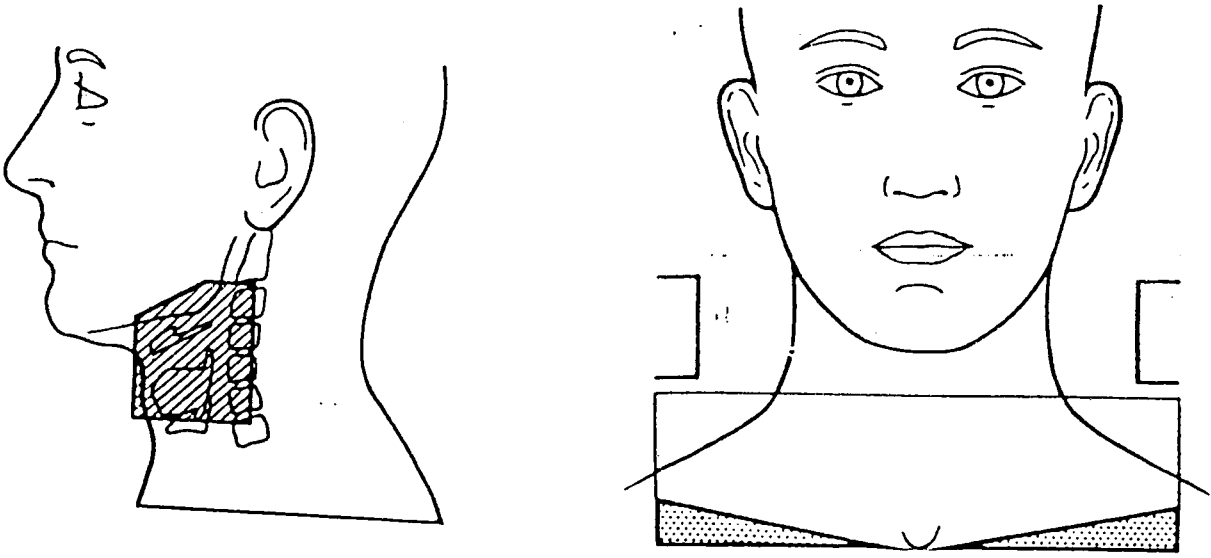
Bütün hastaların sağkalımı tanı tarihinden herhangi bir nedenden ölüm tarihine kadar olan süre olarak belirlenmiştir.

3.11 İstatistik

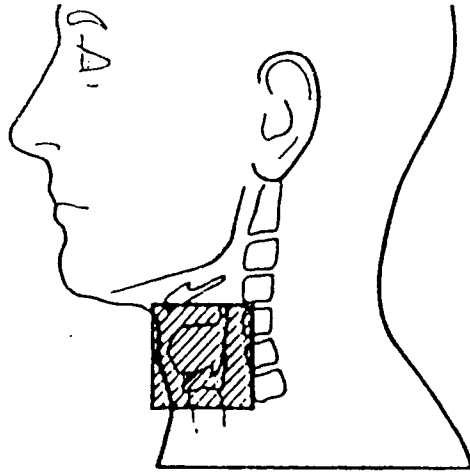
Kaplan Meier metodu ve yaşam analizi kullanılmıştır.



Şekil 1: Nasofarinks tümöründe standart tedavi alanı



Şekil 2: Supraglottik larinks kanserinde standart tedavi alanı



Şekil 3: Glottik larinks kanserinde standart tedavi alanı

Tablo X: Hasta Karakteristikleri

Özellik	Hasta Sayısı	%
Cinsiyet		
Erkek	34	89
Kadın	4	11
Yaş		
≤50	17	45
>50	21	55
Lokalizasyon		
Larinks	23	61
Nasofarinks	12	32
Hipofarinks	2	5
Oral Kavite	1	2
KPS		
80	1	2
90	9	24
100	28	74
ECOG		
0	28	74
1	10	26
T Evresi		
1	8	21
2	8	21
3	8	21
4	14	37
N Evresi		
0	17	45
1	8	21
2	12	32
3	1	2
AJCC Evresi		
1	8	21
2	5	13
3	7	19
4	18	47
Diferansiasyon		
İyi	16	42
Orta	15	39
Kötü	7	19
Operasyon		
Var	13	35
Yok	25	65

4-BULGULAR

4.1 Tedavi Yanıtı

Çalışma grubumuzda 20 hastada (%80) tam yanıt elde edilirken, beş hastada (%20) tam yanıt alınamamıştır. Bu beş hastanın iki tanesi hipofarinks, iki tanesi nasofarinks, diğeri ise oral kavite tümörlü hastalardır.

4.2 Lokorejyonal Kontrol, Uzak Hastalısız ve Hastalısız Sağkalım

Yedi hastada (%18.5) lokorejyonal yineleme saptanırken, 31 hasta (%71.5) lokorejyonal yineleme olmadan izlenmiştir. Yineleme saptanan hastaların üç tanesi larinks, üç tanesi nasofarinks, bir tanesi ise hipofarinks tümörlü hastalardır. Üç larinks tümörlü hastadan birine supraglottik larenjektomi, birine KT uygulanmıştır. Bir hastaya palyatif destek verilmiştir. Üç nasofarinks hastasından bir tanesine BRT+2. seri RT, bir tanesine 2. seri RT+KT, bir tanesine ise yalnızca KT uygulanmıştır. Bir hipofarinks tümörlü hastaya TL uygulanmıştır Lokorejyonal kontrol süresi en az üç ay, en fazla 38 ay olacak şekilde ortalama 19.8 aydır (standart sapma ± 1.59) (Şekil 4). Bir ve üç yıllık lokorejyonal kontrol olasılığı sırasıyla şöyledir: %90, %72.7.

Üç hastada (%8) uzak metastaz gelişirken, 35 hastada (%92) izlemleri sırasında uzak metastaz saptanmamıştır. Uzak metastaz saptanan hastalar ve metastaz yerleri şöyledir: Larinks-akciğer, larinks-beyin, nasofarinks-karaciğer. Uzak metastazsız sağkalım ortalama 20,3 aydır (standart sapma $\pm 1,61$) (Şekil 5). Bir ve üç yıllık uzak metastazsız sağkalım olasılığı sırasıyla şöyledir: %93.5 ve %89.9.

Otuzsekiz hastanın 26'sı (%68.5) hastalısız olarak izlenirken oniki hasta (%31.5) hastalıklı (lokal yineleme veya uzak metastaz varlığı) izlenmiştir. Hastalısız sağkalım süresi en az üç ay, en fazla 38 ay olacak şekilde ortalama 17.1 aydır (standart sapma $\pm 1,75$) (Şekil 6). Bir ve üç yıllık hastalısız sağkalım olasılığı %74.8 ve %56.6'dır.

4.3 Genel Sağkalım

Bütün çalışma grubunda 11 hasta (%29) kansere bağlı nedenlerden ölüırken, 27 hasta (%71) yaşamaktadır. En az sağkalım üç aydır ve 39 aylık izlem süresinde en fazla

sağkalım 39 aydır (Şekil 7). Ortalama sağkalım 21.5 aydır (standart sapma $\pm 2,27$). Bir ve üç yıllık sağkalım olasılığı %76.2 ve 69.6'dır.

4.3 Toksikite

4.3.1 Akut Toksikite: Akut yan etkiler 38 hasta üzerinden değerlendirilmiştir. En sık görülen akut yan etki tükürük bezlerinde grade 2 (%45) reaksiyondur. Grade 3 veya 4 akut yan etki 18 hastada (%48) görülmüştür. En sık grade 3 veya 4 yan etki farinks/özefagus'ta (%39) tespit edilmiştir. Bir hasta tedavinin 23. fraksiyonunda grade 4 özefajit nedeniyle programdan çıkartılmış ve KBB AD polikliniğine refere edilmiştir. Bunun dışında kalan hiçbir hastada tedaviye programdan çıkartılmayı gerektirecek ölçüde ara verilmemiştir. Çalışma grubunda ki hastaların akut yan etkilerin yerlerine ve grade'ine göre dağılımı Tablo XI'de gösterilmektedir.

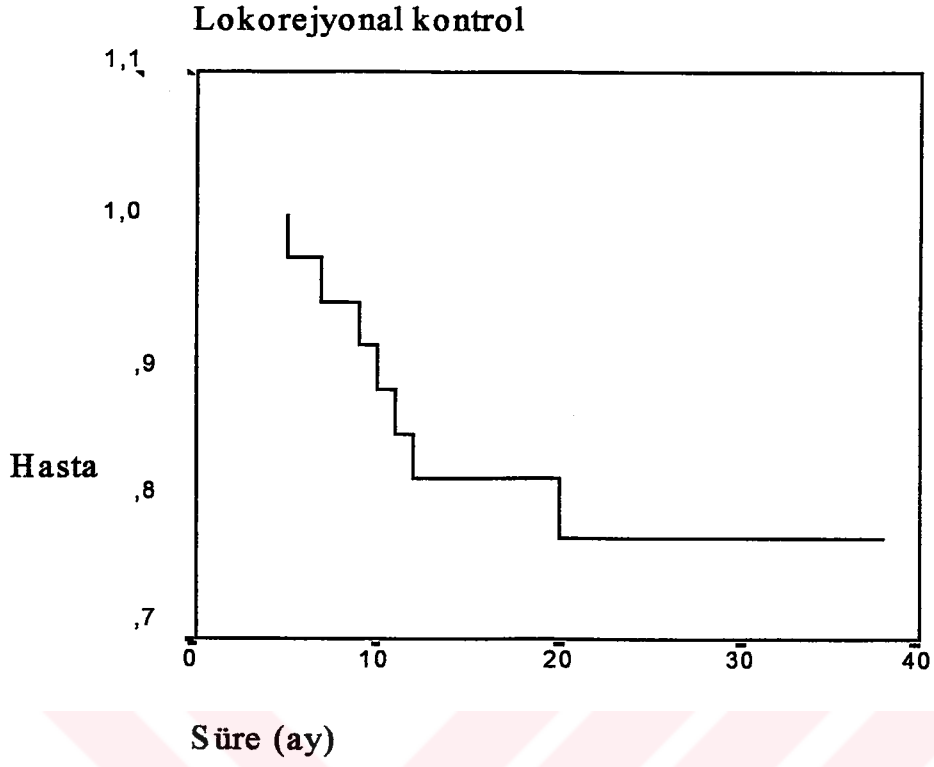
4.3.2 Geç Toksikite: Geç yan etkiler bir hastanın tedavisine son verildiği, iki hasta da tedavinin başlamasından 90 gün geçmeden kaybedildiği için 35 hasta üzerinden değerlendirilmiştir. En sık görülen geç yan etki 19 hastayla (%54) grade 1 deri reaksiyonudur, Grade 3 geç yan etki üç hastada (%8) görülmüştür. En sık grade 3 akut reaksiyon farinks/özefagus'ta (%5) görülmüştür. Hiçbir hastada grade 4 geç yan etki görülmemiştir. Bir hasta gelişen geç grade 3 özefajit nedeniyle KBB AD polikliniğine refere edilmiştir. Çalışma grubunda ki hastaların geç yan etkilerin yerlerine ve grade'ine göre dağılımı Tablo XII'de gösterilmektedir.

Tablo XI: Radyasyonun Akut Yan Etkileri

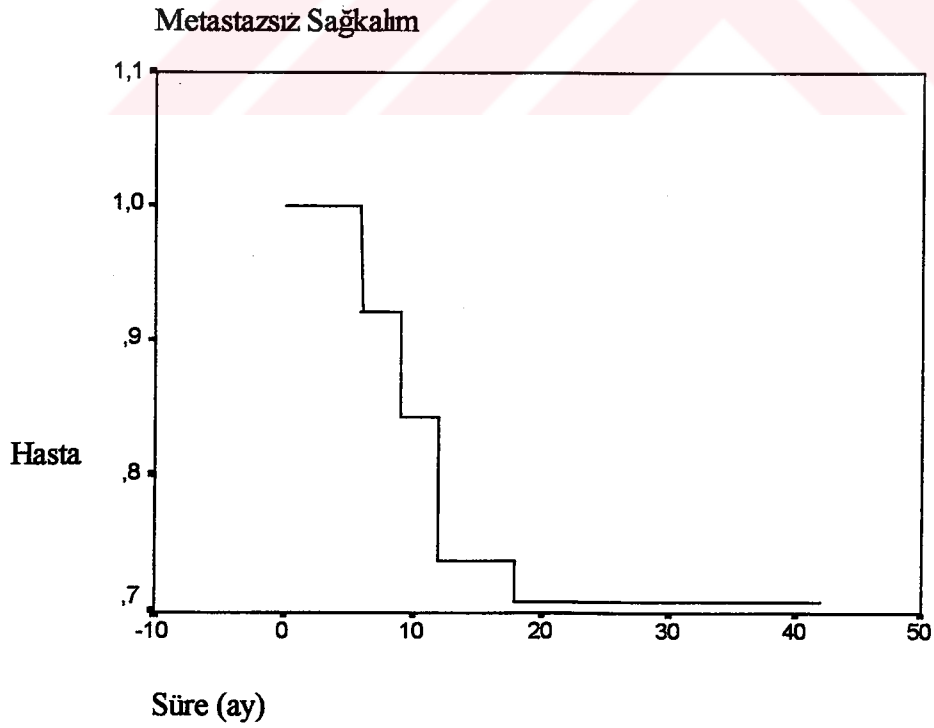
Organ/Doku	Grade	Hasta Sayısı (38)	%
Deri	Grade 0	2	5
	Grade 1	15	39
	Grade 2	13	35
	Grade 3	7	19
	Grade 4	1	2
Müköz Membran	Grade 0	10	26
	Grade 1	16	42
	Grade 2	11	30
	Grade 3	1	2
Tükrük Bezleri	Grade 0	6	16
	Grade 1	15	39
	Grade 2	17	45
Farinks / Özefagus	Grade 0	2	5
	Grade 1	8	21
	Grade 2	13	35
	Grade 3	14	37
	Grade 4	1	2
Larinks	Grade 0	15	39
	Grade 1	8	21
	Grade 2	8	21
	Grade 3	7	19
Üst GİS	Grade 0	11	30
	Grade 1	12	32
	Grade 2	11	30
	Grade 3	3	8
Kulak	Grade 0	20	52
	Grade 1	9	24
	Grade 2	9	24
Spinal Kord	Grade 0	38	100
Merkezi Sinir Sistemi	Grade 0	38	100
Maksimum Toksikite	Grade 1	8	21
	Grade 2	12	32
	Grade 3	17	45
	Grade 4	1	2

Tablo XII: Radyasyonun Geç Yan Etkileri

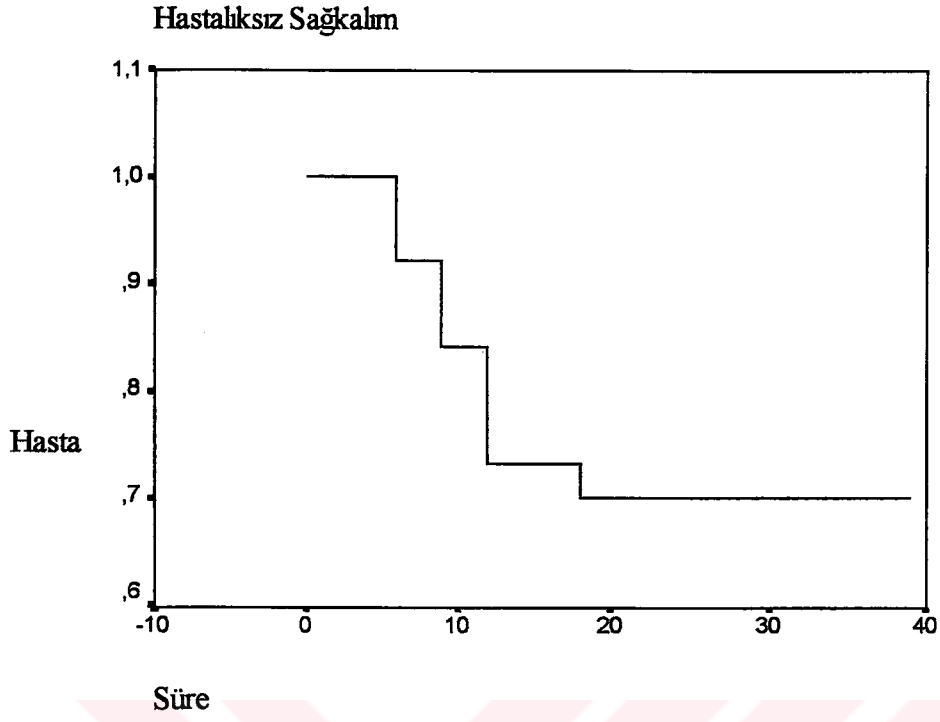
Organ/Doku	Grade	Hasta Sayısı (35)	%
Deri	Grade 0	7	20
	Grade 1	19	54
	Grade 2	8	23
	Grade 3	1	3
Müköz Membran	Grade 0	10	29
	Grade 1	14	39
	Grade 2	10	29
	Grade 3	1	3
Tükrük Bezleri	Grade 0	10	29
	Grade 1	11	31
	Grade 2	13	37
	Grade 3	1	3
Farinks / Özefagus	Grade 0	12	35
	Grade 1	10	29
	Grade 2	11	31
	Grade 3	2	5
Larinks	Grade 0	13	37
	Grade 1	17	49
	Grade 2	5	14
Üst GİS	Grade 0	23	66
	Grade 1	7	20
	Grade 2	4	11
	Grade 3	1	3
Subkutanöz	Grade 0	10	29
	Grade 1	19	54
	Grade 2	5	14
	Grade 3	1	3
Spinal Kord	Grade 0	30	86
	Grade 1	5	14
Beyin	Grade 0	22	63
	Grade 1	10	29
	Grade 2	3	8
Kemik	Grade 0	30	86
	Grade 1	4	11
	Grade 2	1	3
Eklem	Grade 0	25	71
	Grade 1	10	29
Maksimum Toksikite	Grade 0	1	3
	Grade 1	19	54
	Grade 2	12	35
	Grade 3	3	8



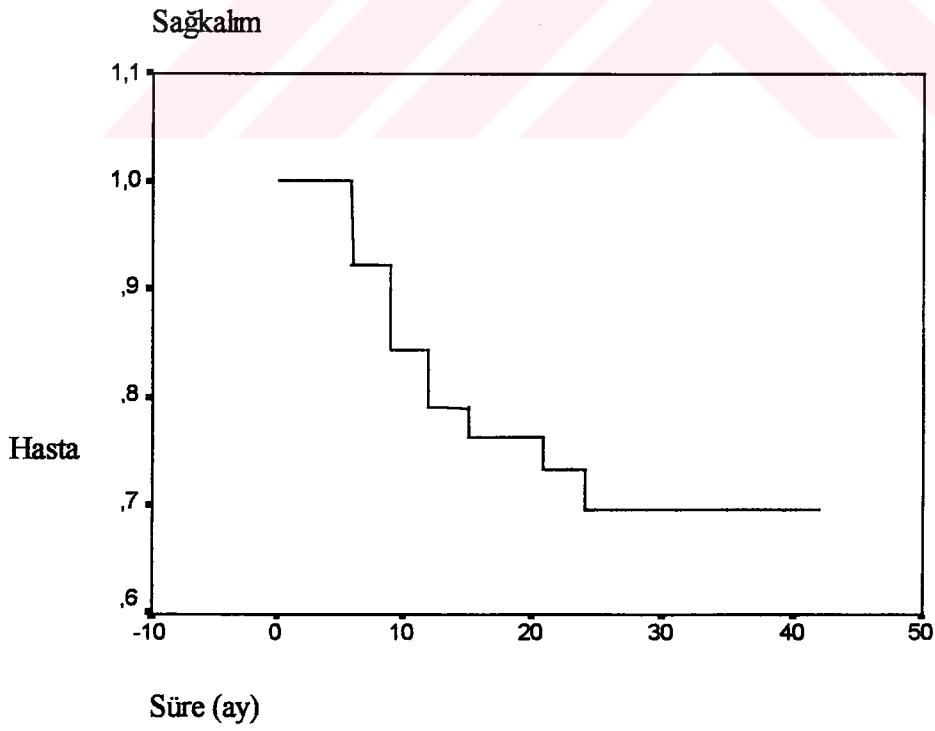
Şekil 4: Lokorejyonel kontrol grafiği



Şekil 5: Uzak hastalıksız sağkalım grafiği



Şekil 6: Hastaliksız sağkalım grafiği



Şekil 7: Genel sağkalım grafiği

TARTIŞMA

Tedavi edilmemiş insan tümörlerinde volüm artışının nispeten yavaş olduğu ve volum ikilenme zamanının 25-100 gün arasında değişebileceği gözlenmiştir. Bu sonuçlar klinisyenlerin konvansiyonel RT sırasında ki hücre proliferasyonunun tedavi sonucunu etkilemede önemli olmadığını düşünmelerine neden olmuştur. Fakat, 1980'lerde bromodeoksiüridin kullanılarak insan tümörlerinin hücre proliferasyonu incelenmeye başlanınca, tümörlerin potansiyel ikilenme zamanlarının çok hızlı olduğu görülmüştür. BBT'de bu süre 5.1 gündür. Volum ve potansiyel ikilenme zamanları arasında ki farklılık hücre kaybından kaynaklanmaktadır, fakat etkili bir tedavi verildiğinde hücre kaybı azalabilir ve tedavi sırasındaki repopülasyon potansiyel ikilenme zamanı olarak gerçekleşir.⁽²²⁾ Deneysel ve klinik çalışmalar tümör büyümesindeki hızlanmanın RT uygulanmasının sonucu olduğuna dikkat çekmektedir. Normal dokulardaki repopülasyon ve tümördeki büyüme oranının hızlanması RT uygulanmasından sonra tahminen depopülasyonun sonucunda başlamaktadır. Deneysel veriler deri ve mukozada ki akut reaksiyonlar için hızlanmış repopülasyonun önemli bir faktör olduğunu fakat fraksiyone tedavinin başlamasından sonraki 2-3. haftaya kadar başlamadığını göstermektedir. En son çalışmalar normal fare tonsil mukozasında bir hafta içerisinde hızlanmış repopülasyonun başladığını ve düzenle devam ettiğini göstermektedir. YHK'da yanıt benzer şekilde olabilir.⁽⁵⁶⁾ BBT'nin RT'si esnasındaki hızlanan tümör klonojen repopülasyonu lokal tümör kontrolünü tehlikeye sokabilir. RT'nin başlamasından yaklaşık iki hafta sonra normal mukoza ve derideki kompensatuar proliferasyon başlar. RT sırasındaki tümör klonojen hücre proliferasyonunun hızlandığı zaman bilinmemektedir. Tahmini süre 7-28 gündür.⁽⁴⁸⁾ Bütün tedavi süresinin kısaltılmasıyla tümör repopülasyonunun hızlanması sınırlanabilir ve böylece uygulanan toplam dozlarla tümör kontrol olasılığında artış beklenebilir.^(80, 81) Repopülasyonun hızlanmasını önlemek için diğer bir metot da tümör dokusundaki proliferasyonu kompanse etmek amacıyla tedavi sırasında her gün doz hesaplamaktır. Hızlı proliferere olan ($T_{pot} < 5$ gün) BBT'li hastalarda yedi haftalık bir sürede günde bir fraksiyonluk RT şemasıyla tedavi edilince lokal kontrol sonuçlarının kötü olduğu belirtilmektedir. BBT için RT esnasındaki tümör klonojen repopülasyonunun hızı tedavinin son haftası sırasında 0.3 Gy/gün'den yaklaşık 0.6-1.0 Gy'e artmaktadır. RT süresinin kısaltılmasıyla bu problemin üstesinden gelmek amaçlanmaktadır.⁽⁴⁸⁾ Tedavi

süresinin kısaltılması hem tedavi sırasındaki tümör klonojenlerinin bölünmesini hem de RT uygulanması sonucu olan repopülasyonun hızlanması için elverişli zamanın azalmasına neden olmaktadır.⁽⁵⁶⁾

İlk defa Maciejewski BBT’de bütün tedavi süresi uzadığı zaman kür sağlayacak toplam dozun da arttığını, bunun repopülasyon nedeniyle olduğunu ve tedavinin ilk üç haftasında bunun önemli olmayabileceğini göstermiştir. Bu çalışma yukarıdaki hipotezi desteklemiştir.⁽²²⁾

Daha sonra yapılan bir çok retrospektif çalışmada ve klinik araştırmada tedavi süresini kısaltarak benzer toplam dozların kullanılmasıyla lokal tümör kontrolünde anlamlı artışların elde edilebileceği görülmüştür.⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾ Tümör kürü şüphesiz ki kanser tedavisinde en önemli faktördür. Ancak, erken ve geç morbidite, tedavi maliyeti ve hastanın kabul etmesi gibi faktörler göz önüne alınmalıdır.⁽⁹²⁾

Tedavi zamanının geç reaksiyon veren normal dokuların yanıtına etkisi ya çok azdır veya yoktur. Fraksiyon dozlarının büyüklüğünü arttırmamak ve fraksiyonlar arasındaki sürenin tam onarıma için yeterli olması koşuluyla, bütün tedavi süresinin kısaltılmasının geç normal doku yaralanmasının sıklığına ve şiddetine etkimesi beklenemez. Bu oluşum konvansiyonel fraksiyonasyon şemalarına alternatif değişik fraksiyonasyon stratejilerinin gelişmesi için temel oluşturmuştur.^(80, 81) Alterne fraksiyon şemalarıyla fraksiyone RT’ye tümör ve normal dokuların arasındaki farklı yanıt nedeniyle terapotik oranda düzelme olacağı tahmin edilmektedir.⁽⁷⁹⁾ Genellikle, kullanılan alternatif fraksiyonasyonlar konvansiyonel RT’den daha yüksek haftalık dozlar kullanıldığı için şiddetli akut reaksiyonlara neden olurlar.^(80, 81) Akselere şemaların kullanımındaki en önemli stratejik problem kabul edilemez akut toksisitelerden kaçınılmasıdır.⁽⁵⁸⁾ Tümör hücrelerine ve mukoza gibi akut yanıt veren normal dokulara akut etki tahmin edilenden büyük olabilir. Eğer hasta RT’nin akut faz reaksiyonları boyunca dayanabilirse lokal tümör kontrolünde düzelme beklenebilir.⁽⁵⁶⁾ Alterne doz fraksiyonasyon şemalarından beklenen tümör kontrolü ve geç normal doku toksisitesi arasındaki terapotik oranda düzelme sağlamasıdır.⁽¹¹¹⁾ Geç etkiler direk olarak fraksiyon büyüklükleri ile ilişkilidir ve fraksiyonlar arasında yeterli aralık bırakılarak artışları önlenir.⁽⁵⁶⁾ Günlük birden fazla fraksiyon uygulanan şemalarda fraksiyonlar arasında subletal hasarın onarımının tam olmaması yaygın hasar için en olası nedenlerden biridir. Bentzen ve arkadaşları BBT ile ilgili klinik çalışmalarında,

mukozanın hızlı proliferen olan erken yanıt veren dokulardan olmasına rağmen, insan mukozasının onarıma yarı zamanı nispeten uzun olduğunu, muhtemel sürenin 2-4 saat arasında olduğunu gözlemişlerdir. Diğer bir neden de şiddetli akut reaksiyonların neden olduğu geç etkililerdir. Bu fenomen en çok haftanın yedi günü devam eden, beş hafta ara vermeden tedavi yapılan şemalarla tedavi edilen hastalarda dikkat çekicidir. Fraksiyonlar arasındaki 24 saatlik intervalde tam onarılmanın olduğu düşünülse de, herhangi bir ara olmaksızın haftada 14 Gy'in üzerindeki dozları insan dokusunun tolere etmesi zordur.⁽⁸⁷⁾

İleri BBT'nin RT'sinde standart fraksiyonasyon, hiperfraksiyonasyon, akselere fraksiyonasyon ve bunların varyantlarını içerecek şekilde farklı fraksiyon şemaları kullanılmaktadır.⁽⁷⁹⁾

Çalışmamızda prospektif olarak planlanmış, ılımlı akselere RT'yi kullanarak, tüm tedavi zamanını kısaltarak lokal kontrolü ve sağkalımı arttırmak hedeflenmiştir. Bu sırada tedavinin hastalar üzerindeki akut ve geç yan etkilerini gözleyerek tolere edilip edilemeyeceğini saptamak amaçlanmıştır.

Overgaard'ın koordinatörlüğünde ki BBT'nin primer tedavisinde, haftada 5 fraksiyona karşın 6 fraksiyonluk randomize çok merkezli çalışmada (DAHANCA 6 ve 7) larinks, farinks, ve oral kavitenin YHK'de hastalarda 2 Gy'lik fraksiyonlarla toplam tedavi süresini beş veya altı hafta olacak şekilde RT uygulandığında bunun lokorejyonel tümör kontrolüne ve sağkalıma etkisini kontrol etmek ve toplam RT zamanının kısaltılmasının RT sonrası erken ve geç yan etkilere etkisini araştırmak amaçlanmıştır.^(90,91)

5.1 Tedavi Yanıtı, Lokorejyonel Kontrol, Uzak Hastalısız ve Hastalısız Sağkalım

Çalışmamızda 20 hastada (%80) tam yanıt elde edilirken, beş hastada (%20) tam yanıt elde edilememiştir. Lokorejyonel kontrol süresi en az üç ay, en fazla 38 ay olacak şekilde ortalama 19.8 aydır. Bir ve üç yıllık lokorejyonel kontrol olasılığı %90 ve %72.7'dir. Literatürde konvansiyonel şema ile yapılan tedavilerde tam yanıt oranları %62-71 arasında değişmektedir.^(56, 68, 103) Maciejewski'nin çalışmasında bir yıllık lokal tümör kontrolü konvansiyonel kolda %57 olarak gözlenmiştir.^(80, 81) RTOG'un daha önce yapılan çalışmalarında standart fraksiyonasyon ile 2 yıllık lokorejyonel kontrol oranı %40'dır.⁽⁷⁹⁾ Poulsen, konvansiyonel fraksiyonasyon doz şemalarıyla BBT'de evre

III tümörler için üç yıllık lokorejyonal kontrol oranlarının nadiren %40'ı aştığını ve evre IV tümörler için bu sonuçların yaklaşık %10-20 olduğunu yayınlamıştır. RT volümü içindeki lokorejyonal kontrolü ise %52 olarak bulmuştur.⁽¹¹¹⁾

Alternatif fraksiyonasyon şemalarıyla, konvansiyonel tedavi kolunu karşılaştıran daha önceki çalışmaları gözden geçirdiğimizde; Fu'nun dört kollu çalışmasında iki yıllık lokorejyonal kontrol olasılığı konvansiyonel tedavi kolunda %46, hiperfraksiyonasyon kolunda %54.4, bölünmüş akselere fraksiyonasyonda %47.5, eş zamanlı boostlu akselere fraksiyonasyon şemasında %54.5 olarak bulunmuştur. Lokorejyonal kontrol hiperfraksiyonasyon ve eş zamanlı boostlu akselere fraksiyonasyon şemalarında anlamlı olarak artmıştır. Ancak bölünmüş akselere fraksiyonasyon şemasında bu çalışmada daha öncekilerin tersine lokorejyonal kontrolde düzelme görülmemiştir. Bu tedavi şeklinde standart fraksiyonasyondan hafif düşük dozların verilmesi ve ara nedeniyle tedavinin kesilmesi akselere fraksiyonla elde edilebilecek her hangi bir potansiyel kazancı olumsuz etkilemiş olabilir.

Değişik akselere şemalarla çalışmalar yapılmıştır. Genellikle standart fraksiyonasyona benzer total dozların kullanıldığı tedavi süresini bir, iki hafta kısaltan şemalarda lokal kontrol artmıştır. Bununla birlikte standart fraksiyonasyondan düşük total dozlar kullanıldığında düzelme görülmemiştir.⁽⁷⁹⁾

Lee'nin nasofarinks kanserinde konvansiyonel fraksiyonasyonla (haftada beş fraksiyon), ılımlı akselere fraksiyonasyonu (haftada altı fraksiyon) retrospektif olarak karşılaştırdığı çalışmasında progresyonsuzluk oranı akselere fraksiyonasyon grubunda konvansiyonelden anlamlı olarak yüksek (%74'e karşı %63), lokal hastaliksızlık oranı akselere kol için %83, konvansiyonel kol için %77 (aradaki fark anlamlı) bulunmuştur. Bölgesel hastaliksızlık oranı her iki grupta benzerdir (%97'ye %96). İleri primer hastalığın lokal kontrolünde büyük ölçüde düzelme görülmektedir. T3-4 tümörlü hastalar için lokal yetmezlik oranı akselere koda %87 iken, konvansiyonel kolda %62'dir (p=0.01), fakat bu fark T1-2 tümörler için anlamsızdır.⁽⁸⁷⁾ Bir başka çalışmada, on yıllık lokal kontrol oranı konvansiyonel tedavi şemasıyla %37, akselere hiperfraksiyone (günde iki kere) tedavi şemasıyla %56'dır. Tedavi zamanının kısaltılmasıyla lokal kontrolde %19'luk anlamlı bir düzelme sağlanmıştır.⁽⁸³⁾

Maciejewski'nin haftada yedi gün akselere fraksiyonasyon şeması ile konvansiyoneli karşılaştırdığı çalışmasında tam tümör yanıtı akselere kolda hastaların %83'ünde elde edilirken konvansiyonel kolda % 62'sinde elde edilmiştir.^(80, 81)

CHART ve konvansiyonel RT arasında lokorejyonal kontrol, primer tümör kontrolü ve nodal kontrol açısından anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. BBT'de randomize kontrollü yapılan çalışmada CHART ve konvansiyonel karşılaştırıldığında lokorejyonal kontrolde anlamlı artış görülmemiştir. CHART'ta primer tümörün kontrolünde konvansiyonele göre daha etkin olma eğilimi varken, lenf nodlarındaki hastalığın kontrolünde sonuçlar benzer olarak bulunmuştur.⁽⁹²⁾

Çalışma grubumuzda ki tam yanıt ve lokorejyonal kontrol oranları konvansiyonel şemayla elde edilen sonuçlardan daha iyidir. Sonuçlarımız literatürdeki alternatif şemalardan CHART ile benzer özellikler gösterirken diğerlerinden daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

5.2 Genel Sağkalım

Bütün çalışma grubunda 11 hasta (%29) kansere bağlı nedenlerden ölürlen, 27 hasta (%71) yaşamaktadır. En az sağkalım üç aydır ve 39 aylık izlem süresinde en fazla sağkalım 39 aydır. Ortalama sağkalım 21.5 aydır (standart sapma ± 2.27). Bir ve üç yıllık sağkalım olasılığı %76.2 ve 69.6'dır.

Literatürdeki genel sağkalım oranlarını gözden geçirecek olursak, üç yıllık genel sağkalım oranları %32-88 arasında değişmektedir.^(84, 87, 111) Çalışmalara dahil edilen hasta grupları farklılık göstermekle birlikte sağkalım oranlarımız literatür bilgileriyle uyumludur. Akselere tedavi koluyla, konvansiyonel RT'yi karşılaştıran çalışmalarda genel sağkalım oranları arasında fark bulunmamıştır.^(50, 56, 79, 87, 92)

Çalışmamızda üç hastada (%8) uzak metastaz gelişirken, 35 hastada (%92) izlemleri sırasında uzak metastaz saptanmamıştır. Uzak metastazsız sağkalım ortalama 20.3 aydır (standart sapma ± 1.61). Bir ve üç yıllık uzak metastazsız sağkalım olasılığı sırasıyla şöyledir: %93.5 ve %89.9. Çalışmalarda uzak metastaz gelişme oranı %0-18 arasında değişmektedir.^(79, 84) Lee'nin çalışmasında uzak hastaliksızlık oranı akselere fraksiyonasyon grubunda konvansiyonele göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir (%90'a karşın %79). Bununla birlikte akselere tedavi ve konvansiyonel

tedavi grubu arasında uzak metastaz gelişmesi açısından fark olmadığını gösteren çalışmalarda vardır.^(79, 82)

Serimizdeki 38 hastanın 26'sı (%68.5) hastaliksız olarak izlenirken yedi hasta (%31.5) hastalıklı (lokal yineleme veya uzak metastaz varlığı) izlenmiştir. Hastaliksız sağkalım süresi en az üç ay, en fazla 38 ay olacak şekilde ortalama 17.1 aydır (standart sapma ± 1.75). Bir ve üç yıllık hastaliksız sağkalım olasılığı %74.8 ve %56.6'dır. Poulsen'in akselere ve konvansiyonel RT'yi karşılaştırdığı 320 hastalık çalışma grubunda bütün grup için üç yıllık hastaliksız sağkalım %41'dir.⁽¹¹¹⁾ Fu'nun dört kollu çalışmasında iki yıllık hastaliksız sağkalım konvansiyonel tedavi kolunda %31.7, hiperfraksiyasyon kolunda %37.6, bölünmüş akselere fraksiyasyonda %33.2, eş zamanlı boostlu akselere fraksiyasyon şemasında %39.3'dür.⁽⁷⁹⁾ Çeşitli akselere tedavi şemalarıyla konvansiyonel tedavi kolunu karşılaştıran çalışmalarda hastaliksız sağkalım açısından tedavi kolları arasında fark gözlenmemiştir.^(50, 56, 92)

5.3 Toksikite

5.3.1 Akut Toksikite

Konvansiyonel tedavi şemasına alternatif olarak araştırılan diğer fraksiyasyon şemalarının en önemli özelliği kabul edilebilir düzeyde akut yan etkilerinin olmasıdır. Hasta grubumuzun akut yan etkilerini değerlendirmeden önce literatürdeki alternatif fraksiyasyon şemalarıyla konvansiyonel tedavi grubunu akut yan etkiler açısından değerlendiren çalışmalar gözden geçirildiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- Jean-Claude Horiot ve arkadaşları akselere fraksiyasyon şeması ile (72 Gy/45 fx/5 hafta) konvansiyonel tedavi grubunu (70 Gy/35 fx/7 hafta) karşılaştırmışlardır EORTC'ye göre değerlendirmede akselere ve konvansiyonel koldaki akut mukozal reaksiyonların yüzdesi sırasıyla; Grade 1 ve 2, %4 ve %29; grade 3, %34 ve %45; grade 4, %62 ve %26 olarak saptanmıştır. Akselere koldaki grade 4 reaksiyonlar konvansiyonelin iki katıdır. İnatçı mukozit akselere grupta konvansiyonel grubundan 1.5 hafta daha erken başlamaktadır. Sistemik destekleyici tedavi akselere grupta ki hastaların %90'ında, konvansiyel tedavi grubunda ise %48'inde verilmiştir. Sıklıkla tedavinin ikinci veya üçüncü haftasında başlanmıştır. Hiçbir hastada feeding tüple beslemek gerekmediği yayınlanmıştır.⁽⁸⁴⁾

- Poulsen ve arkadaşlarının çalışmasında; radyasyon mukoziti en sıkıntı veren akut reaksiyondur. Akselere RT uygulanan hastalarda konvansiyonel tedaviden çok daha sık ve erken olarak karşılaşılmaktadır. Akselere grupta 4. hafta içerisinde reaksiyonlar pik yaparken konvansiyonel grupta yedinci haftada oluşmaktadır. Tedaviye dirençli mukozit düzeyleri akselere grupta daha yüksektir, bu hastaların %90'ında gelişirken konvansiyonel gruptaki hastaların %65'inde gelişmektedir. Her iki grupta da akut reaksiyonlar tamamen iyileşmiştir. Deri reaksiyonlarının şiddeti her iki grup için benzerdir, fakat akselere grupta yaklaşık bir hafta kadar erken pik yapmaktadır. Yaş veya kuru deskuamasyon açısından da arada fark bulunmamıştır.⁽¹¹¹⁾

- Dische'in CHART ve konvansiyoneli karşılaştırdığı çok merkezli randomize çalışmasında inatçı mukozit CHART'ta hastaların %73'ünde oluşurken, konvansiyonelde hastaların %43'ünde oluşmuştur. CHART'ta en şiddetli durum sıklıkla üçüncü hafta içinde meydana gelirken, konvansiyonel tedavide maksimum reaksiyon tedavinin başlamasından sonraki 3-6 hafta arasındaki periyoda sarkar. Benzer farklılıklar yutma güçlüğünde de görülebilir. Her iki tedavi kolunda da cilt reaksiyonları müköz membrandakilerden daha az rahatsız edicidir. Bu, cilt koruyucu ışınlar kullanıldığı için beklenen sonuçtur. Bir çok vakadaki bazı deri reaksiyonları tedavi sırasında kullanılan immobilizasyon gereçleri nedeniyle. Akut reaksiyonlar açısından her iki tedavi kolu arasında fark bulunmamıştır. CHART sonrasında ağızda ve farinksteki akut reaksiyonların şiddetinde biraz artış gözlenmektedir. Konvansiyonel tedaviden daha erken oluşurlar fakat hızla iyileşme eğilimindedirler.⁽⁹²⁾

- Jackson çalışmasında, haftada beş gün en az altı saat arayla 2 Gy/fraksiyon, günde iki kez, 33 fraksiyon toplam 66 Gy, 22-25 günde tamamlanan akselere tedavi şemasını konvansiyonel şemayla karşılaştırmıştır. Konvansiyonel tedavi kolunda deri, mukoza ve tükürük bezlerinin grade 3 ve 4 reaksiyonu 13 hastada saptanmış ama sadece iki tanesi grade 4 olarak değerlendirilmiştir. Bu iki grade 4 reaksiyon yumuşak doku nekrozudur ve spontan olarak iyileşmiştir. Akselere tedavi kolunda ise 15 hastada grade 3 ve 4 reaksiyon izlenmiştir, sekiz tanesi grade 4'tür. İki tedavi kolu arasında ki fark anlamsızdır ($p= 0.10$). Grade 4 reaksiyonlardan dördü cerrahiye takiben görülen yan etki, iki tanesi yumuşak doku nekrozu, iki tanesi de devam eden akut reaksiyonların geç etkisi olarak yorumlanmıştır. RTOG akut reaksiyon skalasına göre hospitalizasyon ve kilo kaybı açısından değerlendirildiğinde konvansiyonel tedavi kolunda grade 3 yedi

hasta, grade 4 bir hasta varken beş tanesi hospitalizasyon gerektirmiştir. Akselere grupta grade 3, 24 hasta; 4, üç hasta vardır ve 10 tanesi hospitalizasyon gerektirmiştir. Aradaki fark anlamlıdır ($p=0.00005$). Akselere tedavi kolunda akut yan etkiler çok daha fazla şiddetli olarak izlenmiştir. Bir çok hastada analjezik, antifungal, antibiyotik ajan ve nutrisyonel beslenme gerektiren inatçı mukozit gelişmiştir. Akselere tedavi kolunda 27 hastada en az bir referans dokuda grade 3 veya 4 akut reaksiyon gelişirken, konvansiyonel tedavi kolunda ise sadece sekiz hastada izlenmiştir.⁽⁵⁶⁾

- Fu'nun 4 kollu çalışmasında grade 3 ve daha kötü akut etkilerin sıklığı konvansiyonel tedavi kolunda %35, hiperfraksiyasyon kolunda %54.5, bölünmüş akselere fraksiyasyonda %50.4, eş zamanlı boost'lu akselere fraksiyasyon şemasında %58.8'dir. Beklendiği gibi akut yan etkilerin en sık görüldüğü yer muköz membranlar ve farinkstir. Standart fraksiyasyon grubuyla karşılaştırılınca, her üç alternatif fraksiyasyon grubunda grade 3 ve 4 akut yan etkilerde anlamlı artış izlenmiştir. Total dozu azaltmaksızın haftada 14 Gy veya üzerinde verilen ve günde üç kez tedavi uygulanan şemalarda geç etkiler anlamlı olarak artmıştır. Üç alternatif fraksiyasyon şeması standartla karşılaştırılınca akut toksisitede artış görülmüştür.⁽⁷⁹⁾

- Lee'nin çalışmasında en büyük problem olan mukozit akselere fraksiyasyon grubunda %71 oranında görülürken konvansiyonel grupta %14 oranında görülmektedir, aradaki fark anlamlıdır ($p=0.01$). Deri reaksiyonu akselere grupta %9, konvansiyonelde %3 olarak izlenmiştir, fark anlamlıdır. Kilo kaybı her iki grupta da benzerdir (%9'a karşı %10). Akselere kolla tedavi edilen hastaların büyük kısmında nazogastrik tüp yoluyla beslenme gerekirken (%6), konvansiyonelde hiç bir hastada gerekmemiştir. ($p=0.01$). Hospitalizasyon oranı akselere kolda anlamlı olarak artmıştır (%7'ye karşı %4). Hiç bir hastada yüksek gradeli toksisite görülmemiştir. Tedavisi tamamlamayan hasta her iki kolda da olmamıştır.⁽⁸⁷⁾

- Maciejewski'nin çalışmasında tedavinin ikinci haftasının sonunda grade 4 akut mukozit akselere tedavi kolundaki hastaların %13'ünde gelişirken konvansiyonel tedavi kolunda hiçbir hastada gelişmemiştir. Üç haftadan uzun süren şiddetli mukozal reaksiyonlar akselere tedavi kolundaki hastaların %48'ünde, konvansiyonel tedavi kolundaki hastaların %5'inde gözlenmiştir. Konvansiyonel RT haftada 9-10 Gy uygulandığı zaman hastaların büyük bir çoğunluğu aşırı akut toksisite olmaksızın tedaviyi konfor içinde tamamlayabilir. Eğer, haftalık doz daha yüksek olursa akselere ve

hiperfraksiyone vakaların bir çoğunda olduğu gibi çok şiddetli olabilir. Bu çalışmada akselere kolda haftalık doz 14 Gy'dir ve şiddetli inatçı mukozit hastaların %52'sinde gözlenmiştir, haftalık 10 Gy uygulanan konvansiyonel kolda ise %5'dir.^(80, 81)

Hasta grubumuz akut yan etkiler açısından değerlendirildiğinde hem ciltte hemde özefagusta olmak üzere grade 4 reaksiyon bir hastada gözlendi. Postoperatif RT uygulanan hastanın kişisel hijyeninin bozuk olması ve destekleyici tedavilere uyum sağlamaması nedeniyle grade 4 reaksiyon görüldüğü düşünülmektedir. Ayrıca kişisel duyarlılıkta olabilir. Hastanın tedavisi 23. fraksiyonda kesilmiştir. En sık görülen akut yan etki cilt reaksiyonlarıdır. Grade 1, 2, 3 ve 4 reaksiyonlar sırasıyla %40, 35, 18 ve 2 olarak görülmüştür. Cilt reaksiyonlarının bu kadar yüksek görülmesinin immobilizasyon nedeniyle kullanılan maskelerin takıp çıkartılması sırasında oluşun tahrişe bağlı olabileceği düşünülmüştür. Diğer akselere şemalarda oldukça sık ve şiddetli görülen akut mukozit tamamen kabul edilebilir düzeylerde dir. Grade 2 reaksiyon hastaların %29'unda, grade 3 %2'sinde görülürken grade 4 reaksiyon gözlenmemiştir. Her bölgenin reaksiyonu ayrı ayrı değerlendirilip toplandığında grade 4 reaksiyon bir hastada (%2) görülürken, grade 3 reaksiyon %43 hastada gözlenmiştir. Görüldüğü gibi akut yan etkilerin düzeyi konvansiyonele yakın ve diğer akselere şemalardan oldukça düşüktür.

5.3.2 Geç Toksikite

Akselere fraksiyonasyonlarla ilgili bütün çalışmalarda akut reaksiyonların insidansında artış olduğu belirtilmektedir, ancak en çok düşündürülen nokta geç yan etkilerde artış riskinin olmasıdır. Geç yan etkiler yönünden literatürdeki diğer akselere şemalarla yapılan çalışmaları değerlendirdiğimizde;

- Horiot'un çalışmasında üç yıllık izlem sırasında akselere grupta %86 ve konvansiyonel grupta ise %92 grade 0, 1 ve 2 geç reaksiyon gözlenmiştir. Grade 3 reaksiyon (ödem, fibrozis, atrofi) konvansiyonel grubun %15'inde akselere grubun %4'ünde oluşmuştur, fark anlamsızdır. Grade 4 reaksiyon akselere gruptaki hastaların %22'sinde görülürken, konvansiyonel grupta gözlenmemiştir.⁽⁸⁴⁾
- Akselere hiperfraksiyone ve konvansiyonel RT şemalarının karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada; RTOG/EORTC'ye göre grade 3-5 geç etki her iki kolda da %13 oranında gözlenmiştir. Her iki şema arasında geç yan etkilerde fark gözlenmemesi büyük olasılıkla akselere şemadaki düşük total doz ve düşük fraksiyon dozları nedeniyledir.⁽⁸³⁾

- Dische'in CHART ve konvansiyoneli karşılaştırdığı çalışmasında; CHART'ta geç toksisite konvansiyonelden daha az görülmektedir. Her iki tedavi kolunda da geçici kordit ve kartilaj nekrozu düşük sıklıktadır ve benzer sıklıkta görülmektedir.⁽⁹²⁾
- Stewart M. Jakson çalışmasında; grade 3 ve 4 geç etkilerin toplam sayısı her iki kolda da benzer olmakla birlikte, grade 4 reaksiyonların sayısı akselere tedavi kolunda dört kat fazla görülmektedir.⁽⁵⁶⁾
- Fu'nun çalışmasında grade 3 ve 4 geç etkilerin sıklığı konvansiyonel tedavi kolunda %26.8, hiperfraksiyasyon kolunda %28, bölünmüş akselere fraksiyasyon kolunda %27.6, eş zamanlı boostlu akselere fraksiyasyon şemasında %37.2'dir. Grade 3 ve 4 yan etkilerin en yaygın görüldüğü yer farinks ve tükrük bezleridir. Sadece eş zamanlı boost uygulanan akselere fraksiyasyon şemasında grade 3-4 geç yan etkilerde anlamlı artış gözlenmiştir.⁽⁷⁹⁾
- Maciejewski'nin çalışmasında epiglotun kalıcı ödemi, tedavinin tamamlanmasından sonraki 6-13 haftalık periyot sırasında gözlenmiştir, akselere tedavi kolundaki hastaların altısında (%26), konvansiyonel grupta ise bir hastada gözlenmiştir. Akselere kolda oral kavite veya orofarinkste yumuşak doku nekrozu %21 hastada, %9 hastada da mandibüler nekroz gelişmiştir.^(80, 81)
- Lee'nin çalışmasında tek başına RT uygulanan grupta; duymanın bozulması veya otit %8.2, boyun fibrozisi %5.6, mukozal hasar %2.6, trismus %1.1 oranında gözlenmiştir. Deri hasarına hiç rastlanmazken, kemik hasarı %0.4, kranial nöropati %0.4, endokrin disfonksiyon %3 oranında görülmüştür. Oluşan komplikasyonların büyük çoğunluğu yumuşak doku hasarı şeklindedir. Toksik oluşumu değerlendirmek için uzun gözleme ihtiyaç olmakla birlikte, günlük mutipıl fraksiyonlu şemalardan daha az geç hasar verdiği gözlenmiştir.⁽⁸⁷⁾

Çalışma grubumuzda hiç bir hastada grade 4 reaksiyon oluşmamıştır. Grade 3 reaksiyon sadece üç hastada (%8) gözlenmiştir. Grade 0, 1 ve 2 reaksiyonlar hastaların %92'sinde gözlenmiştir. Bu sonuçlar konvansiyonelle aynı düzeydedir ve diğer akselere şemalardan oldukça az geç yan etkiler gözlenmiştir.

Yapılan diğer akselere şemaların sonuçları göz önüne alındığında, kabul edilebilir akut yan etkiler ve geç toksisitede anlamlı farklar olmaksızın tümör kontrolünde anlamlı düzelmeye sağlayan en iyi akselere fraksiyasyon şeması 2 Gy'lik fraksiyonlarla haftada altı fraksiyon tedavi uygulanan ılımlı akselere şemadır. Bu

konuda halen yürütülmekte olan prospektif çalışma Overgaard tarafından yürütülen DAHANCA-7 çalışmasıdır. Bu çalışmada BBT'nin YHK'da haftada 5 ve 6 fraksiyon RT randomize edilmiştir. European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) 2000 yılı toplantısında sözel olarak sunulan ön sonuçlarda akut mukozal reaksiyonların şiddet ve sıklığında anlamlı artış görüldüğü ancak geç etkilerde bir fark izlenmediği bildirilmiştir. Bu sunumda haftada 6 fraksiyonluk RT'nin artık Danimarka'da standart tedavi olarak kabul gördüğünde de ifade edilmiştir.⁽⁹¹⁾

Günümüzde, BBT'nin RT'sinde alternatif fraksiyonasyon şemalarını ve RT ve KT'nin kombine kullanımını sınırlayan en büyük etken ilk başta akut mukozit olmak üzere akut reaksiyonların artışıdır. Halen deneme aşamasında olan bazı ajanlar kanser tedavisinin akut ve geç yan etkilerini azaltabilir. Terapotik oran konformal ve intensity-modulated RT'nin (IMRT) kullanılmasıyla belki düzelebilir. Bu modern RT teknikleri ışınlanan çevre normal dokuların volümünü ve dozunu azaltarak hedef tümör volümünü düzeltme kapasitesine sahiptirler. Gelecekte BBT'nin tedavisinde bunların rutin olarak kullanılacağı ümit edilmektedir. Daha ileride yapılacak çalışmalarla alterne fraksiyonasyon şemalarının sonuçlarını dahada düzeltebilecek kimyasal ve biyolojik düzenleyicilerin belirlenmesine ihtiyaç vardır.⁽⁷⁹⁾ Randomize klinik çalışmalar akselere fraksiyonasyon ile tümör kontrolünde anlamlı düzelmelerin mümkün olabileceğini ortaya koyacaktır.

6-SONUÇLAR

19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Nisan 1998 – Nisan 2000 tarihleri arasında yürütülen, prospektif olarak planlanan “Baş-Boyun Kanserli Hastalarda İlimli Akselere (Haftada Altı Fraksiyon) Radyoterapi” çalışmamızda amaç BBT'de prognozu etkileyen en önemli faktörlerden olan total tedavi zamanını kısaltarak kabul edilebilir yan etkilerle lokal kontrolü arttırmaktır.

Çalışmayla ulaşılan sonuçlar aşağıdadır:

- Çalışma grubumuzda ki hastalarda 39 aylık izlem sonucu %80 hastada tedaviyle tam yanıt alınmıştır. Lokorejyonal kontrol 31 hastada (%71.5) sağlanmıştır. Lokorejyonal kontrol süresi ortalama 19.8 aydır. Bir ve üç yıllık lokorejyonal kontrol olasılığı sırasıyla %90 ve %72.7'dir.
- İzlemleri sırasında hastalarımızın %92'sinde metastaz saptanmamıştır. Uzak metastazsız sağkalım ortalama 20.3 aydır. Bir ve üç yıllık uzak metastazsız sağkalım olasılığı %93.5 ve %89.9'dur.
- Hastalarımız %68.5'i hastaliksız olarak izlenmiştir. Hastaliksız sağkalım ortalama 17.1 aydır. Bir ve üç yıllık hastaliksız sağkalım olasılığı %74.8 ve %56.6'dır.
- Serimizdeki 27 hasta (%71) halen yaşamaktadır. Ortalama sağkalım 21.5 aydır. Bir ve üç yıllık sağkalım olasılığı % 76.2 ve %69.6'dır.
- Tedaviye bağlı olarak hastalarımızın %48'inde grade 3 – 4 akut yan etki izlenmiştir. İki hastada grade 4 yan etki saptanmıştır. Bir hastamız tedavinin akut yan etkileri nedeniyle programdan çıkartılmıştır.
- İzlemleri sırasında hastalarımızın %8'inde grade 3 geç yan etki saptanmıştır. Hiçbir hastada grade 4 geç yan etki gözlenmemiştir.

Bu sonuçlar literatürle birlikte değerlendirildiğinde tedavi süresini ve tümör repopulasyonunu azaltıp tedavi yanıtını arttırmak amacıyla uygulanan farklı fraksiyonasyon şemaları arasında en az kabul edilebilir akut yan etki ve artmamış geç yan etki sıklığının ilimli akselere radyoterapi şemasında olduğunu söyleyebiliriz. Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçlarının henüz tamamının yayınlanmaması, kliniğimizde uygulanan fraksiyona benzer tek prospektif çalışmanın yalnızca ön sonuçlarının yayınlanmış olması, bizim serimizinde heterojen ve az sayıda hastadan oluşması nedeniyle haftada altı fraksiyonluk tedavi şemasının standart tedavi olarak

önerilmesi Şu aşamada olası değildir. Gelecekte bu konuda yapılacak randomize çalışmalar yol gösterici olacaktır.



5- KAYNAKLAR

1. Ang KK. Overview. In: Gunderson LL, Tepper JE. (ed). Clinical Radiation Oncology. Churchill Livingstone Philadelphia 2000; 424-427.
2. Spitz MR. Epidemiology and Risk Factors for Head and Neck Cancer. Semin. Oncol. 1994; 21: 281-288.
3. Shaha AR, Patel S, Shasha D. Head and Neck Cancer. In. Lenhard RE, Osteen TO, Gansler T. (ed). The American Cancer Society's Clinical Oncology. The American Cancer Society's Inc. Atlanta-Georgia 2001; 297-330.
4. Vokes EE. Challenges in Head and Neck Cancer. Semin. Oncol. 1994; 21: 279-280.
5. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer, Principles & Practice of Oncology 5th ed. Lippincott-Raven Publishers Washington Philadelphia.. 1997: 735-848.
6. Cox JD. Moss' Radiation Oncology Rationale, Technique, Results. 7th ed. Mosby-Year Book, Inc. St. Louis Missouri. 1994: 148-279.
7. Simpson JR, Marks JE. Base of Tongue. In: Perez CA, Brady LW (ed). Principles and Practice of Radiation Oncology (3rd ed.). Washington Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers. 1998; 40: 1033-1046.
8. Morrison WH, Garden AS, Ang KK. Oropharyngeal Cancer. In: Gunderson LL, Tepper JE. (ed). Clinical Radiation Oncology. Churchill. Livingstone Philadelphia 2000; 453-476.
9. Emami B, Spector G. Hypopharynx. In: Perez CA, Brady LW (ed). Principles and Practice of Radiation Oncology (3rd ed.). Washington Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers. 1998; 41: 10047-1068.
10. Garden AS, Morrison WH, Ang KK. Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer. In: Gunderson LL, Tepper JE. (ed). Clinical Radiation Oncology. Churchill Livingstone. Philadelphia 2000; 485-503.
11. Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, Stringer SP, Casisi NC. Larynx. In: Perez CA, Brady LW (ed). Principles and Practice of Radiation Oncology (3rd ed.). Washington Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers. 1998; 42: 1069-1094.
12. Perez CA. Nasopharynx. In: Perez CA, Brady LW (ed). Principles and Practice of Radiation Oncology (3rd ed.). Washington Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers. 1998;35: 897-940.

13. Bonner JA, Foote RL, Neel HB. Nasopharyngeal Carcinoma. In: Gunderson LL, Tepper JE. (ed). *Clinical Radiation Oncology*. Churchill. Livingstone Philadelphia 2000; 471-488.
14. Emami B, Oral Cavity. In: Perez CA, Brady LW (ed). *Principles and Practice of Radiation Oncology* (3rd ed.). Washington Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers. 1998; 38: 981-1002.
15. Mc Laughlin MP, Mendenhall WM, Million RR, et al. Oral Cavity Tumors. In: Gunderson LL, Tepper JE. (ed). *Clinical Radiation Oncology*. Churchill. Livingstone Philadelphia 2000; 428-453.
16. Perez CA. Tonsillar Fossa and Faucial Arch. In: Perez CA, Brady LW (ed). *Principles and Practice of Radiation Oncology* (3rd ed.). Washington Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers. 1998; 39: 1003-1032.
17. Staging Head and Neck Sites. American Cancer Society. In: American Joint Committee on Cancer (AJCC) *Cancer Staging Handbook*. (5th ed). Washington Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers. 1998; 25-64.
18. Allal AS, Maire D, Becker M, et al. Feasibility and Early Results of Accelerated Radiotherapy for Head and Neck Carcinoma in the Elderly. *Cancer*. 2000; 88: 648-652.
19. Narayana A, Vaughan ATM, Fisher SG, et al. Second Primary Tumors in Laryngeal Cancer: Results of Long-Term Follow-up. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42: 557-562.
20. Minasian A, Dwyer JT. Nutritional Implications of Dental and Swallowing Issues in Head and Neck Cancer. *Oncology* 1998; 12: 1155-1162.
21. Clarke L. Rehabilitation for the Head and Neck Cancer Patient. *Oncology* 1998; 12: 81-90.
22. Saunders MI. Head and Neck Cancer: Altered Fractionation Schedules. *The Oncologist*. 1999; 4; 11-16.
23. Fu K. Radiation Therapy With 5-Fluorouracil in Head and Neck Cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 1997; 7: 274-282.
24. Conley B, Jacobs M, Suntharalingam M, et al. The Role of Paclitaxel / Carboplatin and Concurrent Radiotherapy in Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Recent Findings. *Semin. Radiat. Oncol.* 1997; 7: 39-41.

25. Wingo PA, Parkin DM, Eyre HJ. Measuring the Occurrence of Cancer: Impact and Statistics. In: Lenhard RE, Osteen TO, Gansler T. (ed). The American Cancer Society's Clinical Oncology. The American Cancer Society's Inc. Atlanta-Georgia 2001; 1-19
26. Mackenzie R, Franssen E, Balogh J, et al. The Prognostic Significance of Tracheostomy in Carcinoma of the Larynx Treated With Radiotherapy and Surgery for Salvage. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 41: 43-51.
27. Yu E, Shenouda G, Ch B, et al. Impact of Radiation Therapy Fraction Size on Local Control of Early Glottic Carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37: 587-591.
28. Ringash JR, Redelmeier DA, O'Sullivan B, et al. Quality of Life and Utility in Irradiated Laryngeal Cancer Patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47: 875-881.
29. Burke L, Greven K, McGuirt T, et al. Definitive Radiotherapy for Early Glottic Carcinoma: Prognostic Factors and Implications for Treatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 38: 37-42.
30. Cooper J, Cohen R, Stevens R. A Comparison of Staging Systems for Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 213-219.
31. Fandi A, Altun M, Azli N, et al. Nasopharyngeal Cancer: Epidemiology, Staging, and Treatment. *Semin. Oncol.* 1994; 3: 382-397.
32. Daugaard BJK, Sand HH. Primary Radiotherapy of Carcinoma of the Supraglottic Larynx-a Multivariate Analysis of Prognostic Factors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 41: 355-360.
33. Altun M, Tenekeci N, Kaytan E, et al. Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Computed Tomography Findings, Clinical Evaluation, and Treatment Outcome. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47: 401-404.
34. Tang SG, See LC, Chen WC, et al. The Effect of Nodal Status on Determinants of Initial Treatment Response and Patterns of Relapse-Free Survival in Nasopharyngeal Carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47: 867-873.
35. Chow E, Payne D, Keane T, et al. Enhanced Control by Radiotherapy of Cervical Lymph Node Metastases Arising from Nasopharyngeal Carcinoma Compared with Nodal Metastases from Other Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39: 149-154.

36. Le QX, Fu K, Kroll S, et al. Influence of Fraction Size, Total Dose, and Overall Time on Local Control of T1-T2 Glottic Carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39: 115-126.
37. Maldonado X, Alonso J, Giralt J, et al. ³¹Phosphorus Magnetic Resonance Spectroscopy in the Assessment of Head and Neck Tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 40: 309-312.
38. Pameijer FA, Mancosu AA, Mendenhall WM, et al. Can Pretreatment Computed Tomography Predict Local Control in T3 Squamous Cell Carcinoma of the Glottic Larynx Treated With Definitive Radiotherapy? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37: 1011-1021.
39. Baba Y, Furusawa M, Murakami R, et al. Role of Dynamic MRI in the Evaluation of Head and Neck Cancers Treated with Radiation Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37: 783-787.
40. 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: 841-848.
41. Tarnawski R, Skladowski R, Maciejewski B. Prognostic Value of Hemoglobin Concentration in Radiotherapy for Cancer of Supraglottic Larynx. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 38: 1007-1011.
42. Adelstein D, Lavertu P, Saxton JP, et al. Mature Results of a Phase III Randomized Trial Comparing Concurrent Chemoradiotherapy with Radiation Therapy Alone in Patients with Stage III and IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Cancer* 2000; 88: 876-883.
43. Warde P, O'Sullivan B, Bristow RG, et al. T1/T2 Glottic Cancer Managed by External Beam Radiotherapy: The Influence of Pretreatment Hemoglobin on Local Control. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 41: 347-353.
44. Van Der Voet JCM, Keus KB, Hart AAM, et al. The Impact of Treatment Time and Smoking on Local Control and Complications in T1 Glottic Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42: 247-255.
45. Struikman H, Rutgers HD, Horduk GJ, et al. Interrelationship of DNA-Ploidy and Cell Proliferation Markers With T-Stage and N-Stage in Primary Laryngeal Tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 40: 303-308.

46. Struikmans H, Rutger DH, Horduk GJ, et al. Prognostic Significance of Cell Proliferation Markers and DNA-Ploidy in Head and Neck Tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 40: 27-34.
47. Okuno SH, Foote RL, Roprinzi CL, et al. A randomized Trial of a Nonabsorbable Antibiotic Lozenge Given to Alleviate Radiation-Induced Mucositis. *Cancer* 1997; 79: 2193-2199.
48. Kajanti M, Blomqvist C, Lehtonen H, et al. Biweekly Dose Escalation in Curative Accelerated Hyperfractionation for Head and Neck Cancer: A Feasibility Study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39: 837-840.
49. Kwong DLW, Sham JST, Chua DTT, et al. The Effect of Interruptions and Prolonged Treatment Time in Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39: 703-710.
50. Awwad HK, Khafagy Y, Barsoum M, et al. Accelerated Versus Conventional in the Postoperative Irradiation of Locally Advanced Head and Neck Cancer: Influence of Tumor Proliferation. *Radiother. Oncol.* 1992; 25: 261-266.
51. Robertson C, Robertson AG, Hendry JH, et al. Similar Decreases in Local Tumor Control Are Calculated for Treatment Protraction and for Interruptions in the Radiotherapy of Carcinoma Of the Larynx in Four Centers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 40: 319-329.
52. Burke L, Greven K, McGuirt T, et al. Definitive Radiotherapy for Early Glottic Carcinoma: Prognostic Factors and Implications for Treatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 38: 1001-1006.
53. Fowler JF, Fractionation and Glottic Carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39: 1-2.
54. Pai HH, Rochon L, Clark B, et al. Overexpression of p53 Protein Does Not Predict Local-Regional Control or Survival in Patients With Early-Stage Squamous Cell Carcinoma Of The Glottic Larynx Treated With Radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 41: 37-42.
55. Sakata K, Oouchi A, Hagakura H, et al. Accelerated Radiotherapy for T1, 2 Glottic Carcinoma: Analysis of Results With K1-67 Index. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47: 81-88.

56. Jackson SJ, Weir LM, Hay JH, et al. A randomised Trial of Accelerated Versus Conventional Radiotherapy in Head and Neck Cancer. *Radiother. Oncol.* 1997; 43: 39-46
57. Dobrowsky W, Naude J, Widder J, et al. Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy With/Without Mitomycin C in Head and Neck Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42: 803-806.
58. Allal AS, Bieri S, Miralbell R, et al. Feasibility and Outcome of a Progressively Accelerated Concomitant Boost Radiotherapy Schedule for Head and Neck Carcinomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 38: 685-689.
59. Syed AM, Puthawala AA, Damore SJ, et al. Brachytherapy for Primary and Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: 20 Years' Experience at Long Beach Memorial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47: 1311-1321.
60. Cheng, SH, Jian JJ, Tsai SYC, et al. Prognostic Features and Treatment Outcome in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Following Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 41: 755-762.
61. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al. An Analysis of Factors Influencing the Outcome of Postoperative Irradiation for Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39: 137-148.
62. Wenig BL. The Role of Surgery in Head and Neck Cancer: Standart Care and New Horizons. *Semin. Oncol.* 1994; 21: 289-295.
63. Huang E, Leung SW, Wang C, et al. Oral Glutamine to Alleviate Radiation-Induced Oral Mucositis: A Pilot Randomized Trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 46: 535-539.
64. Tell R, Sjodin H, Lundell G, et al. Hypothyroidism After Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39: 303-308.
65. Sweeney PJ, Haraf DJ, Vokes EE, et al. Radiation Therapy in Head and Neck Cancer: Indications and Limitations. *Semin. Oncol.* 1994; 21: 296-303.
66. Pernot M, Luporsi E, Hoffstetter S, et al. Complications Following Definitive Irradiation for Cancers of the Oral Cavity and The Oropharynx (In a Series of 1134 Patients). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37: 577-585.
67. Al-Sarraf M, Pajak TF, Byhardt RW, et al. Postoperative Radiotherapy with Concurrent Cisplatin Appears to Improve Locoregional Control of Advanced,

Resectable Head and Neck Cancers: RTOG 88-24. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37: 777-782.

68. Glicksman AS, Wanebo HJ, Slotman G, et al. Concurrent Platinum - Based Chemotherapy and Hyperfractionated Radiotherapy With Late Intensification in Advanced Head and Neck Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39: 721-729.

69. Lee AWM, Foo W, Chappel R, et al. Effect of Time, Dose, and Fractionation on Temporal Lobe Necrosis Following Radiotherapy For Nasopharyngeal Carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 40: 35-42.

70. Beitler J, Smith RV, Silver CE, et al. Close or Positive Margins After Surgical Resection for the Head and Neck Cancer Patient: The Addition of Brachytherapy Improves Local Control. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 40: 313-317.

71. Haraf DJ, Stenson K, Witt ME, et al. Concomitant Radiotherapy, Paclitaxel, 5-Flourouracil, and Hydroxyurea in Patients With Advanced or Recurrent Head and Neck Cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 1997; 7: S1 34-38.

72. Franchin G, Minatel E, Gobitti C, et al. Radiation Treatment of Glottic Squamous Cell Carcinoma, Stage I and II; Analysis of Factors Affecting Prognosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 40: 541-548.

73. Parsons JT, Mendenhall W, Stringer SP, et al. T4 Laryngeal Carcinoma: Radiotherapy Alone With Surgery Reserved for Salvage. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 40: 549-552.

74. Silver CE, Lawrence L, Stanley M, et al. Surgical Treatment of Early Laryngeal Cancer. In: Silver CE (ed), *Laryngeal Cancer*. Thieme Medical Publishers New York. 1991; 4: 140-211.

75. Steel P. Surgical Treatment of Early Laryngeal Cancer. In: Silver CE (ed), *Laryngeal Cancer*. Thieme Medical Publishers New York. 1991; 4: 212-259.

76. Brizel D, Albers M, Fisher S, et al. Hyperfractionated Irradiation with or without Concurrent Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *The N Engl J Med* 1998; 338: 1798-1804.

77. van Dieren EB, Nowak PCJM, Wijers OB, et al. Beam Intensity Modulation Using Tissue Compensators or Dynamic Multileaf Collimation in Three-Dimensional Conformal Radiotherapy of Primary Cancers of the Oropharynx and Larynx, Including the Elective Neck. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47: 1299-1309.

78. Wenz F, Lohr F, Flentje M, et al. Predictive Value of the Flow Cytometric PCNA Assay (Proliferating Cell Nuclear Antigen) in Head and Neck Tumors After Accelerated-Hyperfractionated Radiochemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37: 771-776.
79. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Phase III Randomized Study to Compare Hyperfractionation and Two Variants of Accelerated Fractionation to Standard Fractionation Radiotherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: First Report of RTOG 9003. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 48: 7-16.
80. Skladowski K, Maciejewski B, Golen M, et al. Randomized Clinical Trial on 7-day-Continuous Accelerated Irradiation (CAIR) of Head and Neck Cancer – Report on 3-year Tumor Control and Normal Tissue Toxicity. *Radiother. Oncol.* 2000; 55: 101-110.
81. Maciejewski B, Skladowski K, Pilecki B, et al. Randomized Clinical Trial on 7-day-continuous Accelerated 7 Days per Week Fractionation for Head and Neck Cancer Preliminary Report on Acute Toxicity. *Radiother. Oncol.* 1996; 40: 137-145.
82. Skladowski K, Maciejewski B, Przeorek W, et al. 7 fractions in Days is Better than Conventional 5 Fractions a Week – 5 year Results of CAIR Trial. *Radiother. Oncol.* 2000; 56: S12.
83. Leborgne F, Zubizarreta E, Fowler J, et al. Improved Results with Accelerated Hyperfractionated Radiotherapy of Advanced Head and Neck Cancer. *Int. J. Cancer (Radiat. Oncol. Invest).* 2000; 90: 80-91.
84. Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert, et al. Accelerated Fractionation (AF) compared to Conventional Fractionation (CF) Improves Loco-Regional Control in the Radiotherapy of Advanced Head and Neck Cancers: Results of the EORTC 22851 Randomized Trial. *Radiother. Oncol.* 1997; 44: 111-121.
85. Ang KK. Altered Fractionation in the Management of Head and Neck Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 40: 395-399.
86. Trotti A. Toxicity in Head and Neck Cancer: A Review of Trends and Issues. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47: 1-12.
87. Lee AWM, Sze M, Yau K, et al. Retrospective Analysis on Treating Nasopharyngeal Carcinoma With Accelerated Fractionation (6 fractions per week) in

- Comparison With Conventional Fractionation (5 fractions per week): Report on 3 Year Tumor Control and Normal Tissue Toxicity. *Radiother. Oncol.* 2001; 58: 121-130.
88. Fowler J, Harari PM. Confirmation of Improved Local-Regional Control With Altered Fractionation in Head and Neck Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 48: 3-6.
89. Ang KK. Altered Fractionation Trials in Head and Neck Cancer. *Semin. Oncol.* 1998; 4: 230-236.
90. Overgaard J, Hansen HS, Sapru W, et al. Conventional Radiotherapy as the Primary Treatment of Squamous Cell Carcinoma (SCC) of the Head and Neck. A Randomized Multicenter Study of 5 versus 6 Fractions per Week – Preliminary Report From the DAHANCA 6 and 7 Trial. *Radiother. Oncol.* 1996; 40: S.31.
91. Grau C, Overgaard J, Hansen HS, et al. Acute and Late Normal Tissue Reactions Following Accelerated Radiotherapy for Head and Neck Cancer. Results from DAHANCA-7. *Radiother. Oncol.* 2000; 56: S12,
92. Dische S, Saunders M, Barrett A, et al. A Randomised Multicentre Trial of CHART Versus Conventional Radiotherapy in Head and Neck Cancer. *Radiother. Oncol.* 1997; 44: 123-136.
93. Rovirosa A, Ferre J, Biete A. Granulocyte Macrophage-Colony-Stimulating Factor Mouthwashes Heal Oral Ulcers During Head and Neck Radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 41: 747-754.
94. Makkonen TA, Minn H, Jekunen A, et al. Granulocyte Macrophage-Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) and Sucralfate in Prevention of Radiation-Induced Mucositis: A Prospective Randomized Study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 46: 525-534.
95. Zimmerman RP, Mark RJ, Tran LM, et al. Concomitant Pilocarpine During Head and Neck Irradiation is Associated With Decreased Posttreatment Xerostomia. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37: 571-575.
96. Oguchi M, Shikama N, Sasaki S, et al. Mucosa-Adhesive Water-Soluble Polymer Film for Treatment of Acute Radiation-Induced Oral Mucositis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 40: 1033-1037.
97. Nicolatou O, Sotiropoulou-Lontou A, Skarlatos J, et al. A Pilot Study of the Effect of Granulocyte-Macrophage-Colony-Stimulating Factor on Oral Mucositis in Head and

Neck Cancer Patients During X-Radiation Therapy: A Preliminary Report. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42: 551-556.

98. Meredith R, Salter M, Kim R, et al. Sucralfate for Radiation Mucositis: Results of a Double-Blind Randomized Trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37: 275-299.

99. Hamlet S, Faull J, Klein B, et al. Mastication and Swallowing in Patients With Postirradiation Xerostomia. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37: 789-796.

100. Kannan V, Bapsy PP, Anantha N, et al. Efficacy and Safety of Granulocyte Macrophage-Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) on the Frequency and Severity of Radiation Mucositis in Patients With Head and Neck Carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37: 1005-1010.

101. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity Criteria of A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31: 1341-1346.

102. Hoffmann W, Belka C, Schmidberger, H, et al. Radiotherapy and Concomitant Weekly 1-Hour Infusion of Paclitaxel in the Treatment of Head and Neck Cancer-Results From a Phase I Trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 38: 691-696.

103. Cooper J, Lee H, Torrey M, et al. Improved Outcome Secondary to Concurrent Chemoradiotherapy for Advanced Carcinoma of the Nasofarinks: Preliminary Corroboration of the Intergroup Experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47: 861-866.

104. Zakotnik B, Smid L, Budinha M, et al. Concomitant Radiotherapy With Mitomycin C and Bleomycin Compared With Radiotherapy Alone in Inoperable Head and Neck Cancer: Final Report. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 41: 1121-1127.

105. Bensadoun RJ, Etienne MC, Dassonville O, et al. Concomitant BID Radiotherapy and Chemotherapy with Cisplatin and 5-Fluorouracil in Unresectable Squamous-Cell Carcinoma of the Pharynx: Clinical and Pharmacological Data of a French Multicenter Phase II Study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42: 237-245

106. Robbins KT, Kumar P, Gegine W, et al. Efficacy of Targeted Supradose Cisplatin and Concomitant Radiation Therapy for Advanced Head and Neck Cancer: The Memphis Experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 38: 263-271.

107. Riese NE, Buswell L, Noll L, et al. Pharmacokinetic Monitoring and Dose Modification of Etanidozole in the RTOG 85-27 Phase III Head and Neck Trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39: 855-858.
108. Parliament M, Jha N, Rapp E, et al. Concurrent Weekly Carboplatin and Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma: Report of a Joint Phase II Study. *Radiother. Oncol.* 2001; 58: 131-137.
109. Eschwege F, Sancho-Garnier H, Chassagne D, et al. Results of a European Trial of Etanidozole Combined With Radiotherapy in Head and Neck Cancer Carcinomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39: 275-281.
110. Choi K, Rotman M, Aziz H, et al. Concomitant Infusion Cisplatin and Hyperfractionated Radiotherapy for Locally Advanced Nasopharyngeal and Paranasal Sinus Tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39: 823-829.
111. Poulsen M, Denham J, Spry N, et al. Acute Toxicity and Cost Analysis of a Phase III Randomized Trial of Accelerated and Conventional Radiotherapy for Squamous Carcinoma of the Head and Neck: A Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study. *Austral. Radiology.* 1999; 43: 487-494.