



**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**2007-2010 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE TEDAVİ  
EDİLEN BAŞ VE BOYUN KANSERLİ HASTALARIN  
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Araş. Gör. Dr. Ebru ATASEVER AKKAŞ

**UZMANLIK TEZİ**

Sivas

2011



T.C.

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**2007-2010 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE**  
**TEDAVİ EDİLEN BAŞ VE BOYUN KANSERLİ**  
**HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Araş. Gör. Dr. Ebru ATASEVER AKKAŞ  
**UZMANLIK TEZİ**

Yrd. Doç. Dr. Birsen YÜCEL  
**Danışman Öğretim Üyesi**

Sivas  
2011

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilen "TIPTA UZMANLIK TEZ YAZIM YÖNERGESİ"ne göre hazırlanmıştır.

## ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Radyasyon Onkolojisi Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

**İmza**

**Üye:** Yrd. Doç. Dr. Birsen YÜCEL

**Üye :** Doç. Dr. Sadettin KILIÇKAP

**Üye :** Yrd. Doç. Dr. Nalan AKGÜL BABACAN

Bu tez, .....tarih ve .....sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Gökhan KÖYLÜOĞLU**

**Tıp Fakültesi Dekanı**

## **TEŞEKKÜR**

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren ve mesleğimin inceliklerini kavramamda yardımcı olan çok değerli hocam ve tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Birsen Yücel'e, tez çalışması sırasında deneyim ve tecrübelerinden yararlandığım, yardımını ve desteğini sürekli gördüğüm çok değerli hocam Doç. Dr. Saadettin Kılıçkap'a, arkadaşlığı ile bana her zaman destek olan Yard. Doç. Dr. Yıllar Okur'a, kısa süre de olsa büyük bir keyifle çalışma fırsatı bulduğum Yard. Doç. Dr. Nalan Akgül Babacan'a ve Uzm. Dr. Mehmet Fuat Eren'e, birlikte çalışmaktan her zaman kıvanç duyduğum, iyi kötü birçok anı paylaştığım, araştırma görevlisi, fizik uzmanı, tekniker ve hemşire arkadaşlarıma, beni yetiştiren ve bugünlere gelmemi sağlayan anneme ve babama, hayatım boyunca hiçbir desteğini benden esirgemeyen aileme ve eşimin ailesine ve manevi desteği kadar yoğun emeğiyle de tezime katkıda bulunan sevgili eşim Yücel AKKAŞ'a ve biricik kızım Ceylin Ela'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Ebru ATASEVER AKKAŞ**

## ÖZET

**2007-2010 Yılları Arasında Kliniğimizde Tedavi Edilen Baş ve Boyun Kanserli Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi Dr. E. ATASEVER AKKAŞ, Radyasyon Onkolojisi A.D. Sivas, 2011**

Bu çalışmada Ocak 2007- Ekim 2010 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne başvuran baş ve boyun kanseri (BBK) tanısı konmuş 82 hastanın dosyası retrospektif olarak incelenmiştir.

Bu çalışma kapsamında BBK'lı hastaların; sigara, alkol, komorbid hastalıklarla ilişkisi, cinsiyete göre dağılımı, tümör lokalizasyonu, tümörün histolojik tiplere göre dağılımı, tümör evresi ve evrelere göre tedavi modaliteleri, metastaz ve ikinci primer tümör lokalizasyonları, kemoterapide kullanılan kemoterapötik ajanlar, radyoterapinin, kemoterapinin, cerrahinin ve bu tedavi modalitelerinin kombine kullanımının sağ kalıma etkisi, yan etkileri ve bu tedavilerin hastaların yaşam kalitesi üzerine olan etkileri araştırıldı.

Kliniğimize başvuran hastaların 72'si erkek (%88) ve 10'u kadın (%12) idi. Hastalarda en sık 69 olguyla (%84) yassı hücreli karsinom görüldü. Otuzyediy hasta (%46) ile larenks kanseri ve 21 (%26) hasta ile oral kavite kanseri hastaların büyük kısmını oluşturmakta idi. Hastalardan 28 hasta (%34) erken evrede, 51 hasta (%62) ise lokal ileri evrede, 3 (%4) hasta ise metastatik evrede teşhis edildi.

Tüm hastalarda ortanca sağkalım 34 ay, 2 yıllık sağkalım ise %58 olarak bulunmuştur. Larenks kanserinde 2 yıllık sağkalım %62, nazofarenks kanserinde %85, parahipofarenks ve paranazal sinüs kanserinde %25, oral kavite kanserinde %52 olarak bulundu. Erken evre (I-II) hastalarımızda 2 yıllık genel sağkalım %75, lokal ileri hastalıkta (III-IVA ve B) %51 ve metastatik hastalıkta ise ortanca sağkalım 10 ay olarak bulundu.

Hastalarımızda tedaviye bağlı olarak en sık gelişen yan etki mukozit ve kilo kaybıydı. Nötropeni, nötropenik ateş ve mukozit kemoradyoterapi yapılan hastalarda daha fazla görülmüştür. Çalışmamızdaki hastalar, radyoterapi başlangıcı, ortası, bitimi, 1 ay ve 6 ay sonrasında BBK'da yaşam kalite ölçeği olan European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Questionnaire module to be

used in Quality of Life assessments in Head and Neck Cancer (EORTC QLQ-H&N35) formlarıyla tümör lokalizasyonu, evre, uygulanan tedaviler ve tedavi yanıtına göre değerlendirildi. Bu sonuçlara göre, semptom skorlarının olumsuz yönde etkilendiğini ve bunun da hayat kalitesini etkilediği bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Baş boyun kanseri, radyoterapi, kemoradyoterapi, yassı hücreli karsinom, hayat kalitesi.

## ABSTRACT

### **Retrospective Evaluation of Patients with Head and Neck Cancer Treated in Our Clinic between 2007 and 2010, Dr. E. ATASEVER AKKAŞ, Department of Radiation Oncology, Sivas, 2011**

In this study, 82 patients diagnosed with head and neck cancer (HNC) who admitted to Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, Radiation Oncology Clinic between January 2007- October 2010 were investigated retrospectively.

Relationship of patients with HNC with cigarette, alcohol and comorbid disease, their distribution in respect of gender, tumor localization, distribution of the tumor according to histological types, tumor stage and their treatment modalities according to stages, metastasis and the second primary tumor localizations used chemotherapeutic agents, effects of radiotherapy, chemotherapy, surgery and combined usage of these therapy modalities on survival, their side effects and effects of these therapies on life quality of patients were investigated. In the study 72 (88%) of patients who admitted to our clinic were male and 10 (12%) were female. Squamous cell carcinoma was observed most frequently with 69 (84%) cases in patients. Thirty seven patients (46%) with larynx cancer and 21 (26%) patients with oral cavity cancer. Twenty eight (34%) patients of patients were diagnosed in the early stage, 51(62%) patients in local advanced stage and 3 (4%) patients in metastatic stage. Median survival and 2-years survival were found in all patients respectively 34 month and 58%. Two-years overall survival was 62% in larynx cancer, 85% in nasopharynx cancer, 25% in parahypopharynx and paranasal sinus cancers and 52% in oral cavity cancer. Two-years overall survival was 75% for early stage (I-II) patients, %51 for locally advanced disease (III-IVA and B) and median survival in the metastatic disease was 2,5 months. The most frequently treatment-related side effects were mucositis and loss of weight. Neutropenia, neutropenic fever and mucositis were seen more in patients who received chemoradiotherapy. Patients were evaluated in the beginning, middle, end of radiotherapy, after 1 month and 6 months with European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Questionnaire module to be used in Quality of Life assessments in Head and Neck Cancer (EORTC QLQ-H&N35) forms which are life quality scales in HNC



according to tumor localization, stage, underwent therapies and response to the therapy. According to these results, it was found that symptom scores were affected negatively because of therapy and this affected the quality of life.

**Key Words:** Head and neck cancer, radiotherapy, chemoradiotherapy, squamous cell carcinom, life quality

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>i</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>ii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>vi</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR.....</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>	<b>xi</b>
<b>TABLolar DİZİNİ.....</b>	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Baş-Boyun Anatomisi .....	3
2.1.1. Oral Kavite.....	3
2.1.2. Orofarinks.....	3
2.1.3. Hipofarinks .....	3
2.1.4.Larinks.....	5
2.1.5. Nazofarinks.....	6
2.1.6. Nazal Kavite ve Paranasal Sinüsler .....	6
2.1.7. Tükrük Bezleri .....	7
2.1.8. Baş Boyun Lenfatikleri.....	8
2.2 Epidemiyoloji: .....	11
2.3 Etiyoloji.....	11
2.4. Patoloji.....	14
2.5. Klinik ve Tanı .....	16
2.6. Evreleme.....	20
2.7. Prognostik Faktörler.....	27

2.8. Tedavi.....	27
2.8.1. Cerrahi.....	27
2.8.2. Radyoterapi.....	29
2.8.3. Kemoradyoterapi.....	31
2.8.4 Kemoterapi .....	34
2.8.5 Rekürren veya Metastatik Hastalıkta Tedavi.....	35
2.8.6. Radyoterapi tekniği .....	36
2.9. Radyoterapi Yan Etkileri.....	38
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>40</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>46</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>70</b>
<b>SONUÇ.....</b>	<b>90</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>92</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AJCC</b>	: American Joint Committee on Cancer
<b>BBK</b>	:Baş-boyun kanserleri
<b>BT</b>	:Bilgisayarlı Tomografi
<b>BD</b>	: Boyun diseksiyonu
<b>CEA</b>	: Karsinoembriyjenik antijen
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>CTV</b>	:Klinik tümör volum
<b>DAHANCA</b>	:Danish Head and Neck Cancer Group
<b>DNA</b>	:Deoksiribonükleik asit
<b>EBV</b>	: Ebstein-Barr Virüsü
<b>ECOG</b>	: Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EGFR</b>	:Epidermal büyüme faktör reseptörü
<b>EORTC</b>	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b>EORTC QLQ-H&amp;N35</b>	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Questionnaire module to be used in Quality of Life assessments in Head and Neck Cancer
<b>EORTC QLQ C-30</b>	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
<b>5-FU</b>	: 5-Fluorourasil
<b>FDG</b>	: (18)F-fluorodeoksiglukoz
<b>GORTEC</b>	:Groupe oncologie radiotherapie tete et cou
<b>GTV</b>	: Gross tümör volumü
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>HDR</b>	:Yüksek-doz-oran
<b>HNPA</b>	: Ağrı
<b>HNSW</b>	: Yutma problemleri
<b>HNSE</b>	: Duyusal problemler
<b>HNSP</b>	: Konuşma problemleri
<b>HNSO</b>	: Sosyal ortamda yeme sıkıntısı
<b>HNSC</b>	: Sosyal ilişki kurma sıkıntısı
<b>HNSX</b>	: Cinsel isteksizlik

<b>HNTE</b>	: Diş problemleri
<b>HNOM</b>	: Ağız açma problemi
<b>HNDR</b>	: Ağız kuruluğu
<b>HNSS</b>	: Tükürük yapışkanlığı
<b>HNCÖ</b>	: Öksürme
<b>HNFI</b>	: Kendini hasta hissetme
<b>HNPK</b>	: Ağrı kesici ilaç kullanımı
<b>HNNU</b>	: Ek besleyici madde alımı
<b>HNFE</b>	: Beslenme tüpü kullanımı
<b>HNWL</b>	: Kilo kaybı
<b>HNWG</b>	: Kilo alımı
<b>HPV</b>	: Human Papillom Virüs
<b>HR</b>	: Hazard ratio
<b>HSV-I</b>	: Herpes Simpleks Virüs Tip I
<b>HQLO</b>	: Sağlık ilişkil yaşam kalitesi skorları
<b>ICRU</b>	: International Commission on Radiation Units Report
<b>IMRT</b>	: Intensity Modulated Radiation Therapy
<b>İİAB</b>	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
<b>KRT</b>	: Kemoradyoterapi
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>LDR</b>	: Düşük-doz-oran
<b>LN</b>	: Lenf nodu
<b>MACH-NC</b>	: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer
<b>MeV</b>	: Milyon elektron volt
<b>MV</b>	: Megavolt
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NUT</b>	: Nuclear protein in testis
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografi
<b>PF</b>	: Sisplatin-fluorourasil
<b>PLT</b>	: Trombosit
<b>PTV</b>	: Planlanan target volum

<b>RT</b>	:Radyoterapi
<b>RTOG</b>	: Radiation Therapy Oncology Group
<b>SEER</b>	: Surveillance Epidemiology and End Results
<b>SPECT</b>	:Single foton emisyon tomografisi
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for Social Sciences
<b>TNM</b>	:Tümör-Nodül-Metastaz
<b>TPF</b>	:Doksetaksel-sisplatin-fluorourasil
<b>TP53</b>	:Tümör protein P53
<b>UICC</b>	:International Union Against Cancer
<b>USG</b>	:Ultrasonografi
<b>WBC</b>	: Lökosit
<b>WHO</b>	: World Health Organization

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Baş boyun anatomik alanları ve altgrupları .....	5
Şekil 2.2. Nazal Kavite ve Paranasal Sinüsler .....	7
Şekil 2.3. Boyun lenf nodu gruplarının şematik gösterimi .....	9
Şekil 2.4. Boyun anatomik lenf nod seviyeleri .....	10
Şekil 3.1. EORTC QLQ-H&N35 Anketi.....	43
Şekil 4.1. Lokalizasyona göre yaş gruplarının dağılımı .....	46
Şekil 4.2. Tümör lokalizasyon dağılımı.....	48
Şekil 4.3. Lokalizasyona göre evre dağılımı.....	51
Şekil 4.4. Cinsiyete göre evre dağılımı .....	52
Şekil 4.5: Lokalizasyona göre sağkalım eğrileri.....	57
Şekil 4.6: Evreye göre sağkalım eğrileri .....	57

## TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Nazofarinks Tümörleri Evrelemesi .....	21
Tablo 2.2: Nazal Kavite ve Paranasal Sinüs Kanseri Evrelemesi.....	22
Tablo 2.3: Orofarenks Kanseri Evrelemesi.....	23
Tablo 2.4: Dudak ve Oral Kavite Kanseri Evrelemesi.....	23
Tablo 2.5: Larinks ve Hipofarinks Kanseri Evrelemesi .....	24
Tablo 2.6: Tükürük Bezi Kanseri Evrelemesi .....	25
Tablo 2.7: Evre Gruplamaları .....	26
Tablo 2.8: Baş ve boyunun squamoz hücreli kanserli hastalarının boyun tedavisi için tavsiye edilen prensipler (AJCC 1997) (86) .....	37
Tablo 2.9: Konvansiyonel fraksiyonlarda uygulanan radyoterapide kritik organlar için doz/volum limitasyonları (88).....	39
Tablo 3.1: Baş Boyun Kanseri Ölçeği: QLQ-H&N35 .....	44
Tablo 4.1. Baş-boyun kanserli hastaların demografik özellikleri.....	49
Tablo 4.2. Lokalizasyona göre tutulmuş lenf nodu seviyeleri.....	50
Tablo 4.3. Evreye göre aldığı tedaviler .....	53
Tablo 4.4. Lokalizasyona göre aldığı tedaviler.....	53
Tablo 4.5. RT/KRT Tedavisinin yan etkileri.....	56
Tablo 4.6 KT rejimlerine göre yan etki profilleri .....	60
Tablo 4.7. Tek değişkenli analize göre sağkalımı etkileyen prognostik faktörler .....	61
Tablo 4.8. Hastaların RT başlangıcı, ortası, bitimi, 1 ay ve 6 ay sonrası QLQ H&N35 ile değerlendirilmesi .....	62
Tablo 4.9. QLQ-H&N35 RT başlangıcı ve 6 ay sonrası semptom ölçeklerinin tümör lokalizasyonuna göre değerlendirilmesi. ....	64
Tablo 4.10. QLQ-H&N35 RT başlangıcı, 6 ay sonrası semptom ölçeklerinin tümör evresine göre değerlendirilmesi. ....	65
Tablo 4.11. QLQ-H&N35 RT başlangıcı ve 6 ay sonrası semptom ölçeklerinin uygulanan tedavilere göre değerlendirilmesi. ....	67
Tablo 4.12. QLQ-H&N35 RT başlangıcı, ortası, bitimi, 1 ve 6 ay sonrası semptom ölçeklerinin tedavi yanıtına göre değerlendirilmesi. ....	68



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağız boşluğu, tükürük bezleri, paranasal sinüsler ve burun boşluğu, farenks, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks, larenks ve boynun üst kısmındaki lenf nodüllerindeki kanserler baş boyun kanserleri (BBK) olarak adlandırılmaktadır (1). Baş boyun bölgesi nispeten vücudun küçük bir bölgesi olmasına rağmen temel fizyolojik fonksiyonlar, görünüş, ifade ve sosyal ilişkiler açısından önemli bir bölgedir. Bu kanserlerin yaklaşık %90'ı yassı hücreli karsinom histopatolojisine sahiptir (2).

BBK tüm kanserlerin %4-5'ini, kanserden ölümlerin ise %2'sini oluşturmaktadır (3). Tüm kanserler içinde altıncı sıklıkta, kanser nedenli ölümler arasında yedinci sıklıkta izlenen bir kanser türü olup, özellikle gelişmekte olan ülkelerde insidansı giderek artmaktadır (4).

BBK'da prognozu etkileyen çeşitli faktörler tanımlanmıştır. Bunlar; tümör boyutu, marjin durumu, grade, perinöral invazyon, vasküler invazyon gibi primer tümörle ilişkili faktörler, pozitif lenf nodu sayısı, ekstrakapsüler yayılım, nod lokalizasyonu, nod boyutu gibi servikal lenf nodu ile ilişkili faktörler ve yaş, cinsiyet, ırk, alkol ve tütün, komorbidite, beslenme durumu, anemi gibi demografik parametrelerdir (5).

BBK'lı olguların uygun şekilde evrelendirilmesi, tedavi yönetiminin seçiminde yol gösterici olmaktadır. Evrelemede tümör-nodül-metastaz (TNM) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) sınıflaması kullanılmaktadır. BBK'da radyolojik görüntüleme evreleme, tedavi planlama ve tedavi sonrası takipte önemli bir yer tutar. Bu alanın görüntülenmesinde öncelikli olarak tercih edilen yöntemler; bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ultrasonografi (USG), sintigrafi ve pozitron emisyon tomografi (PET)'dir. Bu hastaların evresine göre tedavisini cerrahi, radyoterapi (RT), kemoterapi (KT) veya bunların kendi aralarındaki kombinasyonları oluşturmaktır (6).

Bu çalışmada Ocak 2007- Ekim 2010 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine başvuran BBK tanısı

konmuş hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek hastaya ait klinik ve demografik özelliklerinin belirlenmesi, hastalara uygulanan tedavilerin sonuçları ve bu tedavilerin hastaların yaşam kalitesi üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Baş-Boyun Anatomisi

#### 2.1.1. Oral Kavite

Oral kavite, önde vermilion hattından (alt ve üst dudakların mukoza ve cilt birleşim hattından) arkada isthmus faucium'a kadar uzanan, alttan ağız tabanı, üstten sert damak ve yanlarda yanak mukozası ile sınırlı bir anatomik boşluktur.

Oral kaviteyi oluşturan normal anatomik yapılar: Alt ve üst dudak mukozası, yanak mukozası, diş etleri ve dişler, sert damak, yumuşak damağın bir kısmı, dil korpusu ( 2/3 ön), ağız tabanı, retromolar trigon'dur.

Ağız kapalı iken üst ve alt diş arkuları oral kaviteyi iki bölüme ayırır. Ön bölüm vestibulum oris, arka bölüm cavum oris propriadır. Ağız kapalı iken; bu iki boşluğu birbirine bağlayan bölge mandibula ramusu ile son molar diş arasında kalan retromolar trigondur (7)

Oral kavitenin primer lenfatik drenajı submental üçgen, submandibular nodlar ve üst derin juguler nodlara olur (8). Üst dudak, periauriküler, periparotis ve submandibular lenf nodlarına, ağız tabanı, alt dudak ve alt gingiva; submental, submandibular, üst jugular ve orta jugular lenf nodlarına drene olurlar (9).

#### 2.1.2. Orofarynx

Orofarenksin girişi anterior tonsiller pillar tarafından çevrelenir, yukarıda uvulaya uzanır ve aşağıda dil tabanının karşısına uzanır. Orofarenksin duvarı farengeal konstrüktör kaslar tarafından yapılır. Üst sınırı yumuşak damak yapar ve bu da nazofarenksi orofarenksten ayırır. Orofarenksin altı dil kökünü, yumuşak damak, tonsiller alan ve posterior farengeal duvarı içerir. Jugulodigastrik nodlar (level II ve III) birinci basamak lenfatik drenajı oluşturur (8).

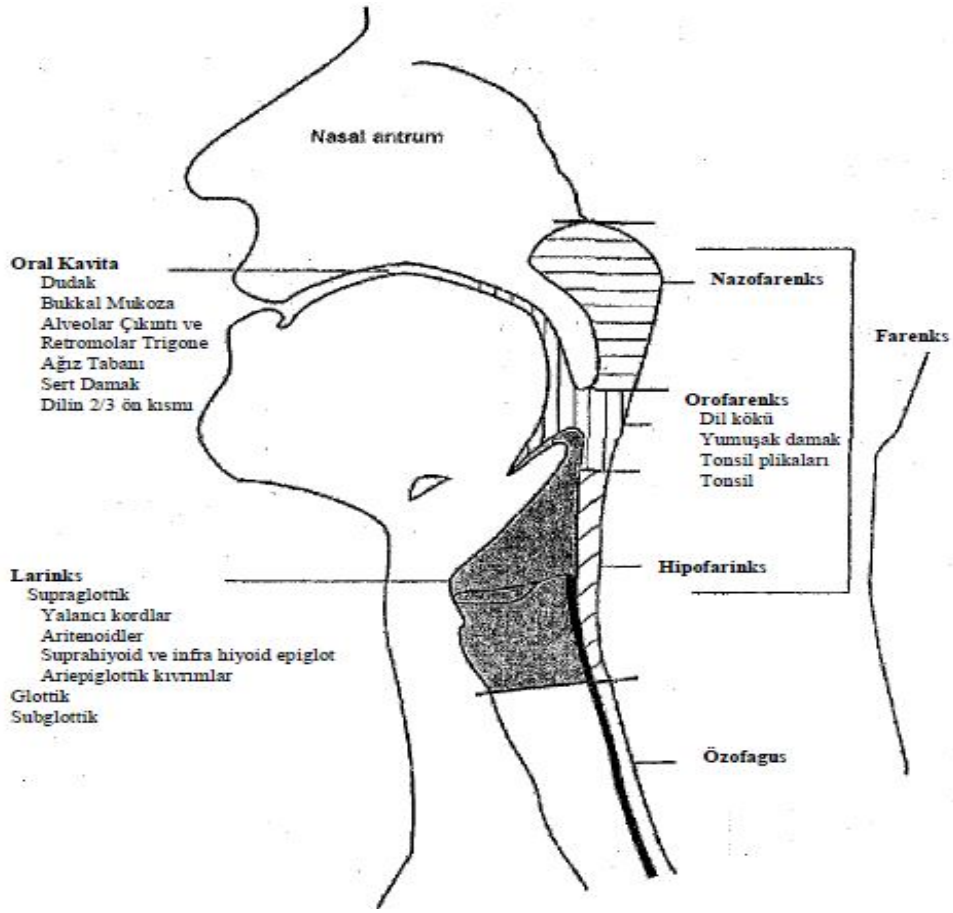
#### 2.1.3. Hipofarynx

Hipofarenks hyoid kemik seviyesinden başlayıp krikoid kıkırdağın alt sınırına kadar uzanan farenksin en alt bölümüdür. Alt hizası yaklaşık altıncı

servikal vertebra ile aynı düzeydedir. Esas olarak üç bölgeye ayrılır; piriform sinüs, postkrikoid bölge ve posterior farenks duvarıdır (10).

Larenksin arka sınırı; postkrikoid bölgeyi oluşturur. Bu bölge arytenoid seviyesinden başlar ve krikoid kıkırdağın alt seviyesine kadar devam eder. Posterolateral farenks, hyoid kemik seviyesinden başlayıp krikofarengeal kasın alt sınırına kadar devam eder. Piriform sinüs, larenksin lateralinde yer alır. Medial duvar aryepiglottik kıvrım ve lateral larengeal duvar; anterior ve lateral duvar ise tiroid kanat tarafından oluşturulur. Posterior duvar açık olup bütünüyle hipofarengeal lümen ile ilişkilidir. Apeks kısmı vokal kordların ve bazen krikoid kıkırdağın altında yer alır (11)

Hipofarenksin lenfatik drenajı level II-V, retrofarengeal lenf nodları (LN) ve paratrakeal ile paraözofageal (tümör hipofarenksin en alt kısmı ve postkrikoid bölgeyi invaze ettiğinde) LN'dir (12).



Şekil 2.1. Baş boyun anatomik alanları ve altgrupları (8).

#### 2.1.4. Larinks

Larenks, troid kıkırdak üst kenarı (3.servikal vertebra korpusu alt kenarı) ile krikoid kıkırdak alt kenarı (6.servikal vertebra) arasındadır.

Vokal kordların seviyesine göre Larenks üç kompartmana ayrılır.

**Supraglottik bölge:** Vokal kordların üstünde kalan kısımdır. Supraglottik bölgede epiglot, ariepiglottik plikalar, aritenoidler, bant ventriküller ve laringeal ventriküller bulunur.

**Glottik bölge:** Vokal kordların bulunduğu kısımdır. Her iki vokal kord, ön ve arka komissür ile rima glottis'den oluşur.

**Subglottik bölge:** Vokal kordların altında kalan ve 1.trakea halkasına kadar olan kısımdır.

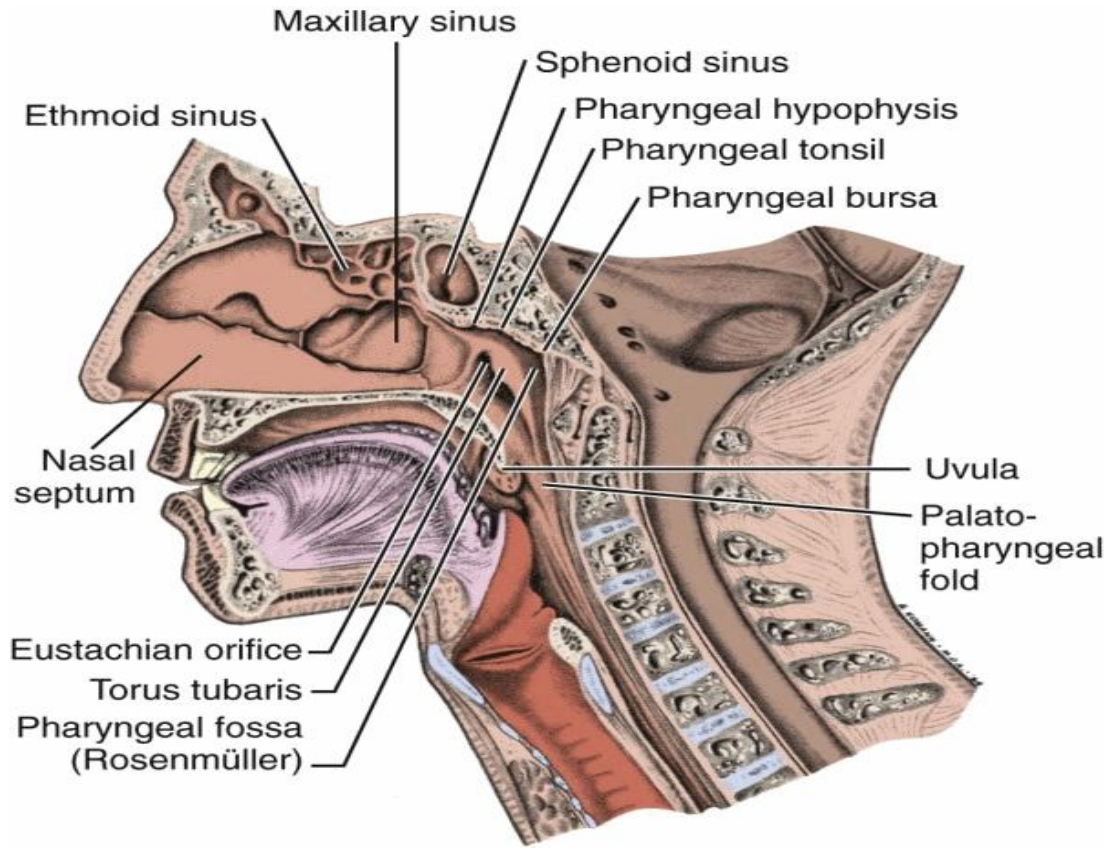
Lenfatik drenaj supraglottik larenkte; subdigastrik nod (level II), submandibular nod (level I), spinal accessory lenf noduna (level V), glottik larenkte; juguladigastrik noda, ön kommissur ve anterior subglottik invazyonla ilişkili tümörler paratrakeal lenf noduna (Delphian nod) drene olur (13).

### **2.1.5. Nazofarinks**

Nazofarinks kabaca küp şeklinde olup önde posterior konka, üstte sfenoid kemik gövdesi, arkada klivus, ilk iki servikal vertebra, yanda östaki ostiumları, tubal tonsiller ve altta da yumuşak damakla sınırlanmıştır. Kafa tabanında, içinden birçok yapının geçtiği foramen ve fissürler mevcuttur. Bunların bazıları da nazofarengeal karsinomun potansiyel yayılım yollarıdır. Nazofarinks mukozal lenfatiklere önden arkaya doğru devam ederek ortada birleşir oradan da parafarengeal ya da retrofarengeal boşluğun lateral ve posterioruna denk gelen aralıkta kafa tabanına yakın bir grup küçük lenf düğümüne drene olurlar. Bu grup parafarengeal boşluktan geçen IX, X, XI ve XII. kranial sinirlere çok yakın yerleşimlidir. Bir diğer lenfatik yolda nazofarenksten derin boyun lenf düğümlerine spinal aksesuar ve juguler lenf zincirleri ile birleşerek ilerler. Üçüncü bir yol da Lederman'a göre nazofarinks kanserinde sıklıkla tutulan juguladigastrik lenf düğümlerine doğru olur (14).

### **2.1.6. Nazal Kavite ve Paranasal Sinüsler**

Sinonazal kanserler, nazal kavite ve paranasal sinüslerden oluşan sinonazal bölgenin kanserleridir. Paranasal sinüsleri; frontal sinüs, maksiller sinüs, ethmoid sinüs, sfenoid sinüsler oluşturmaktadır. Nazal kavitede; alt arkada yumuşak damak, alt önde maxiller kemik (os palatinum), üst önde burun kemikleri (os nasale), üst lateral kıkırdak, üst arkada lamina cribrosa (ethmoid), üst yanda lamina papricea bulunur. Bu bölgenin lenfatik drenajı submandibular, parotid lenf nodları, juguladigastrik nodlar, retrofarengeal lenf nodları ve süperior derin servikal nodlarına drene olur (16).



Şekil 2.2. Nazal kavite ve paranasal sinüsler (15).

### 2.1.7. Tükrük Bezleri

Major tükrük bezleri birer çift parotis, submandibular ve sublingual bezlerdir. Minör tükrük bezleri oral kavite, farinks ve paranasal sinüslerde yerleşmiştir. Parotis bezleri mandibula ramusunun ve maseter kasın lateralinde yerleşmiştir. Fasial sinir parotis bezini yüzeysel ve derin olmak üzere ikiye loba ayırır. Parotis bezi oral kaviteye üst ikinci molar diş düzeyinde Stensen kanalı ile boşalır. Parotis bezinin lenfatik drenajı intraparotid, periparotid ve ardından aynı taraf level I, II, III nodlarıdır. Submandibular bez horizontal mandibula ramusunun altında yerleşmiştir. Submandibular bezin lenfatik drenajı nadirdir. Sublingual bez mylohyoid kasın üzerinde ve muköz membranın derininde yerleşmiştir (17).

### 2.1.8. Baş Boyun Lenfatikleri

*Level Ia:* Submental; m.geniohyoid, mandibulanın bazal kenarından hyoid kemik arasındadır.

*Level Ib:* Submandibular; m.mylohyoid, submandibular glandın kranial kenarından submandibular glandın posterior kenarı arasındadır.

*Level IIA:* Üst juguler lenf nodları; C1 vertebranın lateral proçesinin kaudal kenarı ile internal juguler venin posterior sınırı arasındadır.

*Level IIB:* Üst juguler lenf nodları; C1 vertebranın lateral proçesinin kaudal kenarı ile sternokleidomastoid kasının posterior sınırı arasındadır.

*Level III:* Orta juguler lenf nodları; hyoid kemiğın kaudal kenarı ile sternokleidomastoid kasının posterior kenarı arasındadır.

*Level IV:* Alt juguler lenf nodları; krikoid kartilajın kaudal kenarı ile sternokleidomastoid kasının posterior kenarı arasındadır.

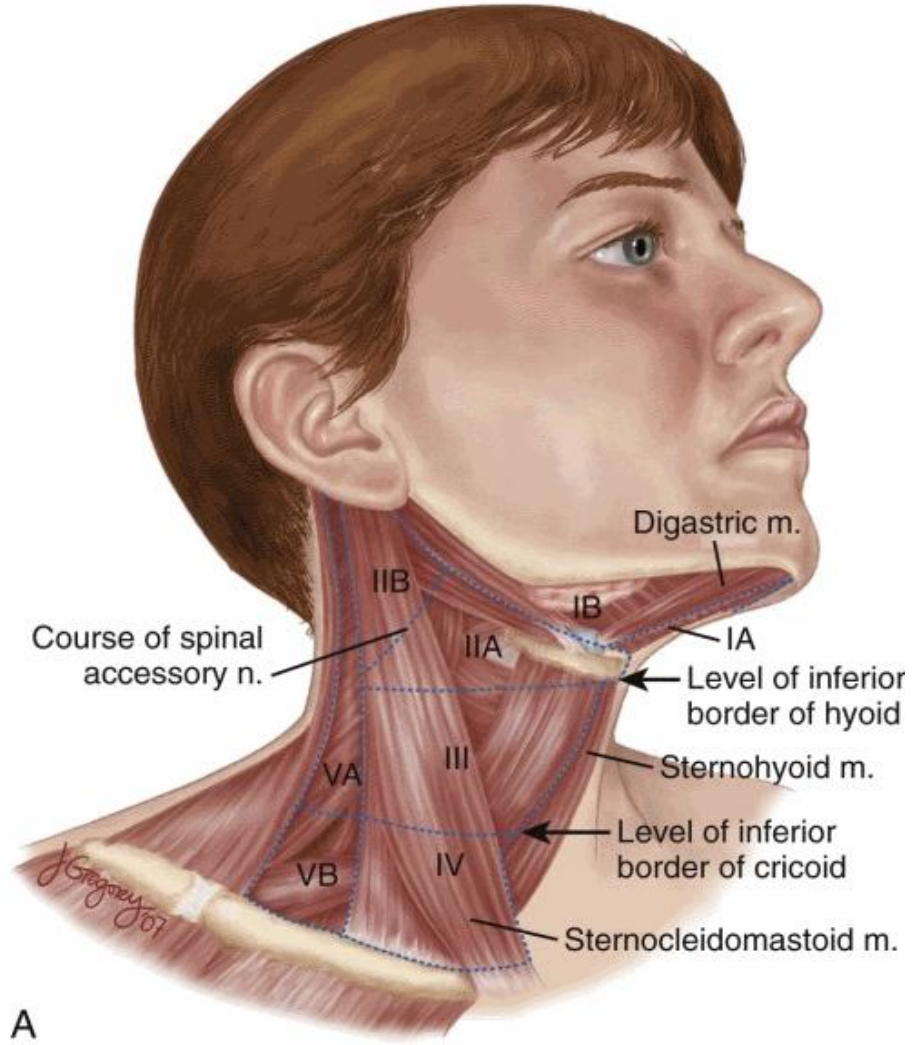
*Level VA-VB:* Posterior servikal üçgendir; hyoid kemiğın kranial kenarı ile trapezius kasının anterolateral sınırı arasındadır.

*Level VI:* Anterior kompartman nodlar; tiroid kartilajın kaudal kenarından suprasternal çentiğre uzanan ve her iki yanından medial karotis kılıfı ile sınırlanmış ön kompartmandır.

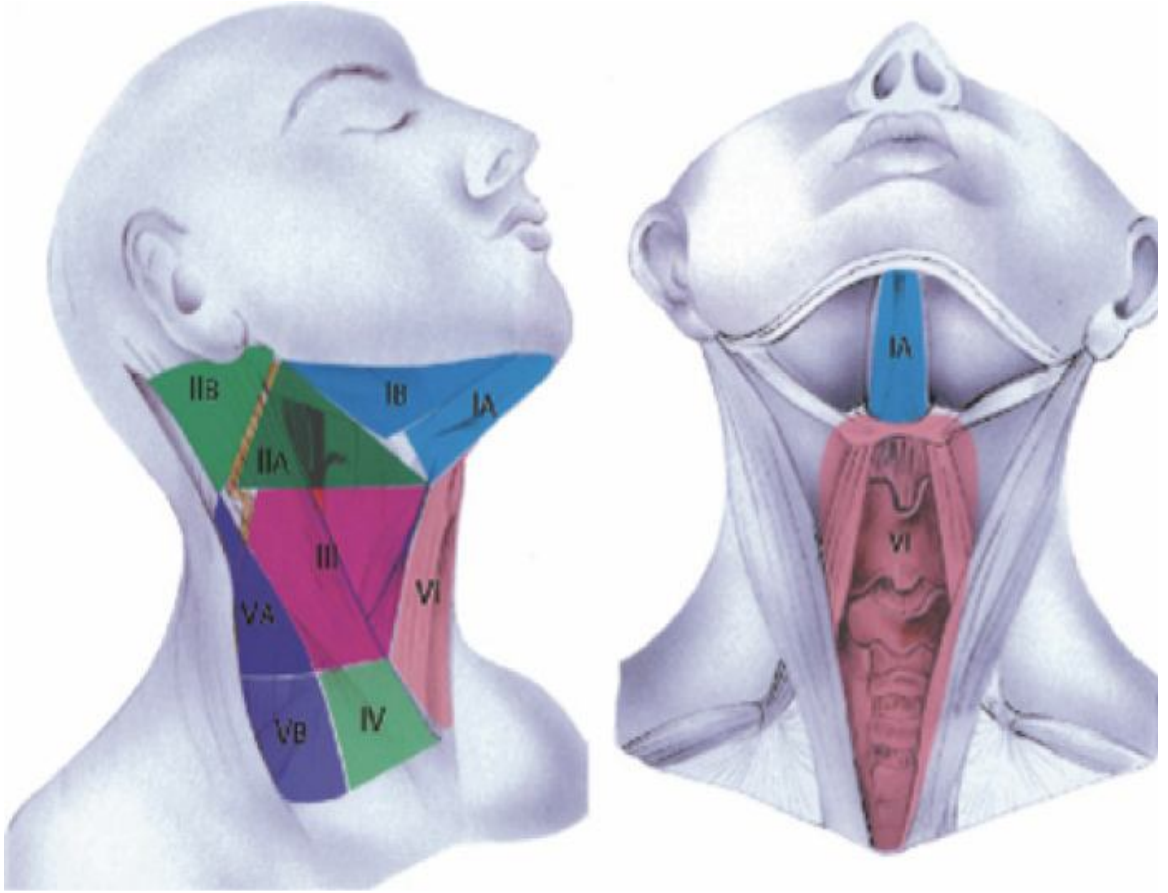
*Level VII:* Üst mediastendir.

*Retrofarengeal LN:* Kafa tabanından, m.longus colli, m.longus capitis arasındadır (18).





Şekil 2.3. Boyun lenf nodu gruplarının şematik gösterimi (15)



Şekil 2.4. Boyun anatomik lenf nod seviyeleri (19).

### **Baş ve Boyun Primer Tümörleriyle İlişkili Alanların Lenfatik Drenajı**

*Level Ia:* Ağız tabanı, dilin ön kısmı, ön mandibular alveoler çıkıntı ve alt dudak.

*Level Ib:* Oral kavite, anterior nazal kavite, yüz derisi, submandibular gland ve üst ve alt dudak.

*Level IIA-IIB:* Oral kavite, nazal kavite, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks, larenks ve parotis gland.

*Level III:* Oral kavite, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks ve larenks

*Level IV:* Hipofarenks, servikal özofagus ve larenks

*Level VA-VB:* Nazofarenks ve orofarenks.

*Level VI:* Tiroid gland, glottik ve subglottik larenks, piriform sinüsün apeksi ve servikal özofagus (8,20)

## **2.2 Epidemiyoloji:**

Amerikan Kanser Topluluğu tarafından 2009 verilerine göre Amerika Birleşik Devletler’inde oral kavite, farenks, larenks kanseri tanısının 35160 erkek ve 12850 kadında olacağı ve bunlardan yaklaşık 8140 erkek ve 3120 kadının da bu kanserden öleceği beklenmektedir (21)

Yassı hücreli BBK’larının dünya genelinde insidansı yıllık 500.000 vakadan fazladır ve bunlar Birleşik Devletler’de saptanan tüm yeni kanserlerin %4-5’ini ve kanser ölümlerinin %2’sini (yılda 11.000) oluşturmaktadır. BBK’lar Birleşik Devletler’deki altıncı en yaygın malignitedir. Bu kanserlerin %90’ı yassı hücreli karsinom histopatolojisini içermektedir. En yaygın bölgeler oral kavite, farenks, larenks ve hipofarenkstir. Nazal kavite ve paranasal sinüs kanserleri, tükürük bezi maligniteleri, çeşitli sarkomlar, lenfoma ve malign melanom daha az sıklıktadır. Çoğu hasta 50 yaşından büyüktür ve insidans yaşla artmaktadır. Erkek-kadın oranı 2.5:1’dir. Yaş-ayarlı insidans siyah erkeklerde daha yüksektir ve Afrikalı Amerikanların evre-evre sağkalımları genel anlamda beyazlardan düşüktür. Oral ve farengeal kanserlerin yaklaşık %34’ü lokalize hastalık, %46’sı lokal bölgesel hastalık ve %10’u metastatik hastalık olarak başvurmaktadır (22).

2004-2006 yılı Türkiye kanser istatistiklerine göre erkeklerde görülen BBK insidansı (100000’de) 17.1, kadınlarda ise (100000’de) 12.7 olarak belirlenmiştir (23).

Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet-Etkililik projesi 2004 raporlarına göre Türkiye’de 2000 yılı itibariyle kadınlarda kaybedilen ölümlerin 21174’ü (%10.7), erkeklerde kaybedilen ölümlerin 35076’sı (%15) kansere bağlı ölümlerdir (24).

## **2.3 Etiyoloji**

BBK’ları için birçok risk faktörü bulunmasına karşın tütün ve alkol kanser gelişimi için major risk faktörüdür (22).

**a. Sigara:**

Sigara içmek BBK riskini cinsiyet, ırk ve içilen miktara bağlı olarak 5-25 kat artırır (22). Larengeal kanserlerde yaşla standartize edilmiş mortalite riski sigara içimi ile artar. Çok sigara içenlerde içmeyenlere göre larengeal kanserden ölüm 20 kat fazladır (8).

**b. Puro:**

Sigaradan daha düşük BBK riski vardır. Sigara içimi ile ilişkili geleneksel bazı bölgelerde kanser insidansı puro içicilerinde azaldığı halde, kanser insidansı tükürüğün biriktiği yerde ve birikme eğilimi olan bölgelerde (orofarenks, özofagus) kanser riski artar (8).

**c. Tütün:**

Dumansız tütün oral kavite kanserleri ile ilişkilidir. Tütünlü veya tütünsüz betel ve sönmüş kireç çiğnemek, premalign lezyonlar ve oral yassı kanserlerle ilişkilidir (22).

**d. Alkol:**

Alkol kullanımı BBK riskini 2-6 kat arttırmaktadır (22). Özellikle farengeal ve larengeal tümörler için risk faktörüdür (8). Alkol ve tütünün beraber kullanımı BBK riskini 15 kattan 40 kata kadar arttırmaktadır. Alkol ve tütün tüm solunum mukozasını etkilemektedir ve 'alan kanserizasyon' olarak bilinen multifokal mukozal bozukluklara yol açmaktadır. Bu bölgede kanser öyküsü olan hastada, ikincil baş-boyun, akciğer veya özofagus kanseri oluşumu için %2-%6'lık bir yıllık risk vardır. Sigara içmeye devam edenler en yüksek riske sahiplerdir. İkincil primer kanserler, önceki yassı hücreli BBK'larından kurtulan hastalarda ölüm için major bir risk faktörünü yansıtmaktadır (22).

**e. Marihuana:**

Enfiye tozu ile temasta olan dokularda (yanak ve dişeti) eritroplazik kanserlerin gelişimi için riskin yaklaşık 50 kat olduğunu göstermektedir (22).

**f. Virüsler:**

Nazofarengeal kanser gelişimi ile Epstein-Barr Virüs (EBV) maruziyeti yakın ilişkilidir. Orofarengeal kanserde potansiyel etiyolojik rolü Human Papillom Virüs (HPV) oluşturur. Yeni yapılan vaka-kontrollü orofarenksin yassı

kanseri olan 100 hastalı çalışmada HPV DNA, Tip 16 tümör spesmenlerinin %72'sinde bulunmuştur. Bundan başka, hastaların %64'ü HPV-16 onkoprotein antikörlerine sahiptir. HPV ile birlikte oral infeksiyon %14.6 oranı ile birlikte orofarengeal kanser riskini arttırır (8). Oral kavite yassı hücreli kanserlerde yapılan seroepidemiolojik çalışmalar Herpes Simpleks virüs Tip I (HSV-I)'in bu kanserlerin gelişiminde mutajen olarak rol oynayabileceğini göstermiştir. HPV-6 ve 11 larengeal papillomatozis ile ilişkili bulunurken, HPV-16 ve 18 larengeal yassı hücreli kanserle ilişkili bulunmuştur (25).

**g. Ultraviole Işık Maruziyeti:**

Ultraviole ışığa maruz kalmak dudak kanseri riskini arttırır. Dudak kanserli hastaların en az %33'ü dışarıda çalışanlardır (8).

**h. Radyasyon Maruziyeti:**

Radyasyon maruziyeti tiroid kanseri ve tükürük bezi kanseri için risk faktörüdür (8).

**i. Mesleki Risk Faktörleri:**

Nikel işlenmesi, ağaç işleri ve deri sanayi çalışanlarında paranazal sinüs adenokanserlerinin sık görüldüğü bilinmektedir. Silika ve pamuk tozlarına maruz kalan işçilerde larenks kanseri sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır. Kağıt, lastik, tekstil, mobilya ve metal endüstrisi çalışanlarında oral kavite ve farenks kanserlerinin görülme olasılığı tespit edilmiştir. Thoratrast ile paranazal sinüs malignensileri, asbest maruziyeti ile larenks kanserleri, hardal gazı ile sfenoid sinüs malignensileri arasında ilişki saptanmıştır. Ayrıca çiftçilerde baş boyun bölgesi cildi ve dudak kanserlerinin sık görüldüğü bilinmektedir (22, 25).

**j. Diyet:**

Epidemiyolojik çalışmalar, diyetle vitamin A, karoten, tokoferol alımının BBK gelişme riskini azalttığını desteklemiştir (8).Taze sebze ve meyveler, tahıllar, süt ürünleri ve zeytin yağının da oral kavite tümörüne karşı koruyucu etkisinin bu besinlerde bulunan riboflavin, demir, magnezyuma bağlanabileceği saptanmıştır (25).

### **k. Gastroözefageal Reflü:**

Gastroözefageal reflü ile larenks ve farenks kanserleri arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir (25).

### **l. Genetik:**

Tümör protein P53 (TP53) gen mutasyonları, mikrozomal epoksit hidrolaz, glutatyon-S-transferaz ve üridin 5'-difosfat-glukronil transferaz enzimlerindeki polimorfizmlerinin de BBK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (26). Nadir de olsa, ailesel paraganglioma, multipl endokrin neoplazi ve nörofibromatoz gibi kalıtsal kanser sendromlu bireylerde de BBK gözlenmektedir (27).

## **2.4. Patoloji**

*Nazofarenksin*, World Health Organization (WHO) sınıflamasına göre içerdiği yaygın patolojik tipler:

- WHO tip I: Keratinize yassı hücreli karsinom, ABD'de olguların %25'ini oluşturur.
- WHO tip II: Non-keratinize yassı hücreli karsinom, olguların %30-40'ını oluşturur.
- WHO tip III: Andiferansiye yassı hücreli karsinom, olguların %40-50'sini oluşturur (28, 29).

Nazofarenksten kaynaklanan tümörlerin yaklaşık %90'ı epidermoid ya da andiferansiye karsinomlar olup kalan %10'una da lenfoma, nadiren plazmasitom, minör tükruk bezi kaynaklı tümörler, melanom, rabdomyosarkom ve kordomadır. Nazofarenksin adenoid kistik karsinomu çok nadirdir. Sarkomlar genellikle embriyonel, vasküler yada bağ dokusu kaynaklıdır. Nazofarenks lenfomalarının çoğunluğu büyük hücreli non-hodgkin lenfomadır (14).

*Nazal kavite ve paranazal sinüslerin* en yaygın histolojik tipi yassı hücreli karsinomdur. Bu bölgedeki tümörlerin yaklaşık %10-15'i minör tükruk bezi tümörleridir. Malign melanom, nazal kavite kanserlerinin %10-15'ini oluşturur. Diğer histolojik tipler lenfoma (genellikle histiositik), esthesioneuroblastoma, sarkom ve inverted papillomdur. Inverted papilom, histolojik olarak genellikle benign olmasına rağmen, %10-15 vakada yassı hücreli karsinomla birlikte (30).

Nazal kavitenin yeni tanımlanan bir patolojik varyasyonu daha vardır. Bu nuclear protein in testis (NUT) orta hat karsinomudur. BRD4-NUT onkojende t(15;19) translokasyon mevcuttur. Nazal, paranazal, mediastinal yapılardan köken alırlar, çocuk ve genç erişkinlerde görülür (31).

*Primer tükürük bezi tümörleri* morfolojik olarak çeşitlilik gösteren tümör gruplarıdır. WHO'nun 2005'deki sınıflamasında parotis kanser listesinde 24 malign epitelyal histopatolojik sınıflandırma vardır. Bunlar; mukoepidermoid karsinoma, adenoid kistik karsinoma, asinik hücreli karsinoma, kistadenokarsinoma, bazal hücreli adenokarsinoma, myoepitelyal karsinoma, tükürük kanalı karsinomu, müsinöz adenokarsinoma, yassı hücreli karsinoma, küçük hücreli karsinoma, büyük hücreli karsinoma, karsinosarkoma, polimorfoz düşük-grade adenokarsinoma, karsinoma ex pleomorfik adenoma, farklı şekilde spesifiye edilmemiş adenokarsinoma, epitelyal-myoepitelyal karsinom, farklı şekilde spesifiye edilmemiş clear cell karsinoma, lenfoepitelyal karsinoma, düşük grade kribriiform kist-adenokarsinoma, sebace lenfadenokarsinoma, metastatik pleomorfik adenoma, sebace karsinoma, onkositik karsinoma ve sialoblastomadır. Parotis tümörlerinin %25'i, submandibular tümörlerin %40'ı ve sublingual tümörlerin %75'i maligndir. Farklı sınıflamalar içinde değişik biyolojik davranışlar gösterirler ve bazılarında yüksek perinöral invazyon insidansı vardır. Büyük Britanya'da en sık malignensi mukoepidermoid karsinoma (%33), bunu %24 ile adenoid kistik karsinom, %11'le polimorfoz düşük grade adenokarsinom, %9'la karsinoma ex pleomorfik adenom, %7 ile asinik hücreli karsinom ve %5 ile farklı şekilde spesifiye edilememiş adenokarsinom takip eder (32). Major tükürük bezi tümörlerinin yaklaşık %9'unda malign lenfoma ve metastatik hastalık tespit edilmiştir. Parotis bezin yassı hücreli karsinomasının primer tanısı nadirdir, ancak deri kanserinin parotise metastazı sıktır (19).

*Oral kavite malignitelerinin* çoğu yassı hücreli karsinomdur. Diğer görülebilecek malign tümörler bazal hücreli karsinom, malign melanom, adenokarsinom, adenoid kistik karsinom, lenfoma ve sarkomlardır (29).

*Orofarenks kanserlerinin* çoğu keratinize yassı hücreli karsinomlardır. Faucial arktan köken alan karsinomalar keratinize olma eğilimindedirler ve

tonsiller fossadan kaynaklanana göre çok daha differansiye tümörlerdir. Lenfoepitelyoma, tonsillerde nazofarenkse oranla çok daha az görülür. Malign lenfomalar, genellikle non-hodgkin tip malign tonsil tümörlerinin %10-15'ini oluşturur. Tükrük bezi tipindeki tümörler, tonsil veya faucial arkta yaygın değildirler (33).

*Hipofarenks tümörlerinin* %95'den fazlası yassı hücreli karsinomdur. Tümör sınırları, %80 vakada infiltran, %20 iten tarzdadır. Priform sinüsün kesitlerinin incelenmesinde, görünür tümör sınırının 1 cm uzağında, submukozal tümör yayılımı gözlenmiştir (11).

*Larenksin malign tümörlerinin* %95-96'sını yassı hücreli karsinomlar oluşturur. Verrüköz karsinoma vokal kord karsinomalı hastaların %1-2'sinde olur. Supraglottik larenkste nadir olarak küçük hücreli nöroendokrin karsinoma tanısı konur. Minör tükrük bezleri tümörleri supraglottik ve subglottik larenksteki mukoz glandlardan kaynaklanır fakat nadirdirler. Kemodektoma, karsinoid, yumuşak doku sarkomu, malign lenfoma veya plazmositoma nadirdir (29,34).

*Baş ve boynun sık rastlanmayan neoplazileri* içinde; kloroma, kordoma, esthesiyonöroblastom, glomus tümörleri, hemanjioblastom, hemanjioperisitom, juvenil nazofarengeal anjiofibrom ve nazal NK/T hücreli lenfomalar yer almaktadır (35).

## **2.5. Klinik ve Tanı**

BBK'da saptanan semptom ve bulgular lokalizasyon yerlerine göre değişmektedir. Nazofarenks tümörlerindeki genel semptomlar sırasıyla; ağrısız, tek veya bilateral servikal kitle, kanlı nazal akıntı, unilateral veya bilateral nazal obstrüksiyon veya posterior nazal akıntı, östaki tüpünün tıkanıklığından dolayı orta kulak effüzyonunun neden olduğu tek taraflı duyma kaybı, unilateral tinnitus, kafa tabanı invazyonu olan hastalarda tek taraflı veya temporoparietal lokalizasyonlu baş ağrısı, pterigoid kas invazyonuna bağlı trismus gibi genel semptomlar, VI. Kranial sinir tutulumuna bağlı diplopi, II-VI. kranial sinir tutulumuna bağlı Jacod'un Petrosphenoidal Sendromu, kranial IX-XII. servial sempatik sinir tutulumuna bağlı Villaret's Sendromu ve Horner Sendromu gibi



nörolojik semptomlar, dermatomyozitis, hiperkeratotik, folliküler, eritematozis papüller ve kas zayıflığı gibi paraneoplastik sendromlardır (19).

Oral kavite tümörlerindeki semptomlar; iyileşmeyen ülser, ağrı, kanama, daha ilerlemiş olgularda konuşma zorlukları, disfaji, otalji, hipersalivasyon ve boyunda kitledir (19).

Orofarenks tümörlerindeki semptomlar; yumuşak damak tümörlerinde boğaz ağrısı, dil kökü kanserlerinde asemptomatik boyun lenf nodu, boğazda takılma hissi, sinir invazyonuna bağlı otalji, konuşma bozuklukları, posterior farengeal duvar lezyonlarında disfaji, boğaz ağrısıdır (19).

Genel olarak tükrük bezi tümörleri geliştikleri bölgede giderek büyüyen ağrısız şişlikler şeklinde başlarlar. Parotis neoplazmları kendilerini genellikle parotis kuyruğunda bir kitle, submandibular bez tümörleri glandın büyümesi, minör tükrük bezi neoplazmları da sağlam mukoza altında ağrısız bir şişlik şeklinde gösterirler. Hızlı büyüme, ağrı, sinir felci (yüz siniri, dil siniri gibi), cilde veya derin dokulara yapışıklık ve boyunda lenf nodu büyümesi gibi semptomları vardır (29).

Erken larenks kanserlerinde ses kısıklığı ve ses kalitesinde değişiklik, erken hipofarengal kanserlerde yutma güçlüğü ve servikal adenopati, ileri evre larengeal ve/veya hipofarengal kanserlerde ses kısıklığı, yutma güçlüğü, servikal adenopati, kilo kaybı, boğaz ağrısı ve kulağa yansıyan ağrı ve hava yolu obstrüksiyonu gibi semptomlar görülür (19).

Maksiler sinüs kanserlerinde burun tıkanıklığı, akıntı, epistaksis, burunda kitle gibi nazal semptomlar, üst çene dişlerinde hassasiyet, ağrı, trismus, damakta ve alveoler kenarda dolgunluk, ülserasyon gibi oral semptomlar, orbitanın yukarı doğru itilmesi, tek taraflı gözyaşında artma, çift görme, göz kapaklarında şişlik, ekzoftalmus gibi oküler semptomlar, infraorbital sinir hipoestezisi, yanakta şişlik, ağrı ve yüzde asimetri gibi fasial semptomlar, nazofarenkse uzanımına bağlı seröz otitis media ve işitme kaybı gibi otolojik semptomlar görülür. İleri evre hastalıkta; yüzde asimetri, ağız boşluğunda gözle görülebilir veya palpe edilebilir tümöral kitle, anterior rinoskopide burun boşluğunda kitle gözlenmesi gibi sinonazal kanserlerin klasik üçlü bulgusu ortaya çıkar (29).

BBK'nin tanısında çok dikkatli bir anamnez alınması gerekmektedir. Fizik muayenede tüm üst hava sindirim yolu, deri, skalp, burun, göz, kulak, oral kavite, boyun ve kranial sinirlerin değerlendirilmesi gereklidir (8,29).

Anestezi altında, laringoskopi, ösefagoskopi ve bronkoskopi yapılmalıdır. Bu işlem boyunca tanıyı desteklemek, hastalığın yayılımını değerlendirmek, ikinci primer odak varlığını araştırmak, premalign lezyonların varlığını tespit etmek için biyopsiler alınmalıdır. Tüm farenkse ve larenkse fiberoptik değerlendirme yapıldığında üst hava sindirim yolundaki potansiyel mukozal anormalliklere de ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılabilir. İİAB tanı için yeterli olmazsa lenf nodu çıkarılarak biyopsi yapılması düşünülür (36).

Boyundaki primeri belli olmayan kitleler özellikle incelenmelidir. Primeri belli olmayan tümörler için nazofarenks, tonsil, dil kökü ve piriform sinüsten biyopsiler alınmalıdır. Bilateral tonsillektomi bazen gizli bir kanserin kaynağını ortaya çıkaracaktır (22).

BBK'da radyolojik görüntüleme, evreleme, tedavi planlama ve tedavi sonrası takipte önemli bir yer tutar. Özellikle mukozal lezyonlardan görüntülenmeden beklenen, lezyonun submukozal derin uzanımının ve çevre dokularla ilişkisinin ortaya konması, rejyonel ve uzak metastazın belirlenmesidir. BBK'de tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmede çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (37,38).

#### **Direk Grafi ve Konvansiyonel Görüntüleme:**

Direk grafilerin en önemli kullanım alanı RT planlamasıdır. Panoramik mandibula grafileri cerrahi öncesi alveolar krest erozyonunu değerlendirmek için kullanılmaktadır. Baryumlu pasaj grafileri ise özellikle cerrahi veya RT sonrası fonksiyonel yutma bozukluklarının ve olası fistüllerin değerlendirilmesinde kullanılabilir (39).

#### **Ultrasonografi:**

USG, özellikle tiroid ve tükrük bezlerinin değerlendirilmesinde, ayrıca boyunda metastaz taramasında kullanılmaktadır. USG lezyon morfolojisi hakkında bilgi verir. Ayrıca İİAB için klavuz olarak da kullanılır (39).

### **Bilgisayarlı Tomografi:**

BBK görüntülemesinde belki de en sık kullanılan yöntem olan BT'nin MRG'ye göre avantajları vardır. Bunlar; kısa inceleme süresi ve bundan kaynaklanan artmış hasta toleransı ve sınırlı hareket artefaktı, düşük maliyet, kemik yapıların ve kalsifikasyonların daha net değerlendirilmesi, gerektiğinde toraks veya intrakranial yapıların kolaylıkla tetkike dahil edilmesi ve özellikle multidedektör cihazlar ile multiplanar ve üç boyutlu görüntü elde edilebilmesidir. BT'nin en önemli dezavantajı iyonizan radyasyon içermesi ve tetkik için iyotlu kontrast madde kullanılmasıdır (40).

BT özellikle larinks ve hipofarinks lezyonlarının değerlendirilmesinde, ayrıca oral kavite ve orafarenks kanserlerinin incelenmesinde de tercih edilen görüntüleme yöntemidir. BT ile lenf nodlarının daha kolay değerlendirildiği ve özellikle nodal metastazlardaki nekrozun BT ile daha net seçilebildiği bildirilmiştir. BT ayrıca RT planlamada da kullanılmaktadır (40,41).

### **Manyetik Rezonans Görüntüleme:**

MRG'nin BT'ye göre artmış yumuşak doku rezolüsyonu, iyonizan radyasyon içermemesi gibi avantajları vardır. En büyük dezavantajları ise yüksek maliyeti, uzun tetkik süresi ve özellikle gantry darlığından kaynaklanan düşük hasta toleransıdır. MRG nazofarenks ve sinonazal kanserlerinde seçilmesi gereken görüntüleme yöntemi olup, tükürük bezi tümörlerinde de giderek artan sıklıkla tercih edilmektedir. MRG perinöral yayılımın değerlendirilmesinde, özellikle kafa tabanını tutan ve olası intrakranial uzanım gösterebilen kitlelerin değerlendirilmesinde tercih edilecek görüntüleme yöntemidir (42,43).

### **Nükleer Görüntüleme Yöntemleri:**

Single foton emisyon tomografisi (SPECT) ve PET gibi nükleer tıp yöntemleri BBK'ların değerlendirilmesinde giderek artan sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle 18-F-fluorodeoksiglukoz (FDG) işaretleyici kullanılarak yapılan PET-BT, primeri bilinmeyen metastatik hastalıkta ve tedavi sonrası görüntülemede giderek ilk tercih edilen yöntem olmaktadır. PET veya PET-BT ayrıca tedavi öncesi evrelemede, RT planlamada da kullanılabilir. Evrelemede PET'in BT'ye oranla daha yüksek duyarlılığa (%87 PET- %62 BT)

ve özgüllüğe (%89 PET- %73 BT) sahip olduğu saptanmıştır. Tümörü saptamada PET'in BT ve MRG'e oranla daha duyarlı olduğu gösterilmiştir, ancak bu durum düşük özgüllük oranı ile oluşmaktadır. Tedavi sonrası oluşan değişikliklerde görülen inflamasyonda yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. PET ile görüntülemenin diğer dezavantajları; düşük uzaysal rezolüsyon ve bazı neoplazmların düşük tutulum göstermesiyle meydana gelen yanlış negatif sonuçlar ve yüksek maliyetidir (44).

## **2.6. Evreleme**

AJCC'nin 2010 yılında yayınlanan yedinci baskısında BBK evrelemesi kullanılmaktadır. AJCC'de TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (45).

Tablo 2.1: Nazofarinks Tümörleri Evrelemesi

**PRİMER TÜMÖR (T)**

- TX: Primer tümör değerlendirilemiyor.  
 T0: Primer tümöre ait kanıt yok.  
 Tis: Karsinoma in situ.  
 T1: Tümör nazofarinkste sınırlı veya orofarenkse uzanmış ve/veya parafarengeal uzanımı olmaksızın nazal kaviteye uzanmış.  
 T2: Tümör parafarengeal uzanım yapmış. \*  
 T3: Tümör kafa tabanının kemik yapılarını ve/veya paranasal sinüsleri invaze etmiş.  
 T4: Tümör intrakranial uzanım yapmış ve/veya kafa çifti, infratemporal fossa, hipofarinks, orbita ya da mastikatör boşluk invazyonu yapmış.  
 \*Not: Parafarengeal uzanım tümörün posterolateral invazyonunu gösterir.

**BÖLGESEL LENF NODLARI (N)**

- NX: Bölgesel lenf nod metastazı değerlendirilemiyor.  
 N0: Bölgesel lenf nod metastazı yok.  
 N1: Tek taraflı servikal lenf nodlarında metastaz, en büyük çapı 6 cm veya altındadır, supraklavikular fossa üzerinde ve/veya unilateral, bilateral, retrofarengeal lenf nodları, en büyük çapı 6 cm veya altındadır. \*  
 N2: Bilateral servikal lenf nodlarına metastaz, en büyük çapı 6 cm veya altındadır, supraklavikular fossa üzerinde. \*  
 N3: Lenf nodlarına metastaz \* > 6 cm ve/veya supraklavikuler fossa \*  
 N3a: 6 cm'den büyük çaplı lenf nodları tutulumu.  
 N3b: Supraklavikular fossa uzanımı.\*\*

\*Not: İpsilateral nodlar orta hat nodları olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

\*\*Not:supraklavikular zon veya fossa nazofarengeal karsinoma evrelemesi ile ilişkilidir ve üçgen alan orijinal olarak Ho tarafından tanımlanmıştır. Üç nokta tanımlanmıştır: (1) Klavikulanın sonundan sternumun süperior kenarı, (2) Klavikulanın sonundan süperior kenarın lateraline, (3) Omuzla boyunun buluştuğu nokta. Bu not level IV ve VB'nin kaudal bölümlerinin içerir. Fossadaki lenf nodlu tüm vakalar N3b'de göz önünde bulunduruldu.

**UZAK METASTAZ (M)**

- MX: Uzak metastaz değerlendirilemiyor.  
 M0: Uzak metastaz yok.  
 M1: Uzak metastaz var.

Tablo 2.2: Nazal Kavite ve Paranasal Sinüs Kanseri Evrelemesi

**PRİMER TÜMÖR (T)**

TX: Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0: Primer tümöre ait kanıt yok.

Tis: Karsinoma in situ.

**Maksiller Sinüs**

- T1: Tümör maksiller sinüs mukozasına sınırlı, kemik destrüksiyonu ya da erozyonu yok.
- T2: Tümör kemik erozyon ya da destrüksiyonuna yol açmış, sert damağa ve/veya orta nazal meatusa uzanmıştır. Maksiller sinüs posterior duvarına ve pterigoid plateelere uzanmamıştır.
- T3: Tümör herhangi birini invaze etmiştir: Maksiller sinüsün posterior duvarı, subkutanöz dokular, orbitanın medial duvarı veya tabanı, pterigoid fossa, etmoid sinüsler
- T4a: Orta düzeyde ilerlemiş lokal hastalık. Anterior orbital yapılar, yanak derisi, pterigoid plateeler, infratemporal fossa, kribriiform plate, sfenoid veya frontal sinüsleri invaze eder.
- T4b: Çok ilerlemiş lokal hastalık. Tümör herhangi birini invaze etmiş: orbital apeks, dura, beyin, orta kranial fossa, trigeminal sinirin maksiler dalı (V2) hariç kafa çifti invazyonu, nazofarinks veya klivus.

**Nazal Kavite ve Ethmoid Sinüs**

- T1: Tümör kemik invazyonu yaparak/yapmadan sadece bir alt yere sınırlıdır.
- T2: Tümör kemik invazyonu yaparak/yapmadan bir bölgedeki iki alt yeri invaze etmiş ya da nazoethmoidal kompleks içindeki komşu bir bölgeyi invaze etmiştir.
- T3: Tümör orbita medial duvarı/tabanı, maksiller sinüsü, damağı ya da kribriiform düzlemi invaze etmiştir.
- T4a: Orta düzeyde ilerlemiş lokal hastalık. Tümör herhangi birini invaze etmiştir: ön orbita yapıları, burun/yanak cildi, ön kranial fossaya minimal uzanım, pterigoid plateletleri, sfenoid veya frontal sinüsleri invaze etmiştir.
- T4b: Çok ilerlemiş lokal hastalık. Tümör herhangi birini invaze etmiştir: Orbita apeksi, dura, beyin, orta kranial fossa, V2 hariç kafa çiftleri, nazofarinks veya klivus.

Tablo 2.3: Orofarenks Kanseri Evrelemesi

## PRİMER TÜMÖR (T)

- TX: Primer tümör değerlendirilemiyor.
- T0: Primer tümöre ait kanıt yok.
- Tis: Karsinoma in situ.
- T1: Tümör 2 cm ve altındadır.
- T2: Tümör 2 cm'den büyük ancak 4 cm'den küçüktür.
- T3: Tümör 4 cm'den büyüktür.
- T4a: Tümör larenks, derin/ekstresek dil kaslarını, medial pterigoidi, sert damağı ya da mandibulayı invaze etmiştir.
- T4b: Tümör lateral pterigoid kası, pterigoid plateleri, lateral nazofarinks, kafa tabanını invaze etmiş ya da karotisi çepeçevre infiltre etmiştir.

Tablo 2.4: Dudak ve Oral Kavite Kanseri Evrelemesi

## PRİMER TÜMÖR (T)

- TX: Primer tümör değerlendirilemiyor.
- T0: Primer tümöre ait kanıt yok.
- Tis: Karsinoma in situ.
- T1: Tümör 2 cm ve altındadır.
- T2: Tümör 2 cm'den büyük ancak 4 cm'den küçüktür.
- T3: Tümör 4 cm'den büyüktür.
- T4 (dudak): Tümör kortikal kemiğı, alt alveoler siniri, ağız tabanını ya da yüz cildini (çene ya da burun) invaze eder.
- T4a (oral kavite): Tümör komşu yapıları infiltre etmiştir. (örneğin; kortikal kemik, derin ekstresek dil kasları ( genioglossus, hyoglossus, palatoglossus ve stiloglossus), maksiller sinüs, yüz cildi).
- T4b: Tümör mastikatör boşluğu, pterigoid plateleri ya da kafa tabanını invaze etmiş ve/veya iç karotis arteri kaplamıştır.

Not: Gingiva primerleri için diş soketinin yüzeysel erozyonu tümörü T4 olarak sınıflama için yeterli değil.

Tablo 2.5: Larinks ve Hipofarinks Kanseri Evrelemesi

PRİMER TÜMÖR (T) (Larinks)	
TX:	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0:	Primer tümöre ait kanıt yok.
Tis:	Karsinoma in situ.
<u>Supraglottik</u>	
T1:	Tümör supraglottisin bir alt bölgesine sınırlıdır ve vokal kord hareketleri normaldir.
T2:	Tümör birden fazla supraglottis ya da glottis alt bölgesindedir ya da supraglottisin dışındadır (örneğin; dil kökü mukozası, vallekula, priform sinüs medial duvarı) larinks fiksasyonu yoktur.
T3:	Tümör larinkse sınırlı ancak vokal kord fikedir ve/veya aşağıdakilerden birini infiltre etmiştir: postkrikoid alan, preepiglottik dokular, paraglottik boşluk ve/veya minör tiroid kıkırdak erozyonu.
T4a:	Tümör tiroid kıkırdağı ve/veya larinksin ötesindeki dokuları (örneğin; trakea, dilin derin ekstrensek kasları, strap kaslar, tiroid ya da özofagusu içeren boynun yumuşak dokuları) invaze etmiştir.
T4b:	Tümör prevertebral boşluğu, mediastinal yapıları invaze etmiş ya da karotisi çevrelemiştir.
<u>Glottik</u>	
T1:	Tümör vokal kordlara sınırlıdır (ön ve arka komissur tutulumu olabilir). Kord hareketleri normaldir. T1a: Tümör bir korda sınırlı T1b: Tümör her iki kordu tutmuş.
T2:	Tümör supraglottis ve/veya subglottise uzanmış ve/veya vokal kord hareket kısıtlılığı
T3:	Tümör larinkse sınırlı, kord fiksasyonu ve/veya paraglottik boşluk invazyonu ve/veya minör tiroid kıkırdak erozyonu (örneğin; iç korteks).
T4a:	Tümör tiroid kıkırdağı ve/veya larinksin ötesindeki dokuları (örneğin; trakea, derin ekstrensek kasları, strap kaslar, tiroid ya da özofagusu içeren boynun yumuşak dokuları) invaze etmiştir.
T4b:	Tümör prevertebral boşluğu, mediastinal yapıları invaze etmiş ya da karotisi çevrelemiştir.
<u>Subglottik</u>	
T1:	Tümör subglottise sınırlıdır.
T2:	Tümör vokal kordlara uzanır ya da kord hareket kısıtlılığı yapar.
T3:	Tümör larinkse sınırlıdır ve kord fiksasyonu vardır.
T4a:	Tümör tiroid ya da krikoid kıkırdağı ve/veya larinksin ötesindeki dokuları (örneğin; trakea, derin ekstrensek kasları, strap kaslar, tiroid ya da özofagusu içeren boynun yumuşak dokuları) invaze etmiştir.
<u>Hipofarinks</u>	
T1:	Tümör hipofarinksin bir alt yerindedir ve en büyük çapı 2 cm ya da altındadır.
T2:	Tümör hipofarinksin bir alt yerinden fazlasında ya da komşu bir yerdedir ya da ölçüleri 2-4 cm arasındadır, hemilarinks fiksasyonu yoktur.
T3:	Tümör en büyük çapı 4 cm üzerindedir ya da hemilarinks fiksasyonu vardır.
T4a:	Tümör tiroid/krikoid kıkırdağa, hyoid, tiroid, özofagus, yumuşak dokuların santral kısmını invaze etmiştir.
T4b:	Tümör prevertebral fasiayı, mediastinal yapıları invaze etmiş ya da karotisi çevrelemiştir.



Tablo 2.6: Tükürük Bezi Kanserleri Evrelemesi

**PRİMER TÜMÖR (T)**

- TX: Primer tümör değerlendirilemiyor.
- T0: Primer tümöre ait kanıt yok.
- T1: Tümörün en büyük boyutu 2 cm ya da daha azdır ve parenkim dışı uzanım yoktur.
- T2: Tümör en büyük boyutu 2 cm ile 4 cm arasındadır ve parenkim dışı uzanım yoktur.
- T3: Tümör 4 cm'den büyük ve/veya parenkim dışı uzanım vardır.
- T4a: Tümör cildi, mandibulayı, kulak kanalını ve/veya fasial siniri invaze etmiştir.
- T4b: Tümör kafa tabanı ve/veya pterigoid plateleri invaze etmiş ve/veya karotisi çevrelemiştir.

Not: Parenkim dışı uzanım yumuşak doku invazyonunun klinik ya da makroskopik olarak gösterilmesidir. Sadece mikroskopik uzanımın gösterilmesi evreleme amaçları için yeterli değil.

**BÖLGESEL LENF NODLARI (N)\***

- NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.
- N0: Bölgesel lenf nod metastazı yok.
- N1: Tek taraflı tek lenf nodunda metastaz, en büyük çapı 3 cm veya altındadır.
- N2a: Tek taraflı tek lenf nodunda metastaz, en büyük çapı 3-6 cm arasındadır.
- N2b: Tek taraflı birden çok lenf nodunda metastaz, hiçbiri 6 cm'in üzerinde değil.
- N2c: Bilateral metastaz ya da karşı taraf lenf nodlarında metastaz, hiçbiri 6 cm üzerinde değil.
- N3: Bir lenf nodunda 6 cm'den büyük metastaz olması.

**UZAK METASTAZ (M)\***

- MX: Uzak metastaz değerlendirilemiyor.
- M0: Uzak metastaz yok.
- M1: Uzak metastaz var.

\*: Nazal kavite ve paranasal sinüs, orafarenks, dudak ve oral kavite, larenks ve hipofarenks, tükürük bezi kanserlerinin bölgesel lenf nodu ve uzak metastaz evrelemesi.

Tablo 2.7: Evre Gruplamaları:

---

Nazal Kavite ve Paranasal Sinüs, Orofarinks, Dudak ve Oral Kavite, Larinks, Hipofarinks, Tükürük Bezi Kanseri

---

Evre 0	TisN0M0
Evre I	T1N0M0
Evre II	T2N0M0
Evre III	T3N0M0
	T1-3N1M0
Evre IVA	T4aN0M0
	T4aN1M0
	T1-3N2M0
	T4aN2M0
Evre IVB	T4b herhangi bir NM0
	Herhangi bir T N3M0
Evre IVC	Herhangi bir T Herangi bir N M1

---

Nazofarinks Kanseri

---

Evre 0	TisN0M0
Evre I	T1N0M0
Evre II	T1N0M0
	T2N0-1M0
Evre III	T1-2N2M0
	T3N0-2M0
Evre IVA	T4N0-2M0
Evre IVB	Herhangi bir T N3M0
Evre IVC	Herhangi bir T Herangi bir NM1

## 2.7. Prognostik Faktörler

Prognostik faktörler, tümör boyutu, cerrahi marjin durumu, grade, perinöral invazyon ve vasküler invazyon gibi primer tümörle ilişkili faktörler, pozitif lenf nodu sayısı, ektrakapsüler invazyon, nod lokalizasyonu, nod büyüklüğü gibi servikal lenf nodları ile ilişkili faktörler, yaş, cinsiyet, ırk, alkol ve sigara maruziyeti, komorbidite, beslenme durumu ve anemi varlığı ve moleküler prognostik faktörler ( deoksiribonükleik asit (DNA) içeriği, p53, anjiogenezisile ilişkili markerlar, cyclin D1, epidermal growth faktörü reseptör ve transforming growth faktör- $\alpha$  ) gibi demografik parametrelerdir (46).

Lokal rekürrenslerle ilişkili faktörler; geniş cerrahi rezeksiyon, eksternal RT total doz, tedavi zamanı, doz fraksiyonizasyonu, primer tümör yatağına brakiterapi boostunun kullanımı ile ilişkili faktörlerdir (46).

## 2.8. Tedavi

### 2.8.1. Cerrahi

Tümörün cerrahi rezeksiyonu sağlam cerrahi sınırlar sağlanacak kadar geniş, olabildiğince az fonksiyonel ve kozmetik defekt oluşturacak kadar sınırlı olmalıdır. Ancak fonksiyonel, özellikle de kozmetik defekt oluşturma çekincesi ile onkolojik prensiplerden ödün verilmesi söz konusu değildir. Negatif cerrahi sınırlarla rezeksiyonun prognoza olumlu katkısı vardır. Fonksiyonel ve kozmetik sorun oluşturacak geniş yumuşak doku, epitel ve kemik defektlerinin onarımı rekonstrüktif ve/veya rehabilitatif yöntemler ile sağlanabilmektedir (47).

Genel olarak, T1 ve T2 tümörlerde cerrahi rezeksiyon veya radyoterapi tek modalite olarak uygulanır. İki tedavi modalitesi arasındaki seçimi tümörün (lokalizasyon, histopatolojik özellikler) ve hastanın özellikleri (meslek, genel sağlık durumu, hastanın tercihi) belirler. T3 ve T4 tümörlerin tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi kombine olarak kullanılır. Cerrahinin uygulanamadığı olgularda yüksek doz radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulanabilir (47).

Baş-boyun kanserlerinin lenfatik metastaza olan eğilimleri ve lenfatik metastazın prognozu ve sağkalımı belirleyen en önemli faktörlerden biri olması

nedeniyle, BBK'ların büyük çoğunluğunda boynun da tedavisi endikedir. Bu tedavi seçeneklerinden biri de boyun diseksiyonlarıdır (BD) (47).

BD'ları amaca göre elektif BD ve terapötik BD olarak ikiye ayrılır. Elektif BD klinik ve radyolojik olarak lenfadenopati saptanmayan (N0) olgularda uygulanırken, terapötik BD lenfadenopati saptanan (N+) olgulara uygulanır (47).

BD'ları ayrıca yapılış şekline göre kapsamlı BD ve seçici BD olarak da iki grupta incelenir. Kapsamlı BD'larında I. bölgeden V. bölgeye dek tüm lenfatik bölgeler diseke edilir. Kapsamlı BD'larının tipleri:

**\*Radikal BD:** Sternoklaidomastoid kas, internal juguler ven ve aksesuar sinir çıkarılır.

**\*Modifiye Radikal BD:**

*Tip I Modifiye Radikal BD:* Aksesuar sinir korunur.

*Tip II Modifiye Radikal BD:* Aksesuar sinir ve internal juguler ven korunur.

**\*Fonksiyonel BD:** Sternoklaidomastoid kas, internal juguler ven ve aksesuar sinir korunur.

**\*Seçici BD:** Sadece primer tümörün bulunduğu organın lenfatik metastaz olasılığı olan lenfatik bölgelerinin çıkarıldığı girişimlerdir. Bunların alt grupları;

*Supraomohyoid BD:* Level I, II ve III'deki lenf nodları çıkarılır. Oral kavite kanserlerinde uygulanır.

*Lateral BD:* Level II, III ve IV'deki lenf nodları çıkarılır. Larinks, orofarinks ve hipofarinks kanserlerinde uygulanır.

*Anterolateral BD:* Level II, III, IV ve VI'deki lenf nodları çıkarılır. Subglottik larinks ve hipofarinks kanserlerinde uygulanır.

*Posterolateral BD:* Level II, III, IV ve V'deki lenf nodları çıkarılır. Posterior skalp ve boyun cildi kanserlerinde uygulanır.

*Santral BD:* Level VI'deki lenf nodları çıkarılır. Subglottik larinks ve tiroid kanserlerinde uygulanır (47).

N2-3 boyunlarda radikal BD kullanılır (48). N1 boyunlarda da lenf nodu 3 cm'i geçtiğinden yumuşak dokuya tümör yayılmış olması nedeniyle genellikle diseksiyon tipi olarak modifiye radikal BD tercih edilmektedir ve modifiye radikal

BD yapılan boyunlarda boyun rekürrensleri de N1'lerde N2-3'lere göre daha düşüktür (49). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarla N1 boyunlarda da selektif BD yapılması fikri kabul görmeye başlamıştır (50-52).

USG, BT, MRG'deki malignite kriterlerine bakılarak şüpheli lenf nodu bulunan hastaların N0 boyunları tedavi edilmelidir. Tümör biyopsilerinden yapılan moleküler incelemeler, sentinal lenf nodu biyopsisi, lenf nodundan İİAB (klinik ya da USG eşliğinde) diseksiyon kararını kolaylaştırması açısından önemlidir (53,54).

Planlı boyun diseksiyonlarında metastazların, genellikle primer tümörün ilk istasyonuna uyan lenf nodlarına olduğunun saptanması ile birçok araştırmacı boyunda tam yanıt alınamayan hastalarda selektif BD cerrahi tercihleri arasına almasıyla sonuçlanmış ve radikal bir diseksiyondan çok yaşam kalitesini de göz önüne alarak selektif BD yapılması fikri de önem kazanmaya başlamıştır (55-60).

#### Kurtarma Cerrahisi:

Radikal BD yapılan olgularda bile boyunda %20 oranında rekürrenslerle karşılaşılabilir (61). Rekürrens durumunda eğer mümkünse tekrar cerrahi uygulanması tercih edilen yöntemdir (62). Genç ve düşük T ve N evresindeki hastaların boyun nüksü ile daha önce diseke edilmemiş boyun nükslerinde kurtarma cerrahisi daha başarılıdır. Daha önce diseke edilen boyunlarda kurtarma cerrahisi uygulanması durumunda %30'luk bir başarı elde edilmektedir. O nedenle uygun olgularda kurtarma cerrahisinin yapılması zorlanmalıdır (61,62).

#### **2.8.2. Radyoterapi**

Radyoterapi BBK'larının tedavisinde uzun yıllardır kullanılan önemli bir lokal ve bölgesel tedavi yöntemidir. RT ve cerrahi birçok bölgede erken evrede eşit sonuçların elde edildiği bir tedavi yöntemi olurken, ileri evrede diğer yöntemlerle birlikte kombine olarak kullanılmaktadır (63).

Definitif RT'nin dışında cerrahi ile kombine olarak verilen RT preoperatif veya postoperatif olarak kullanılabilir. RTOG 73-03 çalışmasında bu iki şema karşılaştırılmış ve postoperatif RT'nin daha iyi bir seçenek olduğu gösterilmiştir (64). Yüksek postoperatif dozlar düşük preoperatif dozlardan daha etkilidir. Son

20 yılda postoperatif RT daha fazla uygulanmıştır, çünkü operasyon RT'den önce yapıldığında daha az morbiditeye neden olur (65).

Postoperatif RT (60-70 Gy, 6-7 hafta) lokorejyonel rekürrens olabileceği tahmin edilen patolojik özellikli tümörler için lokorejyonel rekürrens oranını %50'den %15'e düşürür (64). Postoperatif RT endikasyonları; büyük primer tümör (T4 tümör), cerrahi sınır pozitifliği veya yakınlığı (<5 mm), 3 cm üstünde lenf nod invazyonu veya multipl lenf nodu invazyonu, ekstrakapsüler yayılım, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, kartilaj, kemik ve derin yumuşak doku invazyonu ve cerrahın emin olmadığı durumlarda postoperatif RT uygulanmalıdır. Postoperatif RT lokorejyonel hastalık riskini azaltır, fakat uzak metastaz riskini azaltmaz (8).

RTOG 90-03 çalışmasında, lokal ileri BBK'lı hastalarda 4 farklı fraksiyonasyon RT şeması denenmiştir (66). Bunlar:

Standart fraksiyonizasyon: 2 Gy/ fraksiyon/gün, 5 gün/hafta, 70 Gy/35 fraksiyon/7 hafta

- Hiperfraksiyonizasyon: 1.2 Gy/fraksiyon/günde 2 defa, 5 gün/hafta, 81.6 Gy/ 68 fraksiyon/7 hafta
- Hızlandırılmış fraksiyonizasyon: 1.6 Gy/fraksiyon/günde 2 defa, 5 gün/hafta, 67.2 Gy/42 fraksiyon/6 hafta
- Eş zamanlı boostla hızlandırılmış fraksiyonizasyon: 1.8 Gy/fraksiyon/gün, 5 gün/hafta son 12 gün boost alanına 1,5 Gy/fraksiyon/gün ek doz verilmiş ve tedavi ile birlikte gitmiştir. 72 Gy/42 fraksiyon/6 hafta

Bireysel çalışmalar ve metaanalizler hızlandırılmış rejimlerin lokal kontrolde %7-10 düzelme sağladığı ancak tüm sağkalımda ise yararının gösterilemediğini belirtmişlerdir. Hiperfraksiyone rejimde ise 5 yıllık genel sağkalımda %8 ve akut yan etkilerde de artış bildirilmiştir (67).

*Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT):*

IMRT'nin tedavi planı konvansiyonel veya 3 boyutlu konformal RT'den karışık ve farklıdır. Konvansiyonel RT göreceli olarak uniform radyasyon ışınlarını kullanır (tipik olarak 2 ve 4 ışın demeti), IMRT ise 50 cGy'in 4 ışın

demetini kullanmak yerine her 4 cGy'in 50 ışın demetini kullanır. Her ışın demeti multipl segmentlere bölünür (8).

Randomize birçok çalışmada erken nazofarinks kanserli hastalarda IMRT kullanımı ile tükürük fonksiyonunda düzelme ve geç kserostomide azalma olduğu gösterilmiştir (8). Göz, optik sinir, spinal kord, beyin sapı veya optik kiazmaya yakın BBK'lerinin tedavisinde IMRT idealdir (8). Postoperatif ayarlamalarda marjinal başarısızlıklar önemlidir. Postoperatif uygun hedef volumu tanımlaması zordur. RTOG-0234 grubunun bildirdiğine göre IMRT'nin postoperatif RT'sinde 3 boyutlu konformal RT'ye göre yüksek riskli hastalarda artmış akut yan etkisi vardır (68). Bu artmış yan etkiler sıcak noktalar veya normal yapıların tolerans dozlarının üstünde doz almasıdır (8).

*Brakiterapi:*

Brakiterapi dudak, oral kavite, ağız tabanı ve yanak mukozasının küçük tümörleri için ve eksternal RT (EBRT)'den sonra primer tümöre boost olarak kullanılabilir (67).

*Re-irradiasyon:*

Potansiyel olarak küratif tekrar RT, önceki RT'den sonra unrezektabl lokal rekürrensli veya yakın unrezektabl ikinci primer tümörlü hastalara verilebilir. Hastalısız süre en az 2 yıl ve kitle mümkün olduğunca küçük olmalıdır (67).

*Stereotaktik ışınlamalar:*

Özel bazı lineer hızlandırıcılar ya da cyberknife kullanılarak bölünmüş dozlarda stereotaktik RT uygulamaları kullanılmaya başlanmıştır. Bu uygulamalar reirradiasyonlarda, nazofarinks ve maxiller kanserlerine ek doz verilmesinde kullanım alanına girmeye başlamıştır (63).

### **2.8.3. Kemoradyoterapi**

KT'nin RT ile birlikte kullanımı neoadjuvan (indüksiyon), eş zamanlı veya adjuvan olabilir.

*Neoadjuvan KT:*

KT tümörde küçülme sağlayarak hedef tümör dokusunu azaltıp, oksijenlenmeyi artırarak RT etkinliğini artırabilir. KT'ye yanıt RT yanıtı için iyi bir öngörü olabilir. Ayrıca KT'nin RT öncesinde kullanımı, daha etkin ve yüksek

doz şemalarının daha az yan etki ile kullanımına izin verebilir. Aynı nedenle uzak metastaz riskini azaltabilir. Ancak özellikle neoadjuvan KT'ye yanıt alınmaması durumunda, tedavinin gecikmesi, akselere repopülasyon ile tümör yükünün artması, geride KT'ye dirençli klonların kalması gibi dezavantajlarını unutmamak gerekir (69).

*Eş zamanlı kemoradyoterapi:*

KT'nin RT ile eş zamanlı verilmesi toplam tedavi süresini uzatmaz, ışın duyarlaştırıcı etki ile yerel-bölgesel kontrol oranları artabilir. KT doz ve yoğunluğunda eş zamanlı kullanımda azaltma gerekmesine rağmen klinik çalışmalarda sağkalımı arttırabilme özelliği vardır. Ancak eş zamanlı kullanımda toksisite arttığından, tolere edilebilecek kombinasyonlar önerilmelidir (69).

*Adjuvan kemoterapi:*

KT'nin tümörün RT ile küçülmesi sonrası verilmesi ile daha iyi ilaç dağılımı sağlanabilir. Mikrometastazlar için daha etkin doz ve yoğunlukta verilebilir. Ancak aynı zamanda RT'ye bağlı gelişecek fibrozis ve vasküler hasar nedeniyle dolaşım ve etkinlikte azalma, geride dirençli kolonların kalması, tedavi toleransının düşmesi gibi nedenlerde adjuvan KT'nin dezavantajları olarak karşımıza çıkmaktadır (69).

Günümüzde lokal ileri BBK'larında sıklıkla uygulanan şema, intergroup çalışmasındaki sisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>, 1. , 22. ve 43. günlerde şeklindedir (70). Hiperfraksiyone tedavilerle de güvenle uygulanabilecek günlük 6 mg/m<sup>2</sup> sisplatin uygulamaları bildirilmektedir (71). Ancak bu dozların ve serviks kanserlerinde uzun zamandır güvenle kullanılan 40 mg/ m<sup>2</sup> haftalık uygulamaların BBK'da sınırlı toksisite ve sağkalım avantajlarını incelemek için mevcut şemalarla karşılaştırılması çalışmalarına gereksinim vardır (72).

RTOG 91-11 çalışması ile yerel ileri evre larinks kanserinde, indüksiyon KT'si (sisplatin, Fluorourasil) eş zamanlı (sisplatin) KRT ve tek başına RT üç ayrı kol olarak karşılaştırılmıştır. 5 yıllık sağ kalım farkı gözlenmemiş, larinks koruma oranları sırasıyla %71, %84 ve %66 olarak saptanmıştır. Erken dönem ciddi yan etkiler indüksiyon KT'si grubunda anlamlı oranda artarken (%31, %21, %5, p<0,0001), geç dönem ciddi yan etki farkı izlenmemiştir (%9, %8, %10) (73). Bu



çalışma sonuçlarına göre bugün RT ile eş zamanlı sisplatin organ koruma amaçlı önerilmekle birlikte, GORTEC 2000-2001 çalışmasında larinks ve hipofarinks kanserlerinde dosetaksel-sisplatin-fluorourasil (TPF) ve sisplatin-fluorourasil (PF) indüksiyon KT'leri karşılaştırılmış ve TPF ile daha yüksek oranda larinks koruması sağlanmıştır (%63.2, %41.4, p=0,036) (66). Güncel olarak larinks korumada TPF'nin PF'ye üstünlüğü TAX 324 subgrup analizinde de (larinjektomi gerekliliği: %22/%42 p=0.030) gösterilmiştir (74).

RTOG ve EORTC'nin 2004 yılında yayınlanan randomize çalışmalarında (RTOG 95-01, EORTC 22931 çalışması) lokal ileri evre BBK'lerinde cerrahi sonrası yüksek riskli hasta gruplarında adjuvan KRT'nin lokoregional kontrol ve hastaliksız sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığı gösterilmiştir (74). RTOG 95-01 çalışmasında 2 yıllık lokoregional kontrol yalnız RT ile tedavi edilenlere göre adjuvan KRT ile tedavi edilenlerde belirgin artmıştır (% 72'ye karşı %82 p=0,01) ancak genel sağkalım etkilenmemiştir (75). EORTC 22931 çalışmasında da KRT alan hasta gruplarında, RT alan hasta gruplarına göre lokoregional kontrolde (%31'e karşı %18 p=0,007), hastaliksız sağkalımda (%36'ya karşı %47 p=0,04) ve genel sağkalımda (%40 karşı %53, p=0,02) düzelme gösterilmiştir (76).

Güncel faz III çalışmalar göstermiştir ki PF indüksiyon KT'sine dosetaksel eklenmesi tek başına PF'den daha az toksisite ile beraber tüm sağkalımda belirgin düzelmeye yol açtığı bulunmuştur ve EORTC 24976 çalışmasında da TPF veya PF'den oluşan 4 kür indüksiyon KT'yi takip eden RT alan 358 hasta tedavi edilmiştir. Tüm sağkalım PF alan hastalarda 14,5 aydan TPF alan hastalarda ise 18,5 aya yükselmiştir (HR, 0.73; p=0,02) (77).

#### *Eş zamanlı Cetuximabla birlikte RT:*

Cetuximab BBK'da salgılanan epidermal büyüme faktörü (EGFR)'ne karşı olan bir human monoklonal antikordur. Cetuximab eşliğinde KRT'nin, konvansiyonel RT'ye göre lokal kontrolde ve genel sağkalımda düzelme olduğu gösterilmiştir. Cetuximabın mukoziti arttırmadığı ancak şiddetli akneiform lezyonlara neden olduğu gösterilmiştir (67).

*RT ve hipoksik sensitizerler:*

Hipoksik hücre duyarlılaştırıcıları, dokularda radyasyonun indüklediği DNA hasarını fikse ederek oksijenin etkilerini taklit ederek hücre ölümünü arttırmaya çalışır. Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA) 5-85 çalışmasında nimorazole ile EBRT kombine edilmiştir ve bu yalnız EBRT'ye kıyasla lokal kontrolde düzelme sağlamıştır (67).

#### **2.8.4 Kemoterapi**

İndüksiyon KT'sine alınan yanıt farklı baş boyun bölgelerinde eşit değildir. İndüksiyon KT ile larenks kanserlerinde yanıt oranlarının orafarenks kanserlerine göre daha iyi olduğunu bildiren yayınlar olmasına karşın, çalışma düzeni ve vaka sayısı bu konuda bir fikir oluşturmakta yetersizdir. Yine HPV pozitif BBK'lerinde KT yanıtı daha iyidir (78,79). Çalışmalar göstermiştir ki indüksiyon KT'sine yanıtı lokal ileri BBK'larda radikal KRT ile sağkalım oranları indüksiyon terapisine yanıtızsız lokal ileri BBK'lara göre iyidir (79).

İndüksiyon KT'si ile ilgili bir diğer konuda indüksiyon KT'sinin kaç kür verileceğidir. Yapılan çalışmalarda kür sayısı 1-3 arasında değişmektedir (78,80).

Yapılan çalışmalarda, indüksiyon KT'sine yanıt veren hastalar ile yanıt vermeyen ve sonrasında erken dönemde başlanan KRT ve/veya cerrahi ile eşit sağkalımlar elde edilebileceği gösterilmiştir (81). Larinks kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada, 5-FU ve sisplatin ile iki kür indüksiyon KT'sine yanıt veren hastalarda KT tamamlanmış ve radikal RT verilmiştir. İndüksiyon KT'sine yanıt vermeyen hastalarda ise indüksiyon KT'si erken sonlandırılarak larenjektomi yapılmış ve postoperatif RT verilmiştir. İki grup arasında genel sağkalım farklı bulunmamış ve hastaların %64'ünde larinks korunmuştur (82).

Lokal ileri BBK'ler ile ilgili etkili indüksiyon rejimleri geliştirilmiştir. Bunlardan 5-FU, sisplatin ve taksan grubundan bir ajanı içeren kombinasyon KT'si ile yanıt oranı %90'lara, tam yanıt oranı ise %50'lere yaklaşmıştır (83).

### 2.8.5 Rekürren veya Metastatik Hastalıkta Tedavi

Rezektabl rekürrens veya persistant lokorejyonel hastalık için cerrahi önerilir. Eğer rekürrens unrezektabl ise ve öncesinde RT almadıysa, KRT önerilir. Küratif amaçlı radyasyon veya cerrahiye cevap vermeyen rekürrensliler için tedavi yaklaşımı metastatik hastalardaki tedavi ile aynıdır (84).

Rekürrens veya metastatik BBK'larda en aktif sitokinler taksanlardır. Randomize bir çalışmada rekürrens hastalarda sisplatin/5-FU ile paklitaksel/sisplatin kombinasyonu kıyaslandı (8). ECOG performans statusu 0-1 olan rekürrens hastalıklı 194 hasta randomize edildi. Her iki kolda etkin sonuçlar benzerdi. Kol I ve II için ortalama sağkalım oranı 8 ve 9 aydı. Bu çalışmaya göre paklitaksel/sisplatinin daha az toksik ve kullanışlı ve geleneksel 5-FU ile rejime alternatif olarak güvenli ve efektif olduğu sunulmuştur (8).

Rekürrens veya metastatik BBK'lı hastalarda monoklonal antikor setuksimab, tirozin kinaz inhibitörü erlotinib (tarceva) ve gefinitib (irressa)'in tek ajan yanıt oranları %5-15 olduğu halde bunların KT ile birlikte kombine kullanımında özellikle setuksimabın çok umut verici olduğu tespit edilmiştir. Metastatik ve rekürrens BBK'lı 442 hastaya yapılan faz III randomize (EXTREME) çalışmasında yalnız platinium tabanlı KT ile setuksimabla birlikte kombinasyon kıyaslandığında ortalama sağkalım 7.4 aya karşılık 10.1 ay, 1 yıllık sağkalım oranı ise %31'e karşılık %39 (p=0.036) bulunmuştur (85).

Lokal nükslü nazofarenks kanserli hastalarda sterotaktik RT ya da brakiterapi kullanılabilir, ancak komplikasyon oranını azaltmak için daha çok küçük lokal nükslerde tercih edilir (86).

İzole bölgesel nodal başarısız hastalarda radikal boyun disseksiyonu tavsiye edilir. Kurtarma cerrahisi 5 yıllık tümör kontrol oranı boyunda %60'lık bir orana ve 5 yıllık istatistiksel sağkalımda %38 orana ulaşır (87).

Palyatif amaçlı RT verilen rekürrens BBK'lı hastalarda doz 10 fraksiyonda toplam 30 Gy'dir. Bu doz yapılan bir çalışmaya göre %60'lık bir palyasyon sağlamıştır (88).

### 2.8.6. Radyoterapi tekniği

Tedavi planmasında, BT planlama sisteminin kullanıldığı planlama sistemi önerilmektedir. İdeal olarak hedef volumlerin daha iyi tanımlanması için BT kesitleri 3 mm kalınlığında olmalıdır. MR ve BT kesitlerinin füzyonu sinonazal, orofarengeal veya kafa tabanını invaze eden tümörlerde tümör volumlerini ve kritik normal dokuları tanımlamaya yardım edebilir. Hasta sırt üstü yatırılır ve termoplastik baş-boyun maskesi ya da eşdeğer aletlerle immobilize edilir. Baş hiperekstansiyonda olmalıdır. Omuzlar aşağıya doğru çekilmelidir. Dil, ağız tabanı, alt dudak tümörlerinde üst dişleri, üst dudadığı, sert damağı alan dışında tutmak ve dil stabilizasyonu için dil basacağı kullanılmalıdır (67).

International Commission on Radiation Units Report 62'ye (ICRU 62) göre belirlenen tedavi volumleri:

**Gross tümör volumü (GTV):** Klinik ve/veya radyolojik görünür hastalık ve BT'de 1 cm'den büyük lenf nodlarını veya PET/CT'de tutulu lenf nodlarını içerir.

**Klinik tümör volumü (CTV)** mikroskopik hastalığı içermelidir.

Orofarenks tümörlerinde CTV1= primer tümöre 0.5-2 cm marjin ve nodal GTV'ye 3-5 mm marjin verilir. CTV2= Elektif boyundur.

Oral kavite, hipofarinks ve larinks tümöründe CTV1= primer tümöre ve nodlara 0.5-2 cm marjin verilir. CTV2= Elektif boyundur.

Nazofarinks tümörü için CTV70= GTV+5mm (primer tümör ve tutulmuş lenf noduna). CTV63=Kritik yapılarla yakın tutulmuş lenf nodları içerir. CTV59.4= Tüm nazofarinks, sfenoid sinüs, kavernöz sinüs, kafa tabanı, nazal kavitenin ½ posterioru (yaklaşık 2cm), maksiler sinüsün 1/3 posterioru, posterior etmoid sinüsleri, pterygoid fossa, orta tonsiller fossa düzeyine kadar lateral ve posterior farinks duvarları, retrofaringeal nodlar, level V ve supraklavikular nodları da içeren bilateral servikal nodları içerir. CTV54= Klinisyen tarafından olgu başına karar verilen düşük riskli nodal bölgelerdir.

Nazal kavite ve paranazal sinüs kanserlerinde; CTV1 için primer tümöre ve/veya nodlara 1 cm marjin verilir. CTV2: Yüksek riskli bölgelerdir. CTV3: Elektif boyundur. Tükruk bezi tümörü için CTV: Tümör yatağı ya da tümör

yatağı+parotis tümörü için level I-II-III, periparotid, intraparotid lenfatikler+derin lob yerleşimli ise retrofaringeal lenf nodları+submandibular/sublingual tükürük bezleri için level I-II-III lenfatikleri içerir (45).

**Planlanan target volum (PTV)** organ hareketi ve setup hatalarının CTV'ye eklenmesiyle (CTV'ye 0.5-1 cm) elde edilir. (45).

Tablo 2.8: Baş ve boyun squamoz hücreli kanserli hastalarının boyun tedavisi için tavsiye edilen prensipler (AJCC 1997) (89)

Primer tümörün lokalizasyonu	Tedavi edilen uygun nod levelleri	
	Evre N0-N1	Evre N2b
Oral kavite	I, II, III (+IV anterior dil tümörleri için)	I, II, III, IV ve V*
Orofarinks	II**, III ve IV (+ posterior faringeal duvar tümörleri için retrofaringeal nodlar)	I, II, III, IV, V ve retrofaringeal nodlar
Hipofarinks	II**, III ve IV (+ VI özofageal genişleme için)	I, II, III, IV, V ve retrofaringeal nodlar (+VI özofageal genişleme için)
Larinks***	II**, III ve IV (+VI transglottik ve subglottik tümörler için)	(I), II, III, IV ve V (+VI transglottik ve subglottik tümörler için)
Nazofarinks	II, III, IV, V ve retrofaringeal nodlar	II, III, IV, V ve retrofaringeal nodlar

\*Eğer sadece level I-III invaze olmuşsa ihmal edilebilir.

\*\*N0 hastalar için level IIB içindeki nodlar ihmal edilebilir.

\*\*\* T1 glottik kanser hariç tutuldu.

Genellikle kullanılan enerji 6 megavolt (MV) enerjidir. Planlamada iki lateral ve bir ön supraklavikular alan tekniği kullanılabilceği gibi beş alan tekniği de kullanılabilir (Gantry açıları 80°, 150°, 180°, 210° ve 280°'dir). Eğer verilen doz spinal kord toleransını aşarsa spinal korda yakın posterior nodların tedavisinde 6- 9-12 milyon elektron volt (MeV) elektron enerjisi kullanılır (67).

Radyasyonun total doz seçimi primer tümöre, boyun nod büyüklüğüne, fraksiyonizasyonuna, klinik durumlara ve eş zamanlı KT kullanıp kullanılmadığına dayanır. Genelde primer tümör ve gross adenopati total 64-74 Gy (2 Gy/fraksiyon) doz gerektirir ve hiperfraksiyonizasyonda 81.6 Gy'e (1.2 Gy/fraksiyon) yükseltilebilir. Konvansiyonel fraksiyonizasyon kullanımında eksternal radyasyon dozu 75 Gy'i geçmesi (2 Gy/fraksiyon) kabul edilemez normal doku hasarı oranlarına yol açabilir (84).

Bunun tersine boyunda düşük ve orta riskli nodal istasyonlar 44-64 Gy elektif RT gerektirir ve bu tahmin edilen tümör yükü ve fraksiyon büyüklüğüne dayanır. Postoperatif RT evre ve cerrahi-patolojik bulgulara dayanarak önerilir. Ekstrakapsüler hastalık veya pozitif marjin gibi yüksek risk faktörler için yalnız başına yüksek doz radyasyon (60-66 Gy) veya KT ile beraber önerilir. Postoperatif RT'nin başlangıcı ve rezeksiyon arasında tercih edilen süre 6 hafta veya daha azdır (84).

## 2.9. Radyoterapi Yan Etkileri

BBK'da görülen akut yan etkiler; mukozit, dermatit, kserostomi, cilt eritemi, nazal kuruluk, tükürük azalması, ağız içinde pH, bikarbonat ve IgA azalması, tat değişikliği, otitis media, disfaji, kilo kaybı, laringeal ödem ve Lhermite sendromudur (45,90).

Cilt reaksiyonları RT uygulanan bölgede basit eritemden yaş desquamasyona kadar değişen reaksiyonlardır (45,90).

RT'ye giren alan genişse saatler içinde lenfopeni, 1 hafta içinde granülositopeni, 2. haftada trombositopeni, 3. haftada anemi oluşur.(45,90).

Geç yan etkiler ise; yumuşak doku fibrozisi, trismus, kserostomi, duyma kaybı, osteoradyonekroz, hipotiroidi, kronik keratit ve iritis, optik yol hasarı, katarakt, ciltte hiperpigmentasyon ve telenjektazi, yutma problemleri, dental komplikasyonlar, kronik aspirasyon, aterosklerozis ve tromboembolik hastalık, faringokutanöz fistül, karotis rüptürü, larinks kartilaj nekrozu, özofajit, kranial sinir felci ve ikincil malignitelerdir (45,90).

Hastalarda malnutrisyonu önlemek için  $\geq 2000$  kalori/gün enerji gerekir. Oral beslenme ürünleri ve/veya beslenme sondaları kullanılabilir (45,90).

Amifostin kserostomi ve mukoziti azaltabilir ancak bulantı ve hipotansiyon gibi önemli yan etkileri vardır (45,90).

Tablo 2.9: Konvansiyonel fraksiyonlarda uygulanan RT'de kritik organlar için doz/volum limitasyonları (91)

Organ	Organ Volumü	Doz(Gy) veya Doz/volum parametreleri	Yan etki	Yan etki %
Beyin	Tüm organ	Dmax* <60	Semptomatik nekroz	<3
Beyin Sapı	Tüm organ	Dmax<54	Kalıcı kranial nöropati veya nekrozis	<5
Optik sinir/kiazma	Tüm organ	Dmax<55	Optik nöropati	<3
Spinal kord	Parsiyel organ	Dmax=50	Myelopati	
Kohlea	Tüm organ	Ortalama doz $\leq 45$	Duyusal nöral duyma kaybı	0.2
Parotis	Bilateral tüm parotis bezleri Unilateral tüm parotis bezleri Bilateral tüm parotis bezleri	Ortama doz <25 Ortalama doz <20 Ortalama doz <39	Uzun dönem parotis tükürük bezi fonksiyonu pre-RT seviyesinin %25'in altına düşer.	<20 <20 <50
Farinks	Faringeal konstriktörler	Ortalama doz<50	Semptomatik disfaji ve aspirasyon	<20
Larinks	Tüm organ	Dmax<66	Vokal disfonksiyon	<20
Özofagus	Tüm organ	Ortalama doz<34	Grade $\geq 3$ akut özofajit	5-20
Brakial pleksus	-	Dmax <66 Gy	Nöropati	
Retina	-	Ortalama doz <45 Gy	Körlük	
Mandibula, temporomandibular eklem	-	Dmax <70 Gy	Eklem disfonksiyonu	

\*Dmax: Organın aldığı maksimum doz

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 2007-Eylül 2010 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine başvuran ve BBK tanısı ile izlenmekte olan 85 hastaya ait demografik, klinik ve histopatolojik veriler hasta dosya ve hastane kayıtları incelenerek elde edildi. Bu hastalardan iki tanesi non-Hodgkin lenfoma ve bir tanesi cilt tümörü histopatolojisine sahip olduğu için çalışmaya dahil edilmedi. Son üç ay içinde kontrole gelmemiş hastalar için İl Nüfus Müdürlüğünden izin alınarak kimlik sorgulama sisteminden hastaların yaşayıp yaşamadıkları öğrenilerek kaydedildi.

Değerlendirmeye alınan parametreler; hastanın cinsiyeti, yaşı, sigara-alkol kullanımı, tümör yerleşim yeri, hastanın Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skora göre performans durumu, histopatolojik sonuçları (grade, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, ektrakapsüler yayılım), komorbidite varlığı, aile öyküsü, hastanın tedavi başlangıcındaki lökosit (WBC), hemoglobin (Hb), trombosit (PLT), laktat dehidrogenaz (LDH), D-dimer, C-reaktif protein (CRP), karsinoembriyjenik antijen (CEA) değerleri, hastalığın 2002 International Union Against Cancer/ Amerikan Joint Committee On Cancer (UICC/AJCC) TNM sınıflamasına göre evresi, tedavi modaliteleri, sağ kalım süreleri, metastaz ve nüks gelişimidir.

RT'nin birinci gününden itibaren ilk 90 gün içinde görülen yan etkiler erken yan etki, 90 günden sonraki dönemdeki yan etkiler geç yan etki olarak tanımlandı. RT'ye bağlı erken ve geç yan etkiler Radiation Therapy Oncology Group / European Organisation for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) kriterlerine göre kaydedildi. Yan etki takibi RT tedavi süresince haftalık olarak yapıldı. Haftalık hemogram ve biyokimya değerleriyle izlendi. Yakınma durumunda hastaların haftalık değerlendirme sayısı artırıldı.

Kliniğimizde tedavi edilen hastalar, tedavi başlangıcı, ortası, bitimi, tedavi bitiminden 1 ve 6 ay sonrasında BBK'da yaşam kalite ölçeği olan European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Questionnaire module to be used in Quality of Life assessments in Head and Neck Cancer (EORTC QLQ-



H&N35) (şekil 3.1) Türkçe anket formlarıyla değerlendirilmiş olup her hastanın dosyasına formları eklenmiştir.

BBK ölçeği, EORTC QLQ-H&N35 BBK kanserli hastaların hayat kalitesini daha iyi değerlendirmek amacıyla European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ C-30)'e ek anket formu olarak geliştirilmiştir (92,93).

EORTC QLQ-H&N35 ölçeği onsekiz semptomun ölçeğini içermektedir. Bunlar; ağrı (31-34), yutma (35-38), duyuşsal problemler (43, 44), konuşma problemleri (46, 53, 54), sosyal ortamda yemek yeme sıkıntısı (49-52), sosyal ortamda ilişki kurma sıkıntısı (48, 55-58), cinsel isteksizlik (59, 60), diş (39), ağız açıklığı (40), ağız kuruluğu (41), tükürük yapışkanlığı (42), öksürme (45), kendini hasta hissetme (47), ağrı kesici ilaç kullanımı (61), ek besleyici madde alımı (62), beslenme tüpü kullanımı (63), kilo kaybı (64), kilo alımı (65) soruları ile temsil edilmektedir (Tablo 3.1)

EORTC QLQ-H&N35 ölçeğinin skorlaması;

*Semptom skoru (SK) = {(ham skor (HS)-1) / aralık} x 100* formülü ile hesaplanır (94).

Örneğın ağrı semptomunun skorlanması (HNPA) hesaplanırken hastanın 31, 32, 33, 34. sorulardan aldığı toplam puan, toplam soru sayısına 4'e bölünerek HS hesaplanır. Cevaplara verilen en yüksek puan (4) ve en düşük puan (1) arasındaki fark (3) aralık değerini verir. Bu değerler ile;

*HNPA skoru = {(ham skor (HS)-1) / aralık} x 100* formülü ile hesaplanır.

Hastalar tarafından anket sorularına verilen cevapların skorlarından alabilecekleri toplam en düşük puan 0 en yüksek puan ise 100'dür (67).



### **EORTC QLO-H&N35**

Hastalar bazen aşağıdaki belirtilerin ya da problemlerin olduğunu bildirirler. Lütfen geçtiğimiz hafta zarfında belirti ya da problemleri ne ölçüde yaşadığınızı belirtin. Size uyan en iyi cevabın numarasını daire içine alarak cevaplayınız.

<b>Geçtiğimiz hafta zarfında:</b>	<b>Hiç</b>	<b>Biraz</b>	<b>Oldukça</b>	<b>Çok</b>
31. Ağzınızın içinde ağrı hissettiniz mi?	1	2	3	4
32. Çenenizde ağrı hissettiniz mi?	1	2	3	4
33. Ağzınızın içerisinde tahriş oldu mu?	1	2	3	4
34. Boğazınız ağrıdı mı?	1	2	3	4
35. Sıvıları yutmakta güçlük çektiğiniz oldu mu?	1	2	3	4
36. Yumuşak gıdaları yiyecekleri yutmakta güçlük çektiğiniz oldu mu?	1	2	3	4
37. Katı yiyecekleri yutmakta güçlük çektiğiniz oldu mu?	1	2	3	4
38. Birşeyi yutarken boğazına kaçtığı oldu mu?	1	2	3	4
39. Dişlerinize ilgili bir sorunuz oldu mu?	1	2	3	4
40. Ağzınızı geniş bir şekilde açmakta sorunlar yaşadınız mı?	1	2	3	4
41. Ağzınızda kuruma oldu mu?	1	2	3	4
42. Tükürüğünüz, yapış yapış oldu mu?	1	2	3	4
43. Koku alma duyunuzda bir sorun oldu mu?	1	2	3	4
44. Tat alma duyunuzda bir sorun oldu mu?	1	2	3	4
45. Hiç öksürdünüz mü?	1	2	3	4
46. Hiç sesiniz kısıldı mı?	1	2	3	4
47. Kemdinizi hasta hissettiniz mi?	1	2	3	4
48. Dış görünümünüz sizi rahatsız etti mi?	1	2	3	4

Lütfen bir sonraki sayfaya geçiniz

<b>Geçtiğimiz hafta zarfında:</b>	<b>Hiç</b>	<b>Biraz</b>	<b>Oldukça</b>	<b>Çok</b>
49. Yemekte güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
50. Ailenizin önünde yemekte güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
51. Başka kimselerin önünde yemekte güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
52. Yemeğinizi beğenmekte güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
53. Diğer kimselerle konuşmakta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
54. Telefonla konuşmakta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
55. Ailenizle sosyal ilişkiler kurmakta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
56. Arkadaşlarınızla sosyal ilişkiler kurmakta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
57. Sokağa çıkıp insanların arasına karışmakta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
58. Ailenize ve arkadaşlarınıza direkt temasta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
59. Cinsel ilişkiye ilginiz azaldı mı?	1	2	3	4
60. Cinsel ilişkiden aldığınız zevk azaldı mı?	1	2	3	4

<b>Geçtiğimiz hafta zarfında:</b>	<b>Hayır</b>	<b>Evet</b>
61. Ağrı kesici ilaç kullandınız mı?	1	2
62. Herhangibir ek besleyici madde/hap aldınız mı (vitaminler haricinde)?	1	2
63. Beslenme tüpü kullandınız mı?	1	2
64. Kilo verdiniz mi?	1	2
65. Kilo aldınız mı?	1	2

© Copyright 1994 EORTC Quality of Life Study Group, Version 1.0 Tüm hakları saklıdır.

### Şekil 3.1. EORTC QLQ-H&N35 Anketi

Tablo 3.1: Baş Boyun Kanser Ölçeği: QLQ-H&amp;N35

<b>Semptom ölçekleri</b>	<b>Ölçek</b>	<b>Soru sayısı</b>	<b>Aralık</b>	<b>QLQ-H&amp;N35 Soru no.</b>
Ağrı	HNPA	4	3	31-34
Yutma problemleri	HNSW	4	3	35-38
Duyusal problemler	HNSE	2	3	43,44
Konuşma problemleri	HNSP	3	3	46,53,54
Sosyal ortamda yeme sıkıntısı	HNSO	4	3	49-52
Sosyal ilişki kurma sıkıntısı	HNSC	5	3	48,55-58
Cinsel isteksizlik	HNSX	2	3	59,60
Diş problemleri	HNTE	1	3	39
Ağız açma problemi	HNOM	1	3	40
Ağız kuruluğu	HNDR	1	3	41
Tükürük yapışkanlığı	HNSS	1	3	42
Öksürme	HNCO	1	3	45
Kendini hasta hissetme	HNFI	1	3	47
Ağrı kesici ilaç kullanımı	HNPK	1	1	61
Ek besleyici madde alımı ihtiyacı	HNNU	1	1	62
Beslenme tüpü kullanma	HNFE	1	1	63
Kilo kaybı	HNWL	1	1	64
Kilo alımı	HNWG	1	1	65

Hastalar konvansiyonel fraksiyonasyon ile RT'ye alındıysa günde 1.8-2 Gy, haftada 5 fraksiyon şeklinde, hiperfraksiyon şeması ile alındıysa günde 2 kez 1.2 Gy haftada 10 fraksiyon şeklinde uygulanmıştır. KRT öncesi indüksiyon KT alan hastalarda RT'ye 3-4 hafta sonra başlandı. Simülasyon sırasında tüm hastalar sırtüstü pozisyonda yatırıldı. İmmobilizasyon için her hastaya özel hazırlanan termoplastik maskeler kullanıldı. RT, lineer hızlandırıcıda 6 MV veya 18 MV foton enerjisi ve gerektiğinde uygun elektron enerjisi (9, 12, 16 veya 20 Mev gibi) kullanılarak gerçekleştirildi. Kliniğimizde genellikle 54 Gy'e kadar 5 alan (Gantry açıları 80°, 150°, 180°, 210° ve 280°) ışınlanması yapılırken, boost tedavisi genellikle 2 karşılıklı paralel iki yan şeklinde uygulanmaktadır.

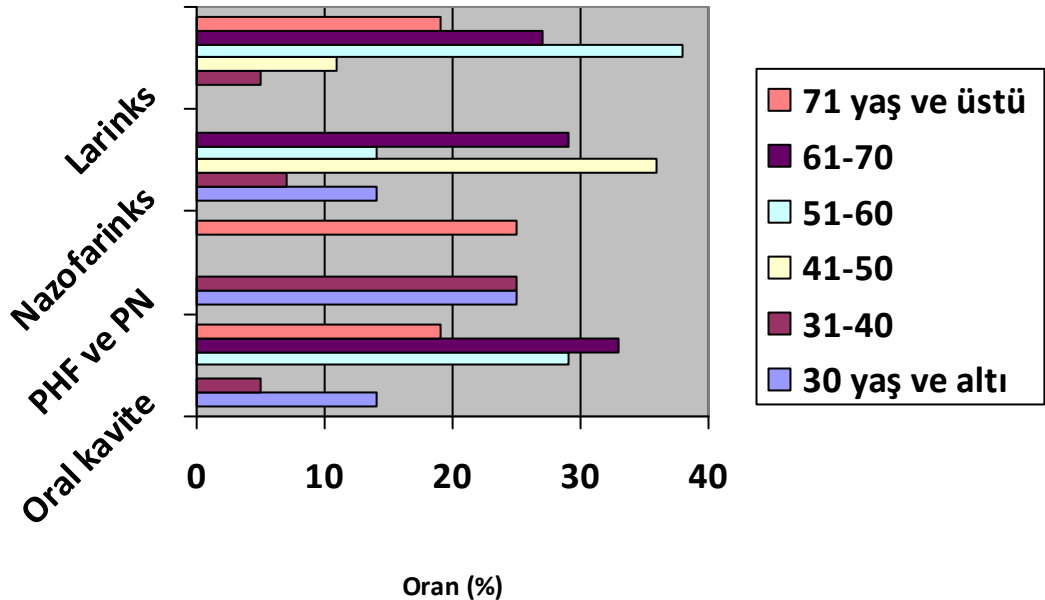
#### **Değerlendirme- İstatistiki Analiz:**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 14.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans, median) yanı sıra niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, grup içi karşılaştırılmalarında ise Wilcoxon işaret testi, ikiden çok grupta niceliksel verilerin karşılaştırılması için Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sağkalım analizi Kaplan Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamız Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Bölümün’de toplam 82 hasta üzerinde yapıldı.

Çalışmada 72’si erkek (%88) ve 10’u kadın (%12) olmak üzere toplam 82 hastaya ait veriler analiz edildi. Hastaların ortanca yaşı 57 (min-max: 20-80) idi. Erkeklerde ortanca yaş 58, kadınlarda ortanca yaş 44 olup cinsiyetler arasında yaş dağılımı yönünden istatistiksel olarak fark bulunmaktaydı (p=0,035). Lokalizasyona göre tanı yaşı değerlendirildiğinde; en genç hastalar nazofarenks ve parahipofarenks ve paranasal sinüs tümörlü hastalarda bulundu, ancak hastalarda yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,472). Verilere göre oral kavite tümörlü hastalarında ortanca yaş 62 (20-80), parahipofarenks ve paranasal sinüs tümörlü hastalarda ortanca yaş 44 (21-76), nazofarenks kanserli hastalarda ortanca yaş 46 (27-70) ve larenks kanserli hastalarda ortanca yaş 58 (38-80) idi. Lokalizasyonlarına göre yaş gruplarının dağılımı şekil 4.1’de görülmektedir.



\*PHF ve PN: Parahipofarinks ve paranasal sinüs tümörü

Şekil 4.1. Lokalizasyona göre yaş gruplarının dağılımı

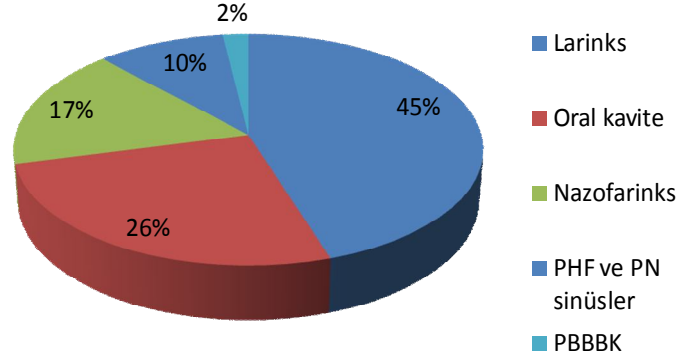
Ailede kanser hikayesi 15 (%18) hastada pozitif, sigara kullanımı 57 (%70) hastada, alkol kullanımı 13 (%16) hastada ve komorbidite 23 (%28) hastada bulunmaktaydı. Bunlardan 8 hastada (%10) koroner kalp hastalığı, 17 hastada (%21) hipertansiyon, 7 hastada (%9) diabetes mellitus , 3 hastada (%4) kronik obstrüktif akciğer hastalığı bulunmakta idi. Tanı anında en sık uzak metastaz yeri 3 hasta ile (%4) akciğer idi.

Sigara öyküsü olan toplam 56 hastanın 34'ünü (%60) larenks kanserli, 11'ini (%20) oral kavite kanserli, 9'unu (%16) nazofarinks kanserli, 2'sini (%4) parahipofarinks ve paranazal sinüs kanserli hastalar oluşturmakta idi. Bir (%2) hasta ise primeri bilinmeyen tümör grubunda idi. Sigara kullanımı ile larenks kanseri arasında diğer tümör lokalizasyonlarına göre anlamlı bir ilişki bulundu ( $p=0,001$ ).

Hastaların performans durumları tedavi başlangıç anında değerlendirildi. Performans durumu ECOG0 25 (%31) hasta, ECOG1 55 (%67) hasta ve ECOG2 ve 3 ise toplam 2 (%2) hasta olarak tespit edildi. Tanı anında lokalizasyona göre performans statusunda istatistiksel olarak fark izlenmemiştir ( $p=0,208$ ). Altmış (%75) hastada anemi ( $<12$  g/L), 30 (%60) hastada CRP ( $>5$  mg/L ) yüksekliği ve 72 (%89) hastada da kilo kaybı tespit edildi.

Hastalarda en sık 69 olguyla (%84) yassı hücreli karsinom görüldü. Otuzyediyedi hasta (%45) ile larenks kanseri ve 21 (%26) hasta ile oral kavite kanseri hastaların büyük kısmını oluşturmakta idi. Hastaların 14'ü (%17) nazofarenks, 8'i (%10) parahipofarenks ve paranazal sinüs tümörüne ve 2'si (%2) primeri bilinmeyen baş beyin kanserine sahipti. Şekil 4.2'de tümör lokalizasyon dağılımı görülmektedir.

## Lokalizasyon



\*

\*PHF ve PN sinüsler: Parahipofarinks ve paranasal sinüsler  
 \*PBBBK:Primeri bilinmeyen baş-boyun kanseri

Şekil 4.2. Tümör lokalizasyon dağılımı

Hastalardan 28 hasta (%34) erken evrede (Evre I-II), 51 hasta (%62) ise lokal ileri evrede (evre III-IVA-B), 3 (%4) hasta metastatik evrede teşhis edildi. Hastaların çoğunluğu Grade II (34 hastada %42) hastalar idi. Sadece biyopsi yapılan hastalarda patoloji raporlarında genellikle perinöral, lenfovasküler ve ekstrakapsüler invazyon belirtilmediği için perinöral, lenfovasküler ve ekstrakapsüler invazyonu belli olan hastalardan 17'sinde (%47) perinöral, 17'sinde (%47) lenfovasküler, 12'sinde (%32) ekstrakapsüler invazyon pozitifliği tespit edildi. Hastaların demografik özellikleri tablo 4.1'de görülmektedir.



Tablo 4.1. Baş-boyun kanserli hastaların demografik özellikleri

		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	72	88
	Kadın	10	12
<b>Aile öyküsü</b>	Var	15	18
<b>Sigara</b>	Var	57	70
<b>Alkol</b>	Var	13	16
<b>Komorbidite</b>	Var	23	28
<b>ECOG PS</b>	0	25	31
	1	55	67
	2	1	1
	3	1	1
<b>Histopatoloji</b>	Yassı hücreli karsinom	69	84
	Mukoepidermoid karsinom	4	5
	Malign epitelyal tümör	3	4
	Adenoid kistik karsinom	2	3
	Mezenkimal kondrosarkom	1	1
	Asinik hücreli karsinom	1	1
	Anaplastik menejiom	1	1
	Malign melanom	1	1
<b>Lokalizasyon</b>	Oral kavite	21	26
	PHF ve PN	8	10
	Nazofarinks	14	17
	Larenks	37	45
	Primeri bilinmeyen	2	2
<b>Grade</b>	I	24	29
	II	34	42
	III	24	29
<b>Evre</b>	I	7	9
	II	21	25
	III	22	27
	IV	32	39
<b>Perinöral invazyon</b>	+	17	47
<b>Lenfovasküler invazyon</b>	+	17	47
<b>Ekstrakapsüler invazyon</b>	+	12	32
<b>Tümör çapı</b>	Ortanca çap: 3(0.3-11cm)		
<b>Anemi</b>	Var	32	40

Perinöral ( $p=0,06$ ) ve lenfovasküler invazyon ( $p=0,215$ ) oranları ileri evre olgularda daha yüksek sıklıkta olmakla birlikte istatistiksel anlamlı değildi. Grade ( $p=0,331$ ) ve ECOG ( $p=0,773$ ) performans statusu evre ile paralel olarak artmakta idi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Primer tümörün ortanca çapı 3cm (0,3-11cm) olarak tespit edilmiştir. Ortanca tutulmuş lenf nodu sayısı ise 2 (1-11) idi. Lenf nodu seviyesi: 5 (%6) hastada level IA, 10 (%12) hastada level IB, 32 (%39) hastada level II, 21 (%26) hastada level III, 14 (%17) hastada level IV, 4 (%5) hastada level V ve 3 (%4) hastada level VI tutulmuştu. Lokalizasyona göre lenf nodu durumu level IB, III, IV ve V nazofarenkste, level II larenkste diğer lokalizasyon bölgelerine göre istatistiksel olarak anlamlı daha fazla tutulmuştu. Tablo 4.2’de lokalizasyona göre tutulmuş lenf nodu seviyeleri görülmektedir.

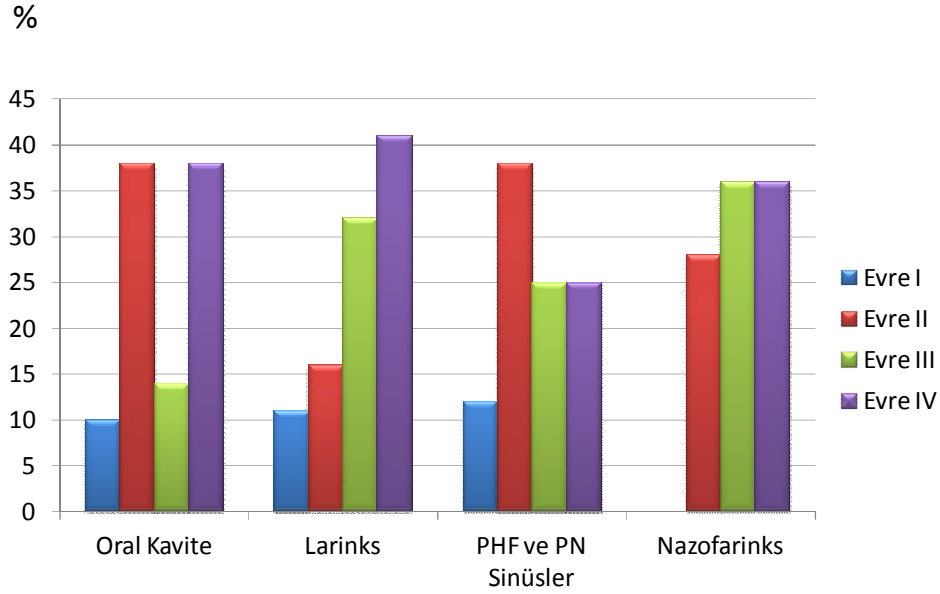
Tablo 4.2. Lokalizasyona göre tutulmuş lenf nodu seviyeleri.

Lenf nodu seviyesi	Oral kavite n (%)	PHF ve PN sinüs n (%)	Nazofarenks n (%)	Larenks n (%)	P	Toplam n (%)
Level IA	3 (60)	1 (20)	-	1 (20)	0,206	<b>5 (6)</b>
Level IB	4 (40)	-	5 (50)	1 (10)	0,007	<b>10 (12)</b>
Level II	5 (16)	2 (6)	11 (36)	13 (42)	0,007	<b>33 (40)</b>
Level III	3 (14)	4 (19)	8 (38)	6 (29)	0,005	<b>21 (26)</b>
Level IV	1 (7)	3 (21)	6 (43)	4 (29)	0,008	<b>14 (17)</b>
Level V	-	-	3 (75)	1 (25)	0,020	<b>4 (5)</b>
<b>Level VI</b>	-	-	<b>1 (33)</b>	<b>2 (67)</b>	<b>0,603</b>	<b>3 (4)</b>

\*PHF ve PN sinüs: Parahipofarinks ve paranazal sinüs

Erken evre hastaların 10'unu (%36) oral kavite kanserli, 4'ünü (%14) parahipofarinks ve paranazal sinüs kanserli, 4'ünü (%14) nazofarinks kanserli ve 10'unu (%36) larenks kanserli hastalar oluşturmakta idi. Lokal ileri evre kanserli hastaların 9 (%18) oral kavite kanserli, 4'ünü (%9) parahipofarinks ve paranazal sinüs kanserli, 9'unu (%18) nazofarinks kanserli, 27'sini (%55) larenks kanserli hastalar oluşturmakta idi. İleri evre hastaların ise 2'si (%67) oral kavite kanserli, 1'i de (%33) nazofarinks kanserli hastalar oluşturmakta idi. İki (%2) hastada ise primeri bilinmeyen baş boyun kanseri bulunmaktaydı. Lokalizasyona göre evre

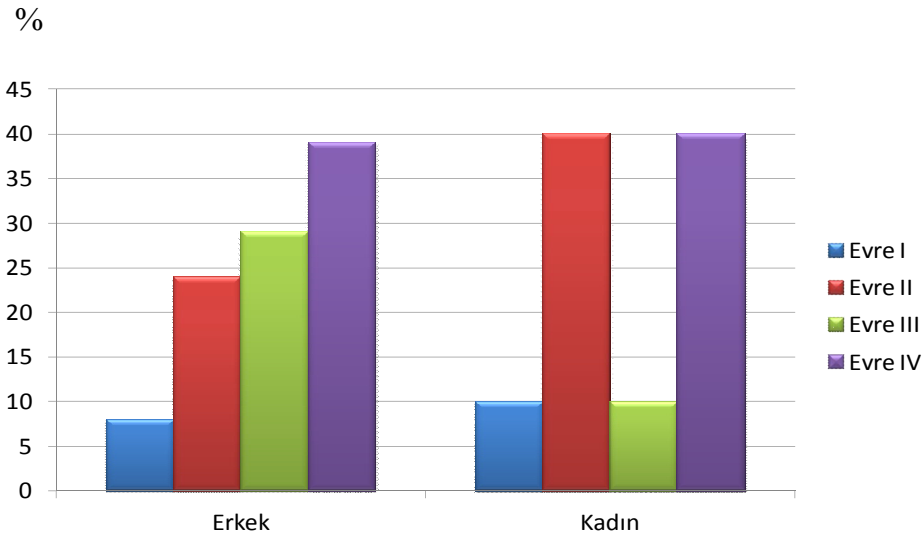
dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,206$ ). Hastaların lokalizasyona göre evre dağılımları Şekil 4.3'de gösterildi.



\*PHF ve PN Sinüsler: Parahipofarinks ve paranazal sinüsler

Şekil 4.3. Lokalizasyona göre evre dağılımı

Evre I tümörlü hastaların 6'sını (%86) erkek, 1'ini (%14) kadın hastalardan oluşmakta iken, evre II tümörlü hastaların 17'sini (%81) erkek, 4'ünü (%19) kadın hasta, evre III tümörlü hastaların 21'ini (%96) erkek, 1'ini (%4) kadın hasta, evre IV tümörlü hastaların 28'ini (%88) erkek, 4'ünü (%12) kadın hasta oluşturmaktadır. Cinsiyetler arası evre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,541$ ). Hastaların evreye göre cinsiyet dağılımı şekil 4.4'de gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Cinsiyete göre evre dağılımı

Evre I tümörlü 7 hastadan 3'üne (%43) RT, 1'ine (%14) cerrahi+RT/KRT ve 3'üne de (%43) sadece cerrahi uygulandı. Evre II tümörlü toplam 21 hastadan 3'üne (%14) cerrahi, 9'una (%43) cerrahi+RT/KRT, 3'üne (%14) indüksiyon KT+RT/KRT, 2'sine (%10) KRT, 4'üne (%19) RT uygulandı. Evre III tümörlü toplam 22 hastanın 11'ine (%50) cerrahi+RT/KRT, 5'ine (%23) indüksiyon KT+RT/KRT, 4'üne (%18) KRT, 2'sine (%9) RT uygulandı. Evre IV tümörlü toplam 32 hastanın 12'sine (%38) cerrahi+RT/KRT, 8'ine (%25) indüksiyon KT+RT/KRT, 6'sına (%19) KRT, 2'sine (%6) RT, 4'üne (%12) KT uygulandı. Evreye göre hastaların aldığı tedaviler tablo 4.3'te gösterildi.

Tablo 4.3. Evreye Göre Aldığı Tedaviler

Evre	Cerrahi	Cerrahi+ RT/KRT	İnd.KT+ RT/KRT	KRT	RT	KT	Toplam
EvreI	3	1	-	-	3	-	7
EvreII	3	9	3	2	4	-	21
EvreIII	-	11	5	4	2	-	22
EvreIV	-	12	8	6	2	4	32
<b>Toplam</b>	<b>6</b>	<b>33</b>	<b>16</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>82</b>

Oral kavite kanserli 21 hastanın 3'üne (%14) cerrahi, 12'sine (%57) cerrahi+RT/KRT, 2'sine (%10) KRT, 3'üne (%14) RT, 1'ine (%5) KT uygulandı. Parahipofarinks ve paranazal sinüs tümörlü 8 hastanın 1'ine (%12.5) cerrahi, 4'üne (%50) cerrahi+RT/KRT, 1'ine (%12.5) indüksiyon KT+RT/KRT, 1'ine (%12.5) KRT, 1'ine (%12.5) RT uygulandı. Nazofarinks kanserli 14 hastanın 7'sine (%50) ind.KT+RT/KRT, 5'ine (%36) KRT, 2'sine (%14) KT uygulandı. Larenks kanserli 37 hastanın 2'sine (%5) cerrahi, 16'sına (%43) cerrahi+RT/KRT, 7'sine (%19) ind.KT+RT/KRT, 4'üne (%11) KRT, 7'sine (%19) RT ve 1'ine (%3) cerrahi+KT uygulandı. Primeri bilinmeyen 2 hastanın 1'ine cerrahi+KRT diğerine de İndüksiyon KT+KRT uygulandı. Lokalizasyonuna göre aldığı tedaviler tablo 4.4 de gösterildi.

Tablo 4.4. Lokalizasyona göre aldığı tedaviler

Lokalizasyon	Cerrahi	Cerrahi+ RT/KRT	İnd.KT+ RT/KRT	KRT	RT	KT	Cerrahi+KT	Toplam
Oral kavite	3	12	-	2	3	1	-	21
PHF ve PN	1	4	1	1	1	-	-	8
Nazofarenks	-	-	7	5	-	2	-	14
Larenks	2	16	7	4	7	-	1	37
<b>Toplam</b>	<b>6</b>	<b>32</b>	<b>15</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>80</b>

\*PHF ve PN sinüs: Parahipofarinks ve paranazal sinüs

Hastaların 3'üne (%4) subtotal larenjektomi, 4'üne (%5) parsiyel dil eksizyonu, 15'ine (%18) total larenjektomi, 10'una (%12) kitle eksizyonu, 1'ine (%1) total maksillektomi, 3'üne (%4) parsiyel maksillektomi, 4'üne (%5) süperfacial parotidektomi, 1'ine (%1) radikal mastoidektomi ve 41'ine (%50) biyopsi yapıldı.

Boyun disseksiyonu uygulanan hastalardan 11'ine (%37) fonksiyonel tek taraflı, 8'ine (%27) fonksiyonel bilateral, 4'üne (%13) radikal tek taraflı, 3'üne (%10) radikal bilateral, 4'üne (%13) tek taraflı radikal +tek taraflı fonksiyonel boyun disseksiyonu yapıldı.

BBK'lı 73 hastaya küratif amaçlı 5000-7440 cGy dozlarda RT verildi. Bu 72 hastadan 8 hastaya hiperfraksiyone şema ile günlük 120 cGy x 2 fraksiyon, 64 hastaya da konvansiyonel fraksiyon şeması ile günlük 180-200 cGy RT dozu uygulandı. 1 hastaya da günlük 300 cGy dozdan toplam 30 Gy palyatif amaçlı RT uygulandı. Küratif amaçlı uygulanan RT: 22 (%30) hastaya postoperatif RT total 50-70 Gy, 12 (%17) hastaya postoperatif KRT total 60-70.2 Gy, 22 (%30) hastaya KRT±KT total 66-70.2 Gy, 17 (%23) hastaya da RT±KT total 66-74.4 Gy dozlarında RT uygulandı.

BBK'lı hastalardan toplam 34 hastaya (%41) KRT uygulanmıştır. KRT'de kullanılan ilaçlar 16 hastaya (%47) sisplatin veya karboplatin, 17 (%50) hastaya sisplatin+dosetaksel, 1 (%3) hastaya cetuximab kullanıldı.

BBK'lı hastalardan toplam 16 (%20) hastaya indüksiyon KT'si uygulanmıştır. Bu hastalardan 9 (%56) hastaya Dosetaksel+platin+5-FU (TCF), 7 (%44) hastaya platin+dosetaksel uygulandı.

#### **Tedaviye yanıt ve yan etkiler**

Hastaların 37'sinde (%47) tam cevap oluşurken, parsiyel cevap 15 (%19) hastada, stabil hastalık 12 (%15) hastada ve progrese hastalık 15 (%19) hastada tespit edildi.

Tedavilere bağlı RT alan hastalarda 13'ünde (%34) anemi, 2'sinde (%5) grade 1-2 trombositopeni, 4'ünde (%11) grade 1-2 nötropeni, 1'inde (%3) grade 3-4 nötropeni, 34'ünde (%90) kserostomi, 31'inde (%82) grade 1-2 cilt reaksiyonları, 7'sinde (%18) grade 3-4 cilt reaksiyonları, 27'sinde (%71) grade 1-2 mukozit,

9'unda (%24) grade 3-4 mukozit, 36'sında (%95) kilo kaybı ve 34'ünde (%90) bulantı ve kusma görüldüğü tespit edildi.

KRT alan hastalarda ise 14'ünde (%41) anemi, 2'sinde (%6) grade 1-2 trombositopeni, 1'inde (%3) grade 3-4 trombositopeni, 12'sinde (%35) grade 1-2 nötropeni, 2'sinde (%61) grade 3-4 nötropeni, 4'ünde (%12) nötropenik ateş, 34'ünde (%100) kserostomi, 23'ünde (%68) grade 1-2 cilt reaksiyonu, 10'unda (%30) grade 3-4 cilt reaksiyonu, 13'ünde (%38) grade 1-2 mukozit, 12'sinde (%62) grade 3-4 mukozit, 28'inde (%82) kilo kaybı, 31'inde (%91) bulantı ve kusma görüldüğü tespit edildi. Bir hastaya ait yan etki değerlendirilmesi tedaviye devam etmediği için yapılamadı. Tedavi yan etkileri tablo 4.5'de gösterildi.

KRT alan hastalar ile RT alan hastalar arasında yan etkiler açısından nötropeni, nötropenik ateş ve mukozit gelişimi için istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir. Buna göre nötropeni ( $p=0,026$ ), nötropenik ateş ( $p=0,046$ ) ve mukozit ( $p=0,003$ ) semptomlarının KRT alan hastalarda daha sık görüldüğü tespit edildi.

Tablo 4.5. RT/KRT Tedavisinin Yan Etkileri

Tedavi Yan Etkileri	RT n (%)	KRT n (%)	P
Anemi	13 (34)	14 (41)	0,357
Trombositopeni Grade1-2 Grade3-4	2 (5) -	2 (6) 1 (3)	0,561
Nötropeni Grade 1-2 Grade 3-4	4 (11) 1 (3)	12 (35) 2 (61)	0,026
Nötropenik ateş	-	4 (12)	0,045
Kserostomi	34 (90)	34 (100)	0,072
Cilt Reaksiyonu Grade1-2 Grade3-4	31 (82) 7 (18)	23 (68) 10 (30)	0,286
Mukozit Grade1-2 Grade3-4	27 (71) 9 (24)	13 (38) 12 (62)	0,003
Kilo kaybı	36 (95)	28 (82)	0,098
Bulantı-kusma	34 (90)	31 (91)	0,563

Kilo kaybı gelişimi için ise KRT alan hastalar ile RT alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi (P=0,098).

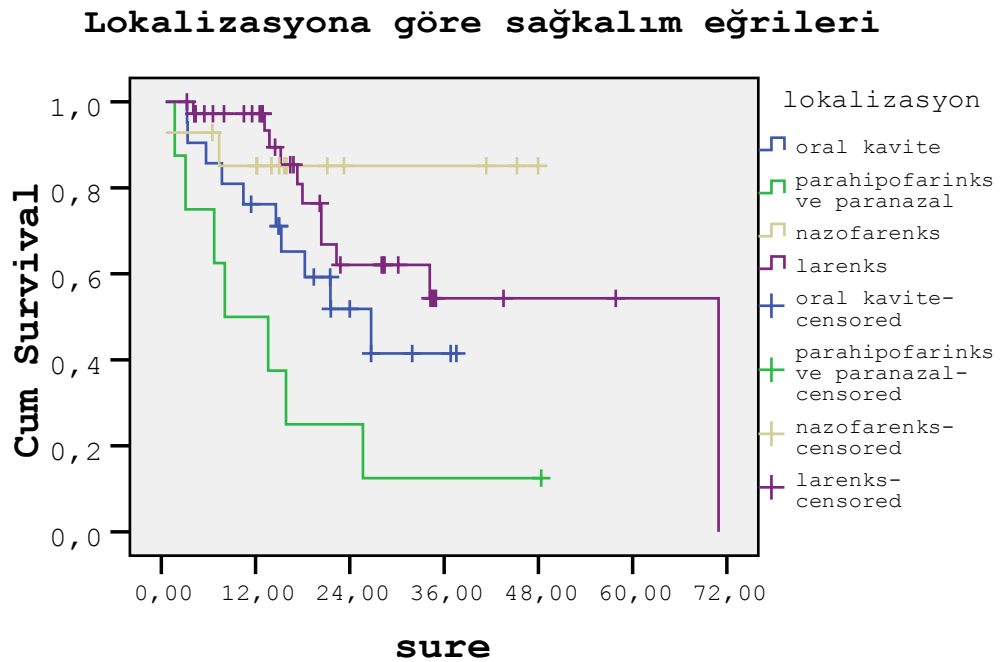
Hastaların 21'inde (%26) ortanca 5 ayda (4-32 ay) nüks gelişmiş idi. Onbir (%13) hastada ise ortanca 14 ayda (5-32 ay) uzak metastaz gelişmiştir. Bu metastazlar 1 (%1) hastada beyine, 6 (%7) hastada akciğere, 3 (%4) hastada kemiğe, 1 (%1) hastada da mediasten metastazı izlendi. Dört (%5) hastada ikinci primer kanser gelişmiş ve bunların 2'si (%2) akciğer kanseri, 2'si de (%2) cilt kanseri (Bazal hücreli kanseri) olarak tespit edildi.



### Sağkalım Analizi

Yapılan sağkalım analizinde ortalama izlem 16 ay (1-71 ay) ve tüm hastalar için ortalama sağ kalım 34 ay, 1 yıllık sağ kalım %85, 2 yıllık sağkalım %58, 3 yıllık sağkalım %49 idi.

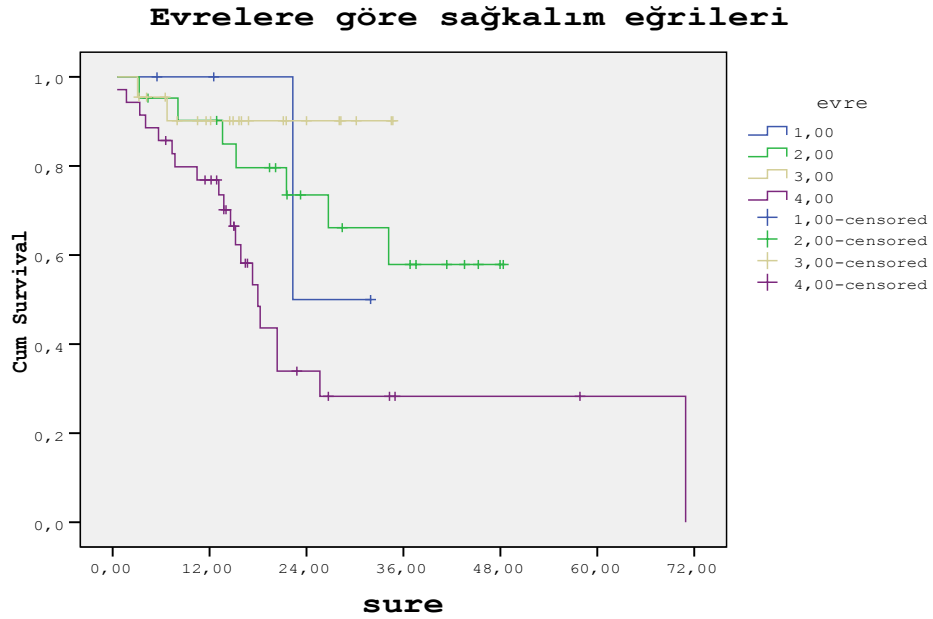
Lokalizasyona göre sağkalım oranları istatistiki olarak anlamlı fark göstermekte idi ( $p=0.05$ ). Ortalama sağ kalım süreleri oral kavite kanserlerinde 27 ay, parahipofarinks ve paranasal sinüs kanserlerinde 8 ay, nazofarinks kanserinde 23 ay ve larenks kanserinde ise 34 ay idi. Bir yıllık sağ kalım oral kavite kanserinde %76, parahipofarinks ve paranasal sinüs kanserinde %50, nazofarinks kanserinde %85, larenks kanserinde ise %97 idi. Larenks kanserinde 2 yıllık sağkalım %62, nazofarenks kanserinde %85, parahipofarenks ve paranasal sinüs kanserinde %25, oral kavite kanserinde %52 bulunmuştur. Şekil 4.5'de lokalizasyona göre sağkalım eğrileri görülmektedir.



Şekil 4.5: Lokalizasyona göre sağkalım eğrileri

Evre 1'de 2 yıllık genel sağkalım %80, evre 2'de 2 yıllık genel sağkalım %74, evre3'de 2 yıllık genel sağkalım %90 ve evre 4'te ise 2 yıllık genel sağkalım

ise %24 olarak bulundu ve evrelere göre sağkalım istatistiksel olarak anlamlı değişmekteydi ( $p=0,001$ ). Şekil 4.6'da evreye göre sağkalım eğrileri görülmektedir.



Şekil 4.6: Evreye göre sağkalım eğrileri

Erken evre (I-II) hastalarımızda 2 yıllık genel sağkalım %75, lokal ileri hastalıkta (III-IV A ve B) %51 ve metastatik hastalıkta ise ortanca sağkalım 10 ay idi ( $p=0,001$ ).

Erken evre hastaların 7'si (%32) sadece RT, 3'ü (%14) indüksiyon KT+RT/KRT, 11'ine (%50) cerrahi+RT/KRT ve 1'ine de (%4) sadece KRT uygulanmıştır. Sadece RT yapılan hastalarda 2 yıllık sağkalım %57, cerrahi+RT/KRT alan hastalarda ise 2 yıllık sağkalım %61 olarak tespit edildi ve iki grup arasında sağkalım yönünden fark yoktu ( $p=0,629$ ). Lokal ileri hastalıkta 4 (%18) hastaya sadece RT, 13 (%27) hastaya indüksiyon KT+RT/KRT, 23 (%47) hastaya cerrahi+RT/KRT ve 9 (%18) hastaya da KRT uygulanmıştır. İki yıllık sağkalım cerrahi+RT/KRT uygulanan hastalarda %69, indüksiyon KT+RT/KRT %34, KRT uygulanan hastalarda 2 yıllık sağkalıma ulaşamadı ancak ortanca sağkalım 15 ay idi.

Hastalara uygulanan tedavi yöntemlerine göre RT yapılan 11 hastada 2 yıllık sağkalım %40, KRT yapılan 10 hastada %53, indüksiyon KT+RT/KRT yapılan 16 hastada %56 ve cerrahi+ RT/KRT yapılan 36 hastada ise %65 olarak bulundu. Tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,413$ ).

Hastalara uygulanan RT dozlarına göre yapılan sağkalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,670$ ). Hastaların aldığı RT dozuna göre 2 yıllık genel sağkalım oranları 50-59.4 Gy uygulananlarda %63 (18 hastaya), 60-66.6Gy uygulananlarda (28 hastaya) %57 ve 66.6 üzeri doz uygulanan (29 hastaya) hastalarda ise %67 olarak tespit edildi.

RT uygulanan hastalardan, 8 (%11) hastaya hiperfraksiyone RT, 67 (%89) hastaya konvansiyonel RT şeması uygulanmıştır. Hiperfraksiyone RT alan hastaların hepsi larinks kanserli hastalar idi. Hiperfraksiyone RT şemasıyla tedavi edilen hastalarda 2 yıllık sağkalım %71, konvansiyonel RT şemasıyla tedavi edilen hastalarda ise 2 yıllık sağkalım %61 olarak bulundu ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,069$ ).

KRT 34 hastaya uygulanmış olup 16 hastaya haftalık sisplatin 40 mg/m<sup>2</sup>, 17 hastaya haftalık sisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> ve dosetaksel 25 mg/m<sup>2</sup> dozlarında iki farklı rejim uygulandı. Bu iki farklı rejim sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı etkilememiş idi ( $p=0,446$ ). İki yıllık sağkalım sisplatin kolunda %59 iken sisplatin+dosetaksel kolunda %63 idi. Nötropeni, nötropenik ateş, trombositopeni, anemi, mukozit ve bulantı kusma yan etkileri bakımından değerlendirildiğinde her iki rejiminde yapmış oldukları yan etki birbirine benzemektedir. Tablo 4.6'da rejimlere göre yan etki profilleri görülmektedir.

Tablo 4.6 KT rejimlerine göre yan etki profilleri

Yan etki	Sisplatin n (%)	Sisplatin+dosetaksel n (%)	P
Nötropeni	8 (62)	5 (38)	<b>0,452</b>
Nötropenik ateş	1 (25)	3 (75)	<b>0,324</b>
Trombositopeni	3 (100)	-	<b>0,173</b>
Anemi	8 (62)	5 (38)	<b>0,197</b>
Mukozit	16 (48)	17 (52)	<b>0,444</b>
<b>Bulantı-kusma</b>	<b>14 (48)</b>	<b>15 (52)</b>	<b>0,676</b>

Hastaların ECOG performans durumuna göre sağkalım analizi istatistik olarak anlamlı fark göstermekte idi ( $p<0,001$ ). ECOG0 hastalarda 2 yıllık genel sağkalım %94, ECOG1 ve üzeri hastalarda 2 yıllık genel sağkalım %43 olarak tespit edildi.

Tek değişkenli analizde, lokalizasyon, anemi, CRP düzeyi, yan etki nedeniyle RT'ye ara verilmesi, ECOG performans durumu, T ve N durumu, tümör evresi ve hipertansiyon sağ kalımı etkileyen faktörler olarak belirlendi. Cinsiyet, komorbidite, ekstrakapsüler invazyon, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon varlığı, grade, KRT'de sisplatin KT'sine karşı, sisplatin+dosetaksel verilmesi, mukozit, kilo kaybı ve tedavi şemaları sağkalımda istatistiksel öneme sahip değildi. Tablo 4.7' de sağkalımı etkileyen faktörler görülmektedir.

Tablo 4.7. Tek değişkenli analize göre sağkalımı etkileyen prognostik faktörler

Tek değişkenli analiz		N	2 yıllık sağkalım	P
Cinsiyet	Erkek	72	57	0,721
	Kadın	10	70	
Komorbidite	Yok	59	64	0,274
	Var	23	39	
Hipertansiyon	Yok	65	65	<b>0,043</b>
	Var	17	29	
Performans statusu	ECOG0	25	94	<b>0,003</b>
	≥ECOG1	57	43	
Lokalizasyon	Oral kavite	21	52	<b>0,002</b>
	PHF ve PN	8	25	
	Nazofarenks	14	85	
	Larenks	37	62	
Evre	Evre I	7	80	<b>0,001</b>
	Evre II	21	74	
	Evre III	22	90	
	Evre IV	32	24	
T evre	T1	16	84	<b>0,012</b>
	T2	30	64	
	T3	14	74	
	T4	22	22	
N evre	N0	41	67	<b>0,027</b>
	N1	17	73	
	N2	24	28	
Grade	Grade I	24	35	0,143
	Grade II	34	71	
	Grade III	24	64	
PNI	Yok	19	58	0,451
	Var	17	58	
LVI	Yok	19	61	0,561
	Var	17	57	
Ekstrakapstüler invazyon	Yok	25	71	0,087
	Var	12	48	
Tedavi	RT	11	40	0,413
	KRT	10	53	
	İnd.KT+RT/KRT	16	56	
	Cerrahi+RT/KRT	34	65	
KRT rejimi	Cisplatin	16	59	0,446
	Cisplatin+docetaxel	17	63	
RT'ye ara verilmesi	Yok	57	66	<b>0,029</b>
	Var	20	42	
CRP	Normal	20	71	<b>0,021</b>
	Yüksek	30	40	
Mukozit	Grade I-II	43	65	0,081
	Grade III-IV	34	41	
Anemi	Yok	20	41	<b>0,024</b>
	Var	60	66	
Kilo kaybı	Yok	9	50	0,707
	Var	72	52	

### Hayat Kalitesi Değerlendirmesi

QLQ-H&N35 anketindeki sorular RT başlangıcı, ortası, bitimi, RT bitiminden 1 ay ve 6 ay sonrasında uygulandı ve bunun sonucunda elde edilen semptom ölçekleri median değerleri tablo 4.8’de gösterildi.

Tablo 4.8. Hastaların RT başlangıcı, ortası, bitimi, 1 ay ve 6 ay sonrası QLQ H&N35 ile değerlendirilmesi

QLQ-H&N35	RT Başlangıcı	RT Ortası	RT Bitimi	RT Bitiminden 1 ay sonrası	RT Bitiminden 6 ay sonrası
Ölçek	Median	Median	Median	Median	Median
Ağrı (HNPA)	8,3	50	75	37,5	0
Yutma Problemleri (HNSW)	25	66,6	91,6	66,6	8,3
Duyusal Problemler (HNSE)	0	50	83,3	66,6	16,6
Konuşma Problemleri (HNSP)	22,2	66,6	88,8	55,5	11,1
Sosyal Ortamda Yeme Sıkıntısı (HNSO)	33,3	66,6	100	66,6	0
Sosyal İlişki Kurma Sıkıntısı (HNSC)	26,6	66,6	100	56,6	0
Cinsel İsteksizlik (HNSX)	66,6	100	100	66,6	0
Diş Problemleri (HNTE)	0	33,3	33,3	33,3	33,3
Ağız Açma Problemi (HNOM)	0	33,3	66,6	33,3	0
Ağız Kuruluğu (HNDR)	0	66,6	100	100	33,3
Tükrük Yapışkanlığı (HNSS)	0	66,6	100	83,3	33,3
Öksürme (HNCO)	0	33,3	66,6	33,3	0
Kendini Hasta Hissetme (HNFI)	33,3	66,6	100	33,3	0
Ağrı Kesici İlaç Kullanımı (HNPK)	0	100	100	100	0
Ek Besleyici Madde Alımı (HNNU)	0	100	100	100	0
Beslenme Tüpü Kullanımı (HNFE)	0	0	0	0	0
Kilo Kaybı (HNWL)	100	100	100	0	0
Kilo Alımı (HNWG)	0	0	0	100	100

RT'de baş ve boyun bölgesi üzerindeki yan etkileri göz önünde bulundurularak hayat kalitesine olan etkileri araştırıldı. Bu verilere göre; RT başlangıcı, ortası, bitimi, bitiminden 1 ay ve 6 ay sonrasındaki değerlendirmede, ağrı, konuşma problemleri, sosyal ortamda yeme problemleri, sosyal ilişki kurma sıkıntısı, cinsel isteksizlik, kendini kötü hissetme ve kilo kaybı semptom ölçek skorları RT başlangıcına göre RT ortası, bitimi, bitiminden 1 ay ve 6 ay sonrasında yüksek bulundu. Bu da istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ( $p<0,05$ ). Tüm alt grup ölçekleri RT öncesine göre RT bitiminde olumsuz olarak etkilenmekte, RT sonrası 1. ayda RT ilişkili yan etkiler düzelme eğilimine girip 6. ayda ağrı, yutma problemleri, konuşma problemleri, sosyal ortamda yeme sıkıntısı, sosyal ilişki kurma sıkıntısı, cinsel isteksizlik, kendini hasta hissetme, kilo kaybı, kilo alımı alt grubunda tedavi öncesinde daha iyi bir duruma gelmekte idi.

Hastaların yaşam kalitesindeki semptom ölçekleri RT başında ve sonunda tümör lokalizasyonuna, kanser evresine, tedavi tipine göre değerlendirildi ve hastaların tedavi boyunca yaşam kalitelerinin bozulduğu bulundu ( $p<0,05$ ). Bu sonuç RT'nin erken yan etkilerinin düzelmesinin zaman alması nedeniyle beklenen bir sonuç idi. Hastalar tekrar aynı kriterlere göre RT başlangıcı ve RT bitiminden 6 ay sonrasındaki semptom ölçeklerine göre değerlendirildi.

Oral kavite, nazofarenks ve larenks lokalizasyonlarında yaşam kalitesi RT başlangıcı ve RT bitiminin 6 ay sonrasına göre değerlendirildiğinde; ağrı, ek besleyici madde alımı ihtiyacının azalması ve kilo alımı oral kavitede; yutma güçlüğü, sosyal ortamda yeme sıkıntısı, sosyal ilişki kurma sıkıntısı, diş problemleri, ağız kuruluğu, kilo alımı, tükürük yapışkanlığı ve kendini hasta hissetme larenks kanserinde; cinsel isteksizlik, ağız kuruluğu, tükürük yapışkanlığı, kilo alımı nazofarenks kanserlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Tablo 4.9'da RT başlangıcı ve RT'den 6 ay sonraki semptom ölçekleri medyan ve p değerleri tümör lokalizasyonuna göre gösterilmiştir.

Tablo 4.9. QLQ-H&N35 RT başlangıcı ve 6 ay sonrası semptom ölçüklerinin tümör lokalizasyonuna göre değerlendirilmesi.

QLQ-H&N35	Oral kavite		Nazofarinks		Larinks	
	Medyan (RT başı/6 ay sonrası)	p değeri	Medyan (RT başı/6 ay sonrası)	p değeri	Medyan (RT başı/6 ay sonrası)	p değeri
HNPA	16,6/0	0,043*	25,0/8,3	0,184	0/0	0,502
HNSW	0/0	0,111	25,0/33,3	0,169	25/8,3	0,004*
HNSE	0/16,6	0,317	16,6/16,6	0,918	50/8,3	0,600
HNSP	0/0	0,066	22,2/11,1	0,491	22,2/11,1	0,116
HNSO	0/0	0,317	25,0/8,3	0,590	8,3/0	0,008*
HNSC	0/0	0,106	6,6/0	0,258	10,0/0	0,036*
HNSX	0/0	0,131	66,6/0	0,007*	58,3/0	<0,001
HNTE	0/33,3	0,068	0/66,6	0,038*	0/33,3	0,003*
HNOM	0/0	0,564	0/0	0,558	0/0	0,475
HNDR	0/33,3	0,161	0/66,6	0,016*	0/33,3	0,001*
HNSS	0/0	0,257	33,3/66,6	0,041*	0/33,3	<0,001
HNCO	0/0	0,317	0/0	0,655	33,3/33,3	0,717
HNFI	0/0	0,317	33,3/0	0,096	33,3/0	0,008*
HNPK	0/0	0,317	100/0	0,317	0/0	0,527
HNNU	100/-	0,014*	0/-	0,046*	0/0	0,005*
HNFE	-/-	1,000	-/-	1,000	0/0	0,180
HNWL	100/0	0,655	100/0	0,257	100/0	0,257
HNWG	-/100	0,025*	0/100	0,014*	0/100	0,002*

P: Wilcoxon Signed Ranks Testi

p > 0,05 istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı

p < 0,05\* istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu

p < 0,001 istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark bulundu



QLQ-H&N35 anketinde semptom ölçekleri RT başlangıcı ve bitiminden 6 ay sonrası medyan ve p değerleri tümör evresine göre değerlendirilmiş olup tablo 4.10'da gösterilmiştir. Evre I tümörlü hastalarda hiçbir semptom ölçeği için istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken, evre II, III ve IV tümörlü hastalarda cinsel isteksizlik, diş problemleri, ağız kuruluğu, tükürük yapışkanlığı, ek besleyici madde alımı, kilo alımı semptomları için istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Ayrıca; evre II tümörlü hastalar için duyuşsal problemler, evre III tümörlü hastalar için yutma problemleri, konuşma problemleri, sosyal ortamda yeme sıkıntısı, kendini hasta hissetme, evre IV tümörlü hastalar için ağrı ve kilo kaybı semptomları için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Tablo 4.10. QLQ-H&N35 RT başlangıcı, 6 ay sonrası semptom ölçeklerinin tümör evresine göre değerlendirilmesi.

QLQ-H&N 35	EVRE I		EVRE II		EVRE III		EVRE IV	
	Medyan (RT başı/6 ay sonrası)	p değeri	Medyan (RT başı/6 ay sonrası)	P değeri	Medyan (RT başı/6 ay sonrası)	p değeri	Medyan (RT başı/6 ay sonrası)	p değeri
HNSA	4,1/0	1,000	12,5/0	0,096	0/0	1,000	16,6/8,3	0,044*
HNSW	16,6/16,6	0,713	16,6/4,1	0,303	25,0/0	0,002*	25,0/16,6	0,115
HNSE	-/8,3	0,180	-/0	0,042*	16,6/16,6	0,642	0/16,6	0,972
HNSP	11,1/0	0,180	0/16,6	0,256	22,2/5,5	0,022*	22,2/11,1	0,114
HNSO	0/-	0,317	0/0	0,914	33,3/0	0,001*	25,0/0	0,077
HNSC	0/0	0,655	0/16,6	0,268	30/0	0,003*	6,6/0	0,045*
HNSX	33,3/-	0,157	66,6/0	0,014*	50/0	0,007*	66,6/0	0,012*
HNTE	0/-	0,317	0/33,3	0,030*	0/33,3	0,001*	0/33,3	0,090
HNOM	-/0	0,317	0/0	0,206	0/0	0,608	0/33,3	0,305
HNDR	-/16,6	0,157	0/33,3	0,032*	0/50	0,004*	0/33,3	0,045*
HNSS	-/0	0,317	0/33,3	0,032*	0/33,3	0,003*	0/33,3	0,045*
HNCO	16,6/16,6	1,00	0/0	0,480	0/0	0,739	0/0	0,187
HNFI	16,6/0	0,564	16,6/0	0,083	39,3/0	0,012*	33,3/0	0,059
HNPk	-/-	1,000	50/0	0,414	0/0	0,705	100/0	0,034*
HNNU	0/-	0,317	0/-	0,046*	0/-	0,014*	100/0	0,003*
HNFE	-/-	1,000	-/-	1,000	0/-	0,083	0/0	1,000
HNWL	50/0	0,564	100/100	0,317	100/0	0,083	100/0	0,034*
HNWG	-/50	0,157	-/0	0,046*	-/100	0,001*	0/100	0,034*

P:Wilcoxon Signed Ranks Testi

p > 0,05 istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı

p < 0,05\* istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu

QLQ-H&N35 anketinde semptom ölçekleri RT başlangıcı ve RT bitiminden 6 ay sonrası medyan değerleri hastalara uygulanan tedavi yöntemlerine göre değerlendirilmiş olup tablo 4.11’de gösterildi. RT alan hastalarda cinsel isteksizlik ve ağız kuruluğu, KRT alan hastalarda cinsel isteksizlik ve ek besleyici madde alma ihtiyacı, indüksiyon KT+RT/KRT uygulanan hastalarda sosyal ilişki kurma sıkıntısı, cinsel isteksizlik, ağız kuruluğu, tükürük yapışkanlığı, kendini hasta hissetme, ek besleyici madde alma ihtiyacı, kilo kaybı ve kilo alımı, cerrahi+RT/KRT uygulanan hastalarda ise sosyal ortamda yeme sıkıntısı, cinsel isteksizlik, diş problemleri, ağız kuruluğu, tükürük yapışkanlığı, ek besleyici madde alma ihtiyacı ve kilo alımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tedavi modaliteleri kombine edildikçe, hastaların yaşam kalitelerinin daha fazla bozulduğu verilen skorlarda görülmektedir.

Tablo 4.11. QLQ-H&N35 RT başlangıcı ve 6 ay sonrası semptom ölçeklerinin uygulanan tedavilere göre değerlendirilmesi.

QLQ-H&N35	RT		KRT		İndüksiyon KT+RT/KRT		Cerrahi+RT/KRT	
	Median (RT başı/6 ay sonra)	p değeri	Median (RT başı/6 ay sonra)	p değeri	Median (RT başı/6 ay sonra)	p değeri	Median (RT başı/6 ay sonra)	p değeri
HNPA	8,0/0	0,461	16,6/8,3	0,380	16,6/8,3	0,144	0/0	0,878
HNSW	25,6/16,6	0,126	33,3/8,3	0,141	16,6/16,6	0,435	16,6/0	0,110
HNSE	0/16,6	0,131	33,3/16,6	0,829	16,6/16,6	0,776	0/0	0,300
HNSP	11,1/0	0,167	33,3/11,1	0,058	22,2/0	0,255	22,2/11,1	0,555
HNSO	8,3/0	0,063	8,3/0	0,125	25,0/0	0,149	8,3/0	0,050*
HNSC	0/0	0,109	13,3/0	0,225	20/0	0,035*	26,6/0	0,029*
HNSX	66,6/0	0,020*	100/0	0,046*	50/0	0,037*	33,3/-	0,037*
HNTE	0/33,3	0,317	0/33,3	0,589	0/33,3	0,016*	0/33,3	0,011*
HNOM	0/0	0,564	33,3/0	0,783	0/33,3	0,059	0/0	0,813
HNDR	0/33,3	0,034*	0/66,6	0,131	0/66,6	0,011*	0/33,3	0,013*
HNSS	0/33,3	0,059	33,3/66,6	0,276	0/33,3	0,020*	0/33,3	0,022*
HNCO	33,3/33,3	0,655	0/0	0,414	0/0	0,655	0/0	1,000
HNFI	33,3/0	0,317	0/0	0,257	33,3/0	0,011*	33,3/0	0,059
HNPk	0/0	0,317	0/0	0,317	100/0	0,180	0/0	0,739
HNNU	0/-	0,317	100/-	0,046*	0/-	0,025*	0/-	0,003*
HNFE	-/-	1,000	-/-	1,000	-/-	1,000	0/0	0,317
HNWL	100/0	0,083	0/0	0,564	100/0	0,034*	100/0	0,206*
HNWG	-/0	0,083	-/0	0,157	-/100	0,014*	0/100	0,007*

P:Wilcoxon Signed Ranks Testi

p > 0,05 istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı

p < 0,05\* istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu

Tablo 4.12. QLQ-H&N35 RT başlangıcı, ortası, bitimi, 1 ve 6 ay sonrası semptom ölçeklerinin tedavi yanıtına göre değerlendirilmesi.

QLQ-H&N35	TEDAVİYE YANIT				p değeri
	Komplet yanıt (medyan)	Parsiyel yanıt (medyan)	Stabil hastalık (medyan)	Progrese hast. (medyan)	
HNPA (başlangıç)	0	16,0	12,5	8,3	0,304
HNPA (ortası)	45,7	54,1	41,6	58,3	0,128
HNPA (bitimi)	66,6	75	58,3	91,6	0,155
HNPA (1 ay sonrası)	33,3	37,5	29,1	66,6	<b>0,011*</b>
HNPA (6 ay sonrası)	0	20,8	8,3	25	0,160
HNSP (başlangıç)	5,5	33,3	22,2	22,2	<b>0,007*</b>
HNSP (ortası)	66,6	66,6	61,1	66,6	0,145
HNSP (bitimi)	88,8	88,8	83,3	100	0,226
HNSP (1 ay sonrası)	33,3	55,5	50	44,4	0,671
HNSP (6 ay sonrası)	11,1	5,5	0	0	0,671
HNSO (başlangıç)	0	33,3	20,8	33,3	<b>0,001*</b>
HNSO (ortası)	66,6	66,6	58,3	66,6	0,200
HNSO (bitimi)	100	100	87,5	100	0,165
HNSO (1 ay sonrası)	33,3	50	37,5	41,6	<b>0,032*</b>
HNSO (6 ay sonrası)	0	0	0	-	0,569
HNSC (başlangıç)	6,6	33,3	23,3	26,6	<b>0,029*</b>
HNSC (ortası)	66,6	66,6	50	66,6	0,271
HNSC (bitimi)	96,6	100	66,6	100	0,170
HNSC (1 ay sonrası)	33,3	50	33,3	40	0,057
HNSC (6 ay sonrası)	0	0	0	-	0,507

QLQ-H&N35 anketinde, semptom ölçekleri RT başlangıcı, ortası, bitimi, bitiminden 1 ay ve 6 ay sonrası medyan değerleri, hastaların tedaviye yanıtına göre değerlendirilmiş olup tablo 4.12'de gösterildi. Kruskal-Wallis varyans analizine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunan durumda ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar arasındaki farkı oluşturan p değerleri Bonferroni düzeltmesi kullanılarak bulundu. Buna göre; RT'den 1 ay sonraki ağrı medyan değerleri tedaviye yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,011$ ). İkili karşılaştırmada ise bu fark komplet cevap veren hastalar ile progresse hastalar arasındaki RT'den 1 ay sonraki ağrı medyan değerlerinin istatistiksel anlamlılığına bağlıdır ( $p=0,003$ ).

RT başlangıcında konuşma problemleri medyan değerleri tedaviye yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,007$ ). İkili karşılaştırmada ise RT başlangıcındaki konuşma problemleri medyan değerleri komplet yanıtlı hastalar ile progresse hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,003$ ).

RT başlangıcında ve RT bitiminden 1 ay sonraki sosyal ortamda yeme sıkıntısı medyan değerleri tedaviye yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ,  $p=0,032$ ). İkili karşılaştırmada ise sosyal ortamda yeme sıkıntısı RT başlangıcında komplet yanıtlı hastalar ile parsiyel yanıtlı hastalar arasında ve komplet yanıtlı hastalar ile progresse hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,006$ ,  $p=0,001$ ).

RT başlangıcında sosyal ilişki kurma sıkıntısı medyan değerleri tedaviye yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,029$ ). İkili karşılaştırmada sosyal ilişki kurma sıkıntısı RT başlangıcında komplet yanıtlı hastalar ile progresse hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,005$ ).

## 5.TARTIŞMA

Baş-boyun kanserlerinin, diğer major kanser türlerine göre morbidite ve mortalitesi azdır. Ancak bu kanserlerin oluşumunda önemli bir etmen olan tütün ve alkol kullanımının artmasıyla birlikte görülme sıklıkları da giderek artmaktadır (1). Kuzey Amerika ve Avrupa Birliği'nde tüm kanserlerin %3-4'ünü, Güneydoğu Asya ve Afrika'da ise tüm kanserlerin %8-10'unu oluşturmaktadır. 2005 İzmir kanser kayıt merkezi verilerine göre BBK %7,7 oranında görülmektedir (95). Bu kanserler erkeklerde daha fazla görülmektedir ve görülme sıklığı 50 yaşından sonra artmaktadır (1). Daha seyrek görüldükleri genç yaşlarda ise kadın hakimiyeti vardır (47). Çalışmamızda hastaların %88'i erkek ve %12'si kadın idi. Hastalar ortalama yaş 57 (min-max:20-80), erkeklerde ortanca yaş 58, kadınlarda ortanca yaş ise 44 olarak bulundu. Erkek hastalar ile kadın hastaların yaş dağılımı istatistiksel olarak anlamlıydı ve literatürde belirtildiği gibi kadın hastalarda ortanca yaş daha düşük idi.

Sigara kullanımıyla BBK'leri arasındaki doz-yanıt ilişkisinde, kullanım süresinin katkısı ve günlük kullanılan sigara sayısından daha önemlidir. Sigara ve pipo kullanımı gibi tütün kullanım biçimlerinin baş-boyun karsinogenezinde, akciğer karsinogenezinden daha önemli olduğu düşünülmektedir. Tütün kullanımının bırakılmasından sonra kanser riskinin ancak 15 yıl sonra hiç tütün kullanmayanlara yaklaştığı bilinmektedir (25). Sigara kullanımının kadınlar arasında yaygınlaşması ile BBK'ların kadınlarda görülme olasılığı da artmaktadır (25). Sigara major faktörlerin başında gelmekle birlikte ABD'de baş-boyun kanserli olguların %75'inde alkol kullanımının da bulunduğu bildirilmektedir (96). Her ne kadar alkolün katkısını inceleyen çalışmalarda kesin yargıya varma konusunda tartışma varsa da araştırmacıların büyük bir bölümü alkolünde bağımsız etkisi olduğu kanısındadır. Alkolün sigara ya da diğer tütün kullanım şekillerinde tütünün etkisini potansiyelize eden bir ko-faktör olduğu genel kanıdır. Her iki ajanın etkisinin sinerjik, yani her iki ajanın ayrı ayrı kullanımlarında ortaya çıkan risk artışının toplamından daha fazla olduğu bildirilmektedir (96). Erişen ve ark. (97) dudak, oral kavite ve orofaringeal kanserli olgularda yaptıkları

çalışmada erkek olguların %60'ının sigara, %16,7'sinin alkol kullandığını bildirmişlerdir (97). Portal ve ark. (98) ise larinks kanserli olgularda yaptıkları çalışmalarda sigara içme oranını %83,9, alkol kullanma oranını ise %61,2 olarak saptamışlardır (98). Çalışmamızda BBK'lı hastaların %70'inin sigara, %16'sının da alkol kullandığı saptandı. Sigara öyküsü olan toplam 56 hastanın %60'ını larinks kanserli, %20'sini oral kavite kanserli, %16'sını nazofarinks kanserli ve %4'ünü parahipofarinks ve paranazal sinüs kanserli hastalar oluşturmaktaydı. Sigara kullanımı larenks kanserlerinde diğer lokalizasyonlara göre daha fazlaydı. Çalışmamızdaki sigara kullanımı literatürle uyum sağlamaktaydı ancak alkol kullanımı diğer ülkelerden bildirilen çalışmalara göre daha düşüktü. Yine sigara kullanımı ile yassı hücreli karsinom arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

1992-2004 yılları arasında 13 SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) kayıtlarında 48000'den fazla BBK'lı hasta tanımlanmıştır. Bunların %43'ünü oral kavite, %34'ünü larinks ve %23'ünü farinks kanserli hastalar oluşturmaktaydı (dudak, tükrük bezi ve nazofarinks kanserleri hariç tutularak) (21). Dünya genelinde en sık görülen BBK sırası ile oral kavite, larinks ve farinks kanseri iken, Türkiye'de birinci sırayı larinks kanseri alır (47). Bizim çalışmamızdaki hastaların %46'sını larinks, %26'sını oral kavite, %18'ini nazofarinks, %10'unu parahipofarinks ve paranazal sinüs kanserli hastalar oluşturmaktaydı ve bu veriler Türkiye'den bildirilen verilerle uyumluluk göstermekteydi.

Komorbidite kanser hastasının bakımını, tedavi modalitesinin seçimini ve tedavinin etkisinin değerlendirilmesini direkt etkiler. Multipl ölçütler BBK'lı hastalarda komorbiditeyi tanımlamada kullanılmıştır ve 4 seviyede sınıflandırılmıştır (yok, hafif, orta, şiddetli) (5). Piccirillo ve ark. (99) BBK'lı hastaların %24'ünün orta ve şiddetli komorbiditeye sahip olduğunu bulmuştur (99). Orta komorbidite örnekleri kötü kontrollü hipertansiyon, geçirilmiş serebrovasküler hastalık ve alkolik kriz hikayesini içerir. Şiddetli komorbidite örnekleri konjestif kalp yetmezliği veya 6 ay içinde geçirilmiş myokard infarktüsü ve serebrovasküler hastalık ve şiddetli dekompanse alkolizmi içerir. Primer

BBK'lı 1086 hastanın prospektif çalışmasında komorbiditenin varlığı belirgindir (99). Yaş, cinsiyet, ırk ve evre için kontrolden sonra bile 2 yıllık sağkalımda bağımsız prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (100). Komorbiditesiz hastalarla karşılaştırıldığında, orta komorbiditeli hastalarda mortalite risk oranı (HR) 1,9 ve şiddetli komorbiditeli hastalar için HR 2,5'du. Benzer sonuçlar BBK'lı 9386 yaşlı tıbbi bakım hastalarında da bildirilmiştir (100).

Sağkalım tahmininde komorbiditenin öneminin verilmesi, TNM evrelemesinin, komorbidite ile birlikte kombine edilmesi BBK'lılarda yeni evreleme sistemlerinin geliştirilmesi için uğraşıldığını göstermektedir (101). Araştırmacılar çok değişkenli analiz kullandıkları retrospektif bir kohort çalışmada SCC'li 277 oral kavite kanserli hastada komorbidite ile kombine edilen evrelemenin yalnız TNM evrelemesinden daha güçlü olarak hastalısız ve genel sağkalımı tahmin ettiğini bildirmişlerdir (101). Benzer sonuçlar oral kavite, orofaringeal ve laringeal kanserlerde yürütülen retrospektif çalışmalarda da elde edilmiştir (102-104). Buna göre komorbidite ve TNM evreleme kombinasyonu, BBK'da çok doğru bir prognostik belirleyici faktör olarak kabul edilebilir. Çalışmamızdaki hastalarımızda ise komorbidite için kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, santral sinir sistemi hastalıkları araştırıldı. Hastalarımızda komorbidite görülme oranı %28 olarak bulundu. Komorbidite hastalıkların şiddetine bakılmadı ancak en sıklıkta hipertansiyonlu hasta olduğu görüldü. Sağkalım analizinde komorbidite varlığı sağkalımı etkilemiyordu ancak diğer hastalıklardan farklı olarak HT sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı etkilemekteydi. HT komorbiditesine sahip 17 (%21) hastada 2 yıllık genel sağkalım %29 ve HT'nu olmayan hastalarda ise 2 yıllık sağkalım %65 olarak tespit edildi.

BBK'lı vakaların sadece 1/3'ü erken evrede teşhis edilmektedir. Bununla beraber primer tümör bölgesinde yada boyun lenfatiklerinde yayılım ile beraber olan lokal ileri hastalık, hastaların 2/3'ünde mevcuttur (105). Çalışmamızda hastalardan 28'inde (%34) erken evre (Evre I-II), 51'inde (%62) ise lokal ileri evre (evre III-IVA-B) ve 3'ünde (%4) metastatik evre bulunmaktaydı. Erken



evrede en sık teşhis edilen hastaların %36'sı oral kavite tümörüne sahip iken ileri evrede en sık teşhis edilen hastaların %55'i larenks kanserine sahipti.

Günümüzde erken evre nazofarinks kanserinin tedavisinde tek başına RT tavsiye edilir ve RT'den sonra optimal sonuç beklenebilir (106). Evre I nazofarinks kanser için RT sonrası 10 yıllık hastalık spesifik sağ kalım, rekürrensten bağımsız sağkalım, lokal rekürrensten bağımsız sağkalım, lenf nodu ve uzak metastazdan bağımsız sağkalım oranlarını sırasıyla %98, %94, %96, %98 ve %98 olarak saptamışlardır (106). Yakın zamanda yayınlanan prospektif bir çalışmada erken evre nazofarinks tümörlerinde 3 boyutlu konformal eksternal RT ve HDR intrakaviter brakiterapi ile 2 yıllık lokal kontrole %94 oranında ulaşılabileceği gösterilmiştir (107). Erken evre nazofarinks kanseri için KRT'nin tek başına RT'ye göre sağ kalım üstünlüğü retrospektif bir çalışmada ve faz III çalışmalarının analizlerinde gösterilmiştir (108). Total 709 hasta üzerinde yapılan çalışmada 208 hastaya KRT diğer hastalara tek başına RT uygulanmıştır ve her iki grup karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda KRT'nin T1-2N0-1 nazofarenks hastalarında fayda sağladığı gösterilmiştir ve 5 yıllık sağkalım KRT kolunda %79'a karşılık RT kolunda %69 olarak bulunmuştur (  $p=0,048$ ) (108).

Erken evre dil kanserleri için New York'taki Memorial Sloan Ketterin Kanser Merkezi cerrahi serisi T1, T2 ve T3 lezyonları için sırasıyla %85, %77 ve %50 lokal kontrol oranları bildirmişlerdir (109). Curie Enstitüsü sadece brakiterapi ile T1, T2 ve T3 oral kavite tümörlerinde tedavi sonuçlarını sırasıyla %86, %80 ve %68 olarak bildirdiler. Aynı merkez daha geniş T2 ve T3 tümörleri EBRT 50-55 Gy ve LDR intertisiyel brakiterapi 20-30 Gy ile de boost tedavisi uygulamışlar ve yüksek doz RT ile elde edilen sonuçlara benzer sonuçlar bildirmişlerdir (110). Ağız mukozası tümörlerinde tek başına cerrahi ile yüksek oranda lokoregional başarısızlıklar bildirildiği için genellikle cerrahiden sonra adjuvan RT tercih edilir (111).

Laccourreye ve ark.ları (112) küçük orofaringeal lezyonlar ve klinik olarak negatif boyuna sahip hastaların primer rezeksiyon ve elektif boyun disseksiyonu ile tedavi etmişler. Erken evre tonsiler lezyonlar için mandibulotomi-koruyuculu transoral yaklaşımı kullanarak iyi bir lokal kontrol oranları ile geniş bir deneyim

rapor etmişlerdir. Ama yine de, geniş bir hasta yüzdesi indüksiyon KT ve postoperatif RT ile tedavi edilmişlerdir (112). Dil tabanı lezyonları brakiterapi için özellikle uygun adaylardır çünkü lokal kontrol erken evre hastalıklarda bile konvansiyonel fraksiyonlu RT'den sonra yetersizdir (113). Boyun nodları tutulumu olan planlı boyun disseksiyonu kombinasyonu ile birlikte bu stratejiyle tedavi edilen 68 hastanın uzun dönem sonuçlarını bildirmişlerdir. 5 yıllık tahminde, lokal kontrol T1 (n=17) %87, T2 (n=32) %93, T3 (n=17) %82, bölgesel kontrol %96 idi ve tüm sağkalım %86 idi. Dil tabanı lezyonlar için bu yaklaşımı kullanarak neredeyse aynı sonuçlar Puthawala ve ark. ve Goffinet ve ark. (114,115) tarafından da rapor edilmiştir. Erken evre tonsil ve yumuşak damak kanserleri için eşit düzeyde lokal kontroller kombine EBRT ve brakiterapi boost ile tedavi edilmiştir (114,115).

Glottik larenksin T1 ya da T2 squamöz hücre karsinomunun tedavisinde RT tedavisi tek başına etkili bir tedavi modalitesidir. Beş yıllık kontrol oranları T1 tümörleri için ortalama %85-%95 ve T2 kanserleri için %70 - %80 oranındadır. Evre I ve II glotik larenks yassı hücre karsinomu için 5 yıllık tüm sağkalım ortalama % 75'ten %90, 5 yıllık etkene özel sağkalım ortalama %90-%100 dür (116). Definitif RT tedavisi, (T1N0-1 ve küçük T2N0) hipofarenksin ya da (T1N0-N1 ve çoğu T2N0) supraglottik larenksin küçük lezyonları için etkili bir tedavi sağlar. Evre I ve II yassı hücre karsinomlu 115 hastayı inceleyen çok merkezli bir incelemenin sonuçları RT tedavisi hipofaringeal tümörler için 5 yıllık lokal kontrol sağlamış ve T1 ve T2 tümörleri için sırasıyla ortalama %85 ve %65'lik bir kontrol sağlamıştır. Hipofaringeal tümörler için 5 yıllık toplam sağkalım ortalama %65; 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım T1 lezyonları için ortalama %95 ancak T2 lezyonları için sadece %70 di (117). Supraglottik larinks tümörleri için 5 yıllık lokal kontrol oranları T1 ve T2 için sırasıyla %100 ve %85'e yakındı. Supraglottik larinks tümörleri için 5 yıllık toplam sağkalım ortalama %60 ve %65 kadardı. 5 yıllık hastalık spesifik sağkalım ortalama %90-%100 idi (118).

Bizim çalışmamızda da, erken evre hastaların 7'si (%32) sadece RT, 3'ü (%14) indüksiyon KT+RT/KRT, 11'ine (%50) cerrahi+RT/KRT ve 1'ine de (%4)

sadece KRT uygulanmıştır. Sadece RT yapılan hastalarda 2 yıllık sağkalım %57, cerrahi+RT/KRT alan hastalarda ise 2 yıllık sağkalım %61 olarak tespit edildi ve iki grup arasında sağkalım yönünden fark yoktu. Bu sonuç hasta gruplarımızın az olmasından dolayı kaynaklandığını düşünmekteyiz. Tüm hastalarımız için evre 1 hastalıkta 2 yıllık genel sağkalım %80, evre 2 hastalıkta ise 2 yıllık genel sağkalım %74 olarak bulundu.

Çoğu randomize klinik çalışmalarda, lokal ileri baş ve boyun metastatik olmayan yassı hücreli karsinom tedavisinde tek başına RT'ye göre KRT üstünlüğü gösterilmiştir. 1993'ten beri yürütülen 63 çalışmadaki 10,000 katılımcı (Baş ve boyun kanseri kemoterapisinin meta-analizi {MACH-NC} ) hem definitif tedavi hem de postoperatiflerde kemoterapinin RT'ye eklenmesinin BBK kaynaklı ölümlerde riskin %12 azalmasıyla sonuçlanmış ve bununla ilgili olarak 5 yıllık sağkalımlarda %4'lük bir artış göstermiştir. Yirmidört ek çalışmayı içeren metaanaliz tek başına RT tedavisi ile KRT kıyaslandığında ölüm riskinde %19'luk bir azalma ve 5 yıllık sağkalımda toplam %8'lik bir düzelme olduğunu ( $p<.0001$ ) ve bu yararın çoğunluğunun eş zamanlı kemoterapinin uygulanmasından kaynaklandığını ortaya çıkarmıştır. İndüksiyon kemoterapiye atfedilen %2'lik sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (119).

RT ile eşzamanlı 5-FU, diğer kemoterapötik ajanlardan daha sıklıkta kullanılmaktadır. Lo ve ark. (119) oral kavite kanserli hastalarda RT ile eş zamanlı 5-FU kullanımının lokal kontrolde ve sağkalımda önemli bir ölçüde iyileşme gösterdiğini belirtmişlerdir. Eş zamanlı KRT rejimlerinde sürekli infüzyonel 5-FU verilmesinde maksimum etki sağlandığı şimdilerde genel anlamda kabul edilmiş durumdadır (119). Sisplatin ve 5-FU'nun kombinasyonu da BBK'ya karşı en etkin sitotoksik ilaç kombinasyonlarından biridir. Sonuç olarak, araştırmacılar bu iki ilacı da çeşitli eş zamanlı tedavi stratejilerine dahil etmişlerdir. Cleveland Kliniğinde randomize bir çalışmada sadece 66-72 Gy RT alan hastalara ve 66-72 Gy RT'yle eş zamanlı RT'nin 1. ve 4. haftalarında uygulanacak şekilde iki kür, 4 gün süreyle sisplatin  $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$  ve infüzyonel 5-FU  $1000\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$  rejimleri verilen hastalara uygulanmıştır. Akut toksisite KRT

alan hastalarda RT alan hastalara göre, özellikle kilo kaybı yönünden daha fazla bulunmuştur. Üç yıllık hastalıktan bağımsız sağkalım KRT alan hastalarda sadece RT alan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (%67'ye karşı % 52 p=0.03). Tüm sağkalım da her iki tedavi modalitesi arasında önemli bir oranda farklılık olmamasına rağmen, 3 yıllık sağkalım ise KRT grubunda daha yüksek bulunmuştur (%57'ye %35 p= 0.02) (119).

Pignon ve ark. (117)'nin 1965-2000 yıllarını kapsayan, 16485 olguluk, 87 randomize klinik çalışmadaki olgu kayıtlarına dayalı yaptıkları meta-analiz, kemoterapi uygulama şekli ve tercih edilecek ajanlar konusunda yüksek düzeyde kanıt oluşturmuştur. Meta-analizde radyoterapiye kemoterapi eklenmesi ile tüm grupta 5 yıllık %4.5 (HR=0.88, p<0.0001); eş zamanlı uygulamalarda ise %6.5 (HR=0.81, p<0.0001) mutlak sağkalım avantajı gösterilmiştir. Ayrıca, tek ajan kullanımında platinin diğer ajanlara üstünlük sağladığı (p<0.0006) bildirilmiştir. Lokoregional (HR=0.74, p<0.0001) ve uzak metastaz (HR=0.88, p<0.04) kontrollerinde eş zamanlı uygulamalar indüksiyon kemoterapilerine üstün bulunmuştur. Ancak bu meta-analiz, 2000 sonrası, özellikle sağkalım avantajı göstermiş olan taksanlı şemaların yer aldığı indüksiyon kemoterapisi sonuçlarını içermemektedir (120).

Alman meta-analizi ise 1975-2003 yılları arasında yayınlanmış, 10225 olguluk, 32 randomize çalışma sonuçlarına dayanmaktadır. Pignon ve ark.larının meta-analizine benzer şekilde fluorourasil ve sisplatinin birlikte veya tek tek konvansiyonel veya hiperfraksiyone veya akselere radyoterapi ile birlikte uygulanmasıyla KRT'nin 2 yıllık %13-15 (p<0.0001) mutlak sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Her iki meta-analiz sonucuna göre sisplatinin tek başına veya fluorourasil ile kombine şekilde radyoterapi ile eş zamanlı kullanımı standart tedavi olarak önerilmektedir. Ancak eş zamanlı kemoradyoterapi uygulamalarında tümörde radyoduyarlılık arttırılırken normal doku etkilerinde de artış geliştiğini unutmamak gerekir (121).

Bizim çalışmamızda da lokal ileri hastalıkta 4 (%18) hastaya sadece RT, 13 (%27) hastaya indüksiyon KT+RT/KRT, 23 (%47) hastaya cerrahi+RT/KRT ve 9 (%18) hastaya da KRT uygulanmıştır. Bu hastalardan cerrahi veya

indüksiyon KT sonrası veya tek başına KRT toplam 34 hastaya (%41) uygulanmış olup bunların 16'sına (%47) haftalık sisplatin ve 17'sine (%50) haftalık sisplatin+dosetaksel rejimleri uygulanmıştır ancak infüzyonel eşzamanlı 5-FU rejimleri uygulanmamıştır. KRT uygulanan hastalarda 2 yıllık sağkalım, uygulanmayan hastalara göre istatistiksel olarak farklı bulunmadı. İki yıllık sağkalım KRT uygulanan hastalarda %53 olarak tespit edildi. KRT yapılan hastalarda sisplatin kullanılan hasta grubunda 2 yıllık sağkalım %59, cisplatin+dosetaksel kullanılan hastalarda ise %63 idi. Her iki grup için sağkalım bakımından anlamlı fark izlenmedi. İndüksiyon KT sonrasında RT veya KRT yapılan 13 lokal ileri hastalığa sahip vakalarda 2 yıllık sağkalım %56 idi.

GORTEC 2000-01 çalışmasında, lokal ileri evre larinks ve hipofarinks kanserlerinde dosetaksel-sisplatin-fluorourasil (TPF) ve sisplatin-fluorourasil (PF) indüksiyon KT rejimleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya göre TPF kolunda dosetaksel 75mg/ m<sup>2</sup> 1gün, sisplatin 75mg/ m<sup>2</sup> 1gün, 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup> sürekli infüzyonel şeklinde 5 gün, PF kolunda ise sisplatin 100mg/ m<sup>2</sup> 1gün, 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> sürekli infüzyonel 5 gün şeklinde 3 kür uygulanmıştır. Hastalara 3 kür İndüksiyon KT sonrası adjuvan konvansiyonel 70 Gy RT uygulanmıştır. Tüm sağkalım TPF alan hastalarda %36 , PF alanlarda ise %39 olarak bulunmuştur (74).

TAX 323 çalışmasında da lokal ileri evre BBK'lı 358 hasta, indüksiyon PF (5FU+sisplatin) ve indüksiyon TPF kollarına randomize edilmiştir. Kemoterapi sonrası konvansiyonel radyoterapiyle tedaviye devam edilmiştir. Kemoterapiye tam yanıt oranları TPF kolunda anlamlı oranda daha üstün bulunmuştur (%19.9' a karşı %33.3) (p=0.004) ayrıca, genel sağkalımın da TPF kolunda daha iyi olduğu tespit edilmiştir (14.2 ay'a karşı 18.6 ay) (p=0.0052) (122).

Faz III çalışmalar, PF indüksiyon KT'sine taksan eklenmesinin tek başına PF'den daha az toksisite ile beraber tüm sağkalımda belirgin düzelmeye yol açtığını göstermiştir. EORTC 24976 çalışmasında dosetaksel (75mg/m<sup>2</sup>,1 gün), platinium (75mg/m<sup>2</sup>, 1 gün), 5-FU (750 mg/ m<sup>2</sup>, 5 gün) veya platinium (100 mg/ m<sup>2</sup>, 1 gün) ve yalnız 5FU'dan (1000mg/ m<sup>2</sup>, 5gün) oluşan 4 kür indüksiyon KT'yi takip eden RT alan 358 hasta tedavi edilmiştir. Hastaların dörtte üçü

konvansiyonel fraksiyone RT almıştır. Tüm sağkalım PF alan hastalarda 14.5 aydan TPF alan hastalarda ise 18,5 aya yükselmiştir ( HR, 0.73; p=0,02). TPF rejimlerinin PF'den daha az toksik olduğu bulunmuştur (77,78).

Bizim çalışmamızda da BBK'lı hastalardan toplam 16 (%20) hastaya indüksiyon KT'si uygulandı. Bu hastalardan 9 (%56) hastaya Doksetaksel+platin+5-FU (TCF), 7 (%44) hastaya da platin+doksetaksel uygulanmıştır. Hastalarımıza Platin+5-FU rejimi kullanılmadı. TCF ve platin+doksetaksel rejimleri kullanılan hastaların sağkalım yönünden anlamlığı, sayının yetersiz olması nedeniyle değerlendirilmedi, ancak toplam indüksiyon KT yapılan hastaların ise 2 yıllık sağkalımları %56 olarak bulundu. Diğer tedavi modaliteleri ile karşılaştırıldığında sağkalım yönünden anlamlı bir fark bulunmadı.

Krstevska ve ark. nın (123) yaptığı bir çalışmada larinks, orofarinks ve hipofarinks lokalizasyonlu hastaları, konvansiyonel RT, hiperfraksiyone RT, akselere fraksiyone RT ile tedavi etmişlerdir. Bu çalışmaya göre 51 hasta konvansiyonel RT ile (66-70 Gy, 6.5-7 haftada, 2 Gy fraksiyonda, haftada 5 fraksiyon ), 50 hasta hiperfraksiyone RT ile (74.4- 79.2 Gy, 6.2- 7 hafta, 1.2 Gy fraksiyon günde 2 defa ), 51 hastada konkomitant boostlu akselere fraksiyone RT ile ( 68.7-72 Gy, 6 hafta, 1.8 Gy fraksiyon ve son 11-12 tedaviye ek 1.5 Gy boost ile) tedavi edilmiştir. Lokorejyonel kontrol açısından her 3 RT modaliteleri arasında fark olmadığı bildirilmiştir (%41, %35, %49, p=0,690). Tüm sağkalım oranları konvansiyonel fraksiyonasyonda %50.2, hiperfraksiyonasyonda %40.1, akselere RT'de ise %50.5 olarak bulunmuştur ve bu oranlar arasında belirgin fark bulunmamıştır (123). Biz de hastalarımızdan 8 hastaya hiperfraksiyone şema ile günlük 120 cGy x 2 fraksiyon, 64 hastaya da konvansiyonel fraksiyon şeması ile günlük 180-200 cGy RT dozu uyguladık. İki yıllık sağkalım oranını hiperfraksiyone RT ile tedavi edilen hastalarda %71, konvansiyonel RT ile tedavi edilen hastalarda ise %61 olarak bulduk. Bu sonuca göre her iki RT modalitesi arasında sağkalım yönünden anlamlı fark bulunmadı.

Rades ve arkadaşlarının (124) yaptığı çalışmada BBK için en önemli prognostik faktörlerinin, rezeksiyon genişliği, RT öncesi Hb seviyesi, tümör

evresi ve performans durumu olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre T1-2 tümör evresine sahip hastaların 2 yıllık sağ kalımları %86, T3-4 tümörlü hastaların ise %68 olduğu belirtilmiştir (p=0.016). Aynı çalışmada evre I-III hastalarda 2 yıllık sağkalım %86, evre IV hastalarda ise %68 olduğu (p=0.037) ve N0-2a nodal evresine sahip hastalarda %83, N2b-3 nodal evresine sahip hastalarda ise 2 yıllık sağkalımın %67 olduğu bildirilmiştir (p=0.06). Yine bu çalışmada RT başlangıcındaki Hb seviyelerine göre anemi varlığında 2 yıllık sağkalım %63 (p=0.036), ECOG performans statüsü 0-1 olan hastalarda %83, ECOG performans statüsü 2 olan hastalarda ise %54 olarak bildirilmiştir (p=0.001) (124).

Bizim çalışmamızda da T1-2 tümör evresine sahip hastalarda 2 yıllık sağ kalım sırasıyla %84, %64, T3-4 tümör evresine sahip hastalarda ise %74, %22 olarak bulundu ve bu da T evresinin prognozu olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. BBK'lı hastalarda prognozun teşhis sırasında evreyle doğrudan ilişkili olduğu birçok çalışmada bildirilmektedir. Evre I hastalarda 5 yıllık sağkalım %80 üzerindeki bu oran evre IV hastalarda %40'ın altına düşmektedir (47). Çalışmamızdaki Evre I, II, III ve IV tümörlü hastalarımızın ise 2 yıllık sağkalımları sırasıyla %80, %74, %90 ve %24 olarak bulunmuştur ve ileri evrenin sağkalımını olumsuz etkilediği tespit edilmiştir. Çalışmacılar boyunda metastatik lenf nodu varlığının, sağkalım oranını aynı T evresinde lenf nodu tutulumu olmayanlara kıyasla %50 azalttığını bildirmişlerdir (22). Çalışmamızdaki N0-1-2 nodal evreye sahip hastalarımızda da 2 yıllık sağkalım sırasıyla %67, %73, %28 olarak bulunmuştur ve lenf nodu metastazının da prognozu kötü etkilediği tespit edilmiştir.

BBK'lı hastalarda aneminin kötü prognostik faktör olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (125,126). Ancak bu olumsuz prognostik etkinin nedeni tam olarak açıklanamamaktadır. Aneminin tümör hipoksisini derinleştirdiğini ve buna bağlı olarak RT ve KT etkinliğinin azalmasıyla olumsuz sonuçların olabileceğini savunan yazarlar yanında, tedavi direncinden bağımsız olarak aneminin tümörün agresif karakterinin göstergesi olduğunu savunan yazarlarda bulunmaktadır (127). Çalışmamızda RT başlangıcında anemisi olan hastalarda 2 yıllık sağkalım %41 olarak bulunmuştur ve bununla 2 yıllık sağkalımı olumsuz

yönde etkilediği tespit edilmiştir. Birçok malignite yanı sıra BBK tanılı hastalarda da tedavi öncesi performans durumunun tedavi sonuçlarını etkilediği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ECOG performans statüsü 0 olan hastalarda 2 yıllık sağkalımın %94, ECOG performans statüsü 1 olan hastalarda ise 2 yıllık sağkalımın %41 olarak bulunması, ECOG performans durumunun sağkalımı etkilediğini göstermektedir.

Çok sayıda çalışma perinöral invazyonun en önemli kötü prognostik faktör olduğunu bildirmiştir (46). Perinöral invazyonun varlığının, lejyonal lenf nodu metastaz riskini artırdığı, BBK'lı hastaların definitif tedavisinden sonra lokorejyonel kontrolü ve tüm sağkalımı olumsuz yönde etkilediği de bildirilmiştir. Bazı çalışmalar ise perinöral invazyonun uzak metastaz riskini de artırdığını savunmuştur (128). Yılmaz ve ark. (129) ise perinöral invazyonun boyun metastazı üzerine etkisinin sınırlı olduğunu bildirmişlerdir (129). Bizim çalışmamızda da perinöral invazyon pozitifliği tespit edilen hastalarda 2 yıllık sağ kalım, perinöral invazyonu negatif olan hastalarla eşit bulunmuş (%58) ve istatistiksel anlamlılıkta bir ilişki gösterilememiştir.

BBK'lı hastaların %50'sinden fazlasında lenfovasküler invazyon görülmektedir (46). Bizim çalışmamızdaki hastalarda ise 17 (%47) hastada lenfovasküler invazyon tespit edildi. Yılmaz ve ark. (129) perivasküler invazyonun lokal ve rejyonel nüksü artırdığını, uzak metastaz riskini etkilemediğini; perivasküler invazyon pozitifliğinin cerrahi ile nüks arasındaki süreyi belirgin derecede kısalttığını bildirmişlerdir ve aynı çalışmada perivasküler ve perinöral yayılımın boyun metastazında artışa neden olarak, sağkalım ve nüksü etkilediği belirtilmiştir (129). Hinerman ve ark. (130) ise cerrahi ve postoperatif RT ile tedavi edilen BBK'lı 226 hastayı incelemişler ve lenfovasküler invazyonun lokorejyonel kontrole korele olmadığını, postoperatif RT'nin de lenfovasküler invazyonla ilişkili kötü prognozu azattığını bildirmişlerdir (130). Çalışmamızda da lenfovasküler invazyon tespit edilen hastalarda 2 yıllık sağkalım oranları %57 olarak bulunmuştur ancak sağkalım açısından lenfovasküler invazyon tespit edilmeyen hastalarla belirgin fark olmadığını göstermiştir.



Ektrakapsüler invazyonun, hastalısız sağkalım ve tüm sağkalım için belirgin bir prognostik faktör olduğu birçok çalışmada belirtilmektedir. Nicolai ve ark.nın (131) yaptığı retrospektif bir çalışmada cerrahi ve postoperatif RT ve tek başına cerrahi ile tedavi edilen BBK'lı 281 hasta değerlendirilmiştir. Beş yıllık sağkalım N0 hastalarda %65'e karşılık, ektrakapsüler invazyonu olmayan nod tutulumu olan hastalarda %49 ve ektrakapsüler invazyonu olan nod tutulumu olan hastalarda ise %20 olarak bulunmuştur (131). Bu verilere göre ektrakapsüler invazyon pozitifliğinin sağkalımı olumsuz yönde etkilediği düşünülebilir. Çalışmamızda ektrakapsüler invazyon tutulumu sadece cerrahi yapılmış hastalarda gösterilmiştir. Ektrakapsüler invazyon durumu belli olan hastalar için ektrakapsüler invazyonun pozitif olması sağkalımı olumsuz olarak etkilememektedir. Bu sonuç muhtemelen hastaların büyük çoğunluğunda ektrakapsüler invazyon durumunun belli olmamasıyla ilişkili olabilir.

Khandavilli ve ark. (132) yaptığı çalışmada, serum CRP seviyesinin oral skuamöz hücreli karsinomada bağımsız prognostik bir faktör olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada CRP seviyesi normal olan hastalarda 2 yıllık sağkalım %90 bulunmuşken, CRP seviyesi yüksek olan hastalarda ise 2 yıllık sağkalım %44 olarak bulunmuştur, bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir ( $p=0.003$ ) (132). Bizim çalışmamızda da CRP seviyesi normal olan hastalarda 2 yıllık sağkalım %71, CRP seviyesi yüksek olan hastalarda ise 2 yıllık sağkalım %40 olarak bulundu. Bu sonuca göre tedavi başlangıcındaki serum CRP seviyesinin prognozu etkilediği tespit edildi. Ayrıca çalışmamızda RT'ye ara verilmeside sağkalımı olumsuz etkilemekteydi.

Yapılan çalışmalarda, lokal ileri evre BBK'lı hastalarda KRT'nin hastalısız ve genel sağkalımda kanıtlanmış olumlu etkisine rağmen, erken dönem mukoza yan etkilerini belirgin artırdığı tespit edilmiştir. Özellikle eş zamanlı 5-FU'nun kullanımının zor olduğu sonucuna varılmıştır. Üç yıllık genel sağkalımların %40'lardan %60-70'lere çıkarıldığı, grade 3 ve üzeri mukozit görölme oranları da %98'lere ulaştığı bulunmuştur (133,134).

Bernier ve ark. ve Cooper ve ark.nın (75,76) yaptığı çalışmalarda da sisplatinle eş zamanlı yapılan RT'de grade 3 ve 4 mukozit oranlarının tek başına

RT'ye göre iki kat fazla olduğu ve ölüm riskinde de %2 'lik bir artış gösterdiği bulunmuştur. Bonner ve ark.da (135) KRT'nin mukozit, beslenme tüpü bağımlılığı, dermatit, hematolojik supresyon ve enfeksiyon riskini artırdığını bildirmişlerdir (135).

Adelstein ve ark. (136) lokal ileri evre BBK'da 70 Gy RT ile eş zamanlı sisplatin (100mg/m<sup>2</sup>/1. 22. ve 43. Günler ) uygulamasında grade 3 ve üzeri yan etki oranını %89 olarak bildirmişlerdir (136). Forastiere ve ark. (137) cerrahi ile rezeke edilen larinks kanserli hastalarda 3 haftada bir 100 mg/m<sup>2</sup> sisplatinle eş zamanlı RT uygulamasında grade 3 ve 4 toplam toksisiteyi %77 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada grade 3 mukozit oranı %64 olarak belirtilmiştir (137).

Buna karşılık günlük ya da haftalık düşük doz ile yapılan KT uygulamalarında yan etkilerin daha az olduğu bildirilmiştir (138). Serin ve ark. (138) çalışmalarında haftalık 30mg/m<sup>2</sup> sisplatinle eş zamanlı RT uygulanan hastalarda ciddi mukozit oranını %17 olarak bildirmişlerdir (138). Jeremic ve ark. (139) 6 mg/m<sup>2</sup>/gün sisplatinle konvansiyonel RT uygulanan hastalarda, yan etkiye bağlı tedaviye ara verilmesine rağmen tek başına RT ile yan etki açısından anlamlı farklılık izlemediklerini bildirmişlerdir (139).

Biz de çalışmamızda KRT alan hastalarımızın 13'ünde (%38) grade 1-2 mukozit, 12'sinde (%62) grade 3-4 mukozit tespit ettik. RT alan hastalarımızda ise 27 (%71) hastada grade1-2 mukozit, 9 (%24) hastada ise grade 3-4 mukozit görüldüğü tespit edilmiştir. Mukozit septomlarının, her iki tedavi modaliteleri arasında karşılaştırmasında KRT tedavisi alan hastalarda grade 3-4 mukozit oranı daha yüksek iken RT alan hastalarda grade 1-2 mukozit oranı daha fazlaydı. Mukozit gelişiminin yapılan çalışmalarda tedaviye ara verilmesinde en önemli neden olduğu ve bu ara verilmesinin de tümör kontrolünde azalmaya yol açtığını düşünürsek bu konuda hastaların oral hijeninin sağlanması ve yan etkilerin yakın takip edilmesinin hastaların tedaviye uyumunu artıracığı kanısındayız.

Starr ve ark. (140) yaptığı çalışmada KRT ile tedavi edilen hastalarda daha fazla çiğneme güçlüğü ve sürekli beslenme tüpü gereksinimi olduğunu bildirmişlerdir (%25'e karşı %51, p=0.02) (140). Göz önünde bulundurulması

gereken diğer önemli yan etkiler yumuşak doku, kemik ülserasyonu ve nekrozu, boyun fibrozisi, trismus, diş çürükleri, epilasyon ve hipotiriodizmdir. Lee ve ark.(141) %32, Chan ve ark. (142) %74, Wee ve ark (143) %12, Cheng ve ark. (144) ise %25 oranında KRT alan hastalarda kilo kaybı bildirmişlerdir (141-144).

Mangar ve ark. (145) çalışmalarında enteral beslenme desteği ve nazogastrik tüp ihtiyacının ileri evre ve performansı düşük hastalarda anlamlı olarak daha fazla olduğunu belirtmektedirler (145). Yine başka bir çalışmada da KRT ile tedavi edilen hastaların tümünde oral beslenme ürünü veya parenteral destek tedavi gereksiniminin ortaya çıktığı ve bu hastaların %10'una da hospitalizasyon gerektiği bildirilmiştir (69).

Bizim çalışmamızda da kilo kaybı tedavi modalitelerine göre değerlendirilmiş olup RT alan hastaların 36'sında (%95), KRT alan hastaların ise 28'inde (%82) kilo kaybı tespit edilmiştir ve kilo kaybı yönünden tedavi modaliteleri arasında fark görülmemiştir. Hastaların çoğunda başlangıçtan itibaren kilo kaybının olması ve tedavi süresince beslenme güçlüğünün de eklenmesiyle kilo kaybının artabileceği göz önüne alındığında, olguların tedaviye başlamadan önce beslenme desteği ve gastrostomi gereği için değerlendirilmesi uygun olacaktır. Böylece hastalarda yeterli beslenme desteği sağlanarak yan etkiler azaltılarak hastaların tedaviye uyumu artırılmış olacaktır.

Atasoy ve ark. (146) yan etkiler incelendiğinde nazofarinks kanserli hastalarda tüm grade 3 yan etkiler, grade 2 halsizlik, tat duyusu değişikliği ve kilo kaybınının anlamlı olarak daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu hastalarda indüksiyon tedavi oranı %61,7 olarak saptanmıştır. Mukozit şiddet ve oranının faktörlere bağlı incelemesinde de görüleceği gibi indüksiyon KT'nin varlığı ve bu uygulamaya bağlı toplam sisplatin dozunun grade 3 yan etki görülmesini anlamlı olarak etkilediğini belirtmişlerdir (146).

Çok merkezli Fransız çalışması GORTEC 94-01, evre 3-4 orofarinks kanserli hastalara uygulanmıştır. Radyoterapi her iki kolda da konvansiyonel 2 Gy, günde tek fraksiyon total 70 Gy uygulanmıştır. Kombine modalite kolundaki hastalar ayrıca 3 kür eşzamanlı karboplatin (70mg/m<sup>2</sup>) ve sürekli infüzyon 5-FU (600mg/m<sup>2</sup>/gün, 4gün) almışlardır ve 226 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir.

Ortalama takip 4 yılı aşmıştır. Kombine modalite terapisi 5 yıllık lokorejyonel kontrolde (%48'e %25; p=0.002) hastalıktan bağımsız sağkalımda (%37'ye %15 p=0.01) ve tüm sağkalımda (%23'e %16; p=0.05) önemli bir gelişmeyle sonuçlanmıştır. Etkinlikteki bu ilerleme akut mukozitinde de %39'dan %71'lik (p=0,005) önemli bir artışı beraberinde getirmiştir. (grade $\geq$ 2). Ayrıca ciddi akut kutanozuz, hematolojik toksisite ve daha kötü beslenme durumu kombine modalite tedavisi alan hastalarda önemli ölçüde sık rastlanan bir durum olduğu belirtilmiştir. Kombine modalite tedavisi hastalarının % 27'sinde, tek başına RT ile tedavi edilen hastaların %12'sinde ciddi geç toksisite, öncelikli servikal fibrozis meydana gelmiştir (p=0.04). Ciddi dental komplikasyonların kombine modalite hastalarında iki kat daha fazla sıklıkta olduğu belirtilmiştir (%37'ye %18; p=0.01) (147).

Prospektif randomize bir çalışmada, küratif veya postoperatif RT alan squamoz hücreli BBK'lı hastaların bir kısmına RT öncesi amifostin verilerek (RT'den 15-30 dk önce 200mg/m<sup>2</sup>) tedavi sonuçları yan etki açısından karşılaştırılmıştır. RT 1.8-2.0 Gy/gün 50-70 Gy total dozda verilmiştir. Dozlar definitif veya postoperatif duruma göre ayarlanmıştır. Primer çalışmanın sonucu grade  $\geq$ 2 akut ve geç kserostomi ve grade  $\geq$ 3 akut mukozitle sonuçlanmıştır. Hastaların 2/3'ü postoperatif RT almıştır. Her iki tedavi kolunda ortalama total doz 65 Gy idi. Akut grade  $\geq$  2 kserostomi insidansı yalnız RT alan hastalarda %78'e karşı amifostinle beraber RT alanlarda %51 olarak bulunmuştur. RT tedavisinin 1. yılında her iki grup kıyaslandığında yalnız RT alan grupta grade  $\geq$ 2 kserostomi görülme oranı %57 iken amifostinle beraber RT alan grupta %34 olarak bulunmuştur (p=0,002). RT'den sonraki 2. yılda ise oranlar sırasıyla %36 ve %19 olarak bulunmuştur (148).

Çalışmamızda KRT ve RT alan hastalarımızda anemi, nötropenik ateş, kserostomi, bulantı-kusma, grade 1-2 ve grade 3-4 trombositopeni, nötropeni, cilt reaksiyonları, mukozit ve kilo kaybı gibi yan etkiler görülmüştür. Bu semptomlardan nötropeni, nötropenik ateş ve mukozit yan etkilerinin KRT alan hastalarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.

Çalışmamızda KRT 34 hastaya uygulanmış olup 16 hastaya haftalık sisplatin, 17 hastaya haftalık sisplatin ve dosetaksel dozlarında iki farklı rejim uygulanmıştır. Nötropeni, nötropenik ateş, trombositopeni, anemi, mukozit ve bulantı kusma yan etkileri bakımından değerlendirildiğinde her iki rejiminde yapmış oldukları yan etki birbirine benzemektedir.

Kim ve ark. (149) yaptığı çalışmada cerrahi tabanlı ve RT tabanlı tedavi edilen toplam 133 orofaringeal kanserli hasta incelemiştir. RT alan grupta ağız kuruluğu, kilo alımında güçlük ve ağrı kesici kullanımı semptom skorları yüksek bulunmuştur. BBK'lı hastalarda yaş, seks, medeni durum, komorbidite ve değerlendirme zamanı gibi birçok faktörün QOL'yi etkilediği bilinmektedir (149). Van der Schroeff ve ark. (150) 24 yaşlı ( $\geq 70$  yaş) ve 33 genç (45-60 yaş) hastada QOL ile kıyaslama yaptıklarında yaşın bağımsız etkiye sahip olmadığını bulmuşlardır (150). Hammerlid ve ark. (151) emosyonel ve sosyal fonksiyon için yaşlı hastalardaki skorları 65 yaş altındaki hastalardan daha iyi bulmuşlar fakat fiziksel fonksiyon ve değişik semptom ölçümleri için skorları ise daha kötü bulmuşlardır (151).

Birçok çalışmada tedavi boyunca QOL skorlarının bozulduğu, tedavinin 1. yılı skorların düzeldiği ve sonra stabilize olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da EORTC QLQ-H&N35 skorları tedavi süresince bozulmuştur, RT bitiminden 1 ay sonrasında da düzelmemiştir ancak, RT bitiminden 6 ay sonrasında düzelmeye başlamıştır.

Boscolo-Rizzo ve ark. (152) EORTC QLQ-C30 ve H&N35 anketini T3-4 orofaringeal kanserli 57 hastada, KRT alan hastalara (31 hasta) karşı, cerrahi ile postoperatif RT alan hastaları (26 hasta) kıyaslamak için kullanmışlardır. KRT grubu yorgunluk, ağrı, yutma problemleri, sosyal ortamda yeme sıkıntısı, sosyal ilişki kurma sıkıntısı semptomlarında avantajlı bulunmuş ancak diş problemleri, ağız açma problemi, ağız kuruluğu ve tükürük yapışkanlığı semptomlarında olumsuz olarak bulunmuştur (152).

Tichudi ve ark. (153) QOL'yi 3 farklı tedavi modalitesinden sonra araştırmışlardır. Bunlar yalnız cerrahi (31 hasta), yalnız RT (19 hasta) ve cerrahi ile beraber postoperatif RT (49 hasta) alan hastalardı. RT tedavisi almayan

hastalarda yutma problemi, sosyal ortamda yeme sıkıntısı, sosyal ilişki kurma sıkıntısı, ağız kuruluğu, tükürük yapışkanlığı ve ağız açma problemlerinin belirgin az oranda olduğu tespit edilmiştir (153).

Aplak ve ark.nın (154) yaptığı çalışmada tümör, lokalizasyon yeri, kanser evresi, tedavi tipi ve RT dozunun BBK'lı hastaların yaşam kalitesine etkileri araştırılmıştır. 102 BBK'lı hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastalara yalnız RT, KRT ve cerrahi ve postoperatif RT tedavileri uygulanmıştır. Tedavi tipleri arasında skorlar kıyaslandığı zaman sadece RT ile tedavi edilen hastalarda fiziksel fonksiyon, emosyonel fonksiyon ve yaşam kalitesi için iyi skorlar bulunmuştur (fiziksel fonksiyon için  $p=0,029$ , emosyonel fonksiyon için  $p<0,001$  ve yaşam kalitesi için  $p=0,009$ ). RT ve postoperatif cerrahi grubunda yorgunluk, ağrı, uykusuzluk, kilo kaybı, konuşma ve yutma problemleri, dispne, sosyal ilişki kurma sıkıntısı puanları belirgin yüksek olarak bulunmuştur, cerrahinin sağkalımı arttırdığını fakat kalıcı fonksiyonel ve fiziksel değişikliklerin QOL'yi ve performans seviyesini negatif etkilediğini de belirtmişlerdir. Yine bu çalışmada radikal cerrahi grubunda yutma ve konuşma problemleri, uykusuzluk, dispne, duyu problemleri, sosyal iletişim problemleri için puanları belirgin olarak yüksek bulmuşlardır (154).

Minovi ve ark. (155) laringeal karsinoma için sadece lazer mikrocerrahisi veya lazer mikrocerrahisi ile birlikte adjuvan RT uygulanan olguların uzun dönem yaşam kaliteleri EORTC QLQ-C30 ve QLQ-H&N35 formları ile değerlendirilmiştir. Konuşma problemleri ve öksürük için semptom skorları her iki grupta da yüksek bulunmuştur. Adjuvan RT alan hastalarda özellikle tat değişikliği ve duyu problemleri ( $p<0,005$ ), ağız kuruluğu ( $p<0,01$ ), tükürük yapışkanlığı için belirgin yüksek skorlar tespit edilmiştir. Ağrı, yutma, sosyal ortamda yeme, ağız açma problemleri, ağrı kesici kullanımı ve ek besleyici madde alımı açısından her iki grup arasında belirgin farklılık bulunmamıştır (155).

Bizim çalışmamızda, RT alan hastalarda cinsel isteksizlik ve ağız kuruluğu, KRT alan hastalarda cinsel isteksizlik ve ek besleyici madde alma ihtiyacı, indüksiyon KT+RT/KRT uygulanan hastalarda sosyal ilişki kurma sıkıntısı, cinsel isteksizlik, ağız kuruluğu, tükürük yapışkanlığı, kendini hasta

hissetme, ek besleyici madde alma ihtiyacı, kilo kaybı ve kilo alımı, cerrahi+RT/KRT uygulanan hastalarda ise sosyal ortamda yeme sıkıntısı, cinsel isteksizlik, diş problemleri, ağız kuruluğu, tükürük yapışkanlığı, ek besleyici madde alma ihtiyacı ve kilo alımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tedavi modaliteleri kombine edildikçe, hastaların yaşam kalitelerinin daha fazla bozulduğu bulunmuştur.

Aplak ve ark. (154) QLQ H&N35 için; ağrı, yutma, sosyal ortamda yeme, sosyal ilişki kurma, konuşma problemleri, tat/koku ve trismus için belirgin istatistiksel farklılıklar tespit etmişlerdir. Oral kavite kanserli hastalar için ağrı, sosyal ortamda yeme sıkıntısı, tat kaybı, ağız açma problemi ve trismus için kötü değerler bulunmuştur. Faringeal kanserli hastalar için yutma problemleri ( $p=0,0001$ ), laringeal kanserli hastalar için konuşma problemleri ( $p=0,003$ ) için olan skorlar kötü bulunmuştur. Hastalık evreleri arasında belirgin farklılıklar tespit edilmiştir. Evre I, II hasta skorlarının evre III ve IV hastalardan daha iyi olduğu gözlenmiştir. Evre III ve IV tümörlü hastalarda yorgunluk, dispne, uykusuzluk, bilinç kaybı, yutma güçlükleri, sosyal iletişim, tat/koku kaybı ( $p<0,05$ ) için yüksek skorlar bulunmuştur. Evre I ve II tümörlü hastalarda ise fiziksel fonksiyon için skorların daha iyi olduğu bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (154).

Campbell ve ark. (156) yaptığı çalışmada ileri evre kanserli hastalarda yutma problemleri, konuşma problemleri, fiziksel aktivite zorlukları için skorlar yüksek bulunmuştur (156). Bu da, ileri evre hastalarda yaşam kalitesinin düşük olduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda ileri evre hastalarda cinsel isteksizlik, diş problemleri, ağız kuruluğu, tükürük yapışkanlığı, ek besleyici madde alımı, kilo alımı semptomları için istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Ayrıca; evre II tümörlü hastalar için duyuşsal problemler, evre III tümörlü hastalar için yutma problemleri, konuşma problemleri, sosyal ortamda yeme sıkıntısı, kendini hasta hissetme, evre IV tümörlü hastalar için ağrı ve kilo kaybı semptom skorları yüksek bulunmuştur buda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Her 3 lokalizasyonda da ek besleyici madde alımı ve kilo alımı için istatistiksel farklılıklar tespit edilmiştir. Nazofarinks ve larinks kanserli hastalarda cinsel

isteksizlik, diş problemleri, ağız kuruluğu, tükürük yapışkanlığı için istatistiksel farklılıklar bulunmuştur. Buna ek olarak oral kavite kanserli hastalar için ağrı, larinks kanserli hastalar için yutma problemleri, sosyal ortamda yeme sıkıntısı, sosyal ilişki kurma sıkıntısı ve kendini hasta hissetme ölçekleri yüksek bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Minovi ve ark. (155) yaptığı çalışmada yaşam kalitesi göstergelerinin tedavinin tamamlanmasından sonraki izlem uzunluğundan bağımsız olduğunu göstermişlerdir. Beş yıldan uzun izlem süresi olan hastalar için global yaşam durumu ve sosyal fonksiyon semptomlarında çok az iyi düzelmiş sonuçlar göstermesine rağmen lazer mikrocerrahisinden sonra öksürük, konuşma gibi semptomlarda belirgin farklılıkların olmadığı tespit edilmiştir. Özellikle öksürük ve konuşma problemlerinin yapılan birçok çalışmalarda zamanla düzeldiği belirtilmesine rağmen bunun aksine Minovi ve ark. (155) yaptıkları çalışmada bu skorların zamandan bağımsız olduğu tespit edilmiştir (155). Bizim çalışmamızda da semptom skorlarının zamanla düzeldiği bulunmuştur.

Osthus ve ark. (157) yaptığı çalışmada başarılı tedavi edilen BBK'lı hastalarda emosyonel ve fiziksel fonksiyonlarının yaşam kalitesi skorlarının sağkalımı önceden tahmin ettiği bildirilmiştir. Bu çalışmada 139 BBK'lı hasta anketi alınmış ve 67±32 ay takip edilmiştir. Sağlık ilişkili yaşam kalitesi skorları (HRQoL) EORTC QLQ-H&N35 ile ölçülmüştür. Bu ölçüme göre kendini hasta hissetme, cinsel isteksizlik, ağız açma ve yutma problemi, ağrı skorlarının sağkalımı tahmin ettiği sonucuna varılmıştır. Başarılı tedavi edilen BBK'lı hastalarda EORTC QLQ-H&N35 ağız açma ve yutma skorlarının sağkalımı tahmin ettiği gösterilmiş ve bunlarla diş problemleri birlikteliği hipotezi ağız sağlığı ve/veya beslenme durumu ile birlikte bunların arasındaki ilişkinin sağkalım tahmininde etkili olduğu bulunmuştur (157).

Bizde çalışmamızda QLQ-H&N35 anketinde, semptom ölçeklerinin RT başlangıcı, ortası, bitimi, bitiminden 1 ay ve 6 ay sonrası medyan değerlerini, hastaların tedaviye yanıtına göre değerlendirdik. Buna göre, ağrı, konuşma problemleri, sosyal ortamda yeme sıkıntısı ve sosyal ilişki kurma sıkıntısı skorlarının tedaviye yanıtı önceden tahmin ettiğini bulduk. Bu nedenle BBK'lı



hastaların tedavi süresince hayat kalitelerinin değerlendirilmesi, hastaların tedavisinde yeni değişikliklerin olmasına yol açacağını düşünmekteyiz.

## SONUÇ

Çalışmamızda, Ocak 2007-Ekim 2010 tarihleri arasında kliniğimize başvurmuş ve BBK tanısı konmuş 82 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenerek hastalara ait klinik, demografik özelliklerin belirlenmesi, uygulanan tedavi modalitelerine göre yanıt oranları, lokal kontrol, sağkalım üzerine etkileri ve bu hastaların hayat kaliteleri, uygulanan tedavi modaliteleri, tümör lokalizasyonu, tümör evresi ve tedaviye yanıt açısından değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda BBK'lı hastalardan 28 hasta (%34) erken evrede (Evre I-II), 51 hasta (%62) ise lokal ileri evrede (evre III-IVA-B), 3 (%4) hasta da metastatik evrede teşhis edilmiştir.

Çalışmamızdaki hastalardan sigara öyküsü olan toplam 56 hastanın çoğunluğunu 34 (%60) hasta sayısı ile larenks kanserli hastalar oluşturmakta idi buna göre sigara kullanımı ile larenks kanseri arasında diğer tümör lokalizasyonlarına göre anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızdaki evre 1 hastalarımızın 2 yıllık genel sağkalımı %80, evre 2 hastalarımızın 2 yıllık genel sağkalımı %74, evre3 hastalarımızın 2 yıllık genel sağkalımı %90 ve evre 4 hastalarımızın ise 2 yıllık genel sağkalımı %24 olarak bulunmuştur ve buda evrelere göre sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı değiştiğini göstermektedir.

Çalışmamızda, tek değişkenli analizde, lokalizasyon, anemi, CRP düzeyi, yan etki nedeniyle RT'ye ara verilmesi, ECOG performans durumu, T ve N durumu, tümör evresi ve hipertansiyon sağ kalımı etkileyen faktörler olarak belirlendi. Cinsiyet, komorbidite, ekstrakapsüler invazyon, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon varlığı, grade, KRT'de sisplatin KT'sine karşı, sisplatin+dosetaksel verilmesi, mukozit, kilo kaybı ve tedavi şemalarının sağkalımda istatistiksel öneme sahip olmadığı bulundu.

Hastalarımızda tedaviye bağlı olarak en sık gelişen yan etki mukozit ve kilo kaybıydı. Mukozit gelişmesine bağlı olarak yutma güçlüğü, beslenme bozukluğu, genel durum bozukluğu, kilo kaybı gibi tedaviye ara vermeyi ya da tedavinin tamamen kesilmesini gerektirebilecek toksik tabloların gelişmesini

önlemek için gerekli önlemler alınmalıdır. Haftalık toksisite kontrolleri ile destek tedaviye erken başlamak yanında hasta ve yakınlarının tedaviye bağlı oluşabilecek yan etkiler konusunda tedavi öncesi bilgilendirilmesi ve oral hijyenin öğretilmesinin yaşam kalitesini arttıracığı kanısındayız.

Çalışmamızda etkinliği nedeniyle tercih nedeni olan eşzamanlı KRT ile tedavi edilen hasta grubunda yan etki profili, RT alan hastalara göre daha şiddetli bulunmuştur. Bu yüzden hastaların yan etkiler açısından düzenli izlenmesi önem taşımaktadır.

Hastaların yaşam kalitesindeki semptom ölçekleri RT başında ve RT bitiminden 6 ay sonrasında tümör lokalizasyonuna, kanser evresine, tedavi tipine göre değerlendirilmiş olup semptom skorlarının olumsuz yönde etkilendiğini ve bunun da hayat kalitesini etkilediği bulunmuştur. Bu konuda belli standartlara ulaşılabilmesi için çok merkezli prospektif çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak sağkalım ve yaşam kalitesinin artırılması için konformal tedaviler, yakın izlem, erken müdahale ve destek tedavi yoluyla erken ve geç yan etkilerin azaltılması yeni çalışmaların hedefi olmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Engin K, Erişen L. Baş-Boyun Kanserleri. 1.Baskı Bölüm: Baş-Boyun Kanserlerinin Epidemiyolojisi, Nobel Tıp Kitabevi, Bursa, 920s., 2003.
2. K. Kian Ang. Gunderson and Tepper Clinical Radiation Oncology, second ed. Chapter: Head and Neck Tumors, basım yeri, 629p, 2007.
3. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer Statistics. CA Cancer J Clin, 53:5-26, 2003.
4. Öztop İ. Baş-boyun tümörlerinde hedefe yönelik tedavi. Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi, 1(18):46-56, 2008.
5. Harrison, Louis B, Roy B, Houng, Waun KI. Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach, 3rd edition. Chapter: Prognostic Factors in Patients with Head and Neck Cancer. 52-70, Lippincott Williams & Wilkins; 52p, 2009.
6. Mocan Özgen B, Baş-boyun kanserlerinde görüntüleme. Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics, 3(1):15-22, 2010.
7. Moore, Keith LD, Arthur F. Clinically Oriented Anatomy, 5th Edition 998-990 Lipincott Williams and Wilkins; United States 2006.
8. Ridge JA, Glisson BS, Lango MN, Feigenberg S. Cancer Manegement A Multidisciplinary Approach 12th Edition Chapter: Head and Neck Tumors, 872s., 2009.
9. Hansen EK, III Roach M. Kanıta Dayalı Radyasyon Onkolojisi El Kitabı: Dudak ve Oral Kavite Kanseri. Çeviri Editörü:Merdan Fayda, Görkem Aksu, Güven Kitabevi, İzmir, 95s., 2009.
10. Engin K, Erişen L. Baş-Boyun Kanserleri. 1.Baskı Bölüm: Hipofarenks ve Servikal Özofagus Kanserleri, Nobel Tıp Kitabevi, Bursa, 305s., 2003.
11. Chao KSC, Perez CA, Brady LW. Radyasyon Onkolojisi Tedavi Kararları: Hipofarinks Kanseri. Çeviri Editörü: Cengiz Gemici, Alparslan Mayadağlı, Cem Parlak, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 706s., 2004.

12. Hansen EK, III Roach M. Kanıta Dayalı Radyasyon Onkolojisi El Kitabı: Larenks ve Hipofarenks Kanseri. Çeviri Editörü: Merdan Fayda, Görkem Aksu, Güven Kitabevi, İzmir, 536s., 2009.
13. Harrison, Louis B, Roy B, Houg, Waun KI. Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach, 3rd edition. Chapter: Early-Stage Cancer of the Larynx. 340-368, Lippincott Williams & Wilkins; 934p., 2009.
14. Chao KSC, Perez CA, Brady LW. Radyasyon Onkolojisi Tedavi Kararları: Nazofarinks Kanseri. Çeviri Editörü: Cengiz Gemici, Alparslan Mayadağlı, Cem Parlak, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 706s., 2004.
15. Hoppe RT, Phillips TL, Roach M. Textbook of Radiation Oncology, Third edition. Chapter: Head and Neck tumors, 523-736, Elsevier Saunders; California, 1641p, 2011.
16. Harrison, Louis B, Roy B, Houg, Waun KI. Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach, 3rd edition. Chapter: Cancer of the Nasal Vestibule, Nasal Cavity, and Paranasal Sinus: Surgical Management. 455-475, Lippincott Williams & Wilkins; 934p., 2009.
17. Hansen EK, III Roach M. Kanıta Dayalı Radyasyon Onkolojisi El Kitabı: Tükrük Bezi Tümörleri. Çeviri Editörü: Merdan Fayda, Görkem Aksu, Güven Kitabevi, İzmir, 536s., 2009.
18. Cefaro GA, Perez CA, Genovesi D, Vinciguerra A. A Guide for Delineation of Lymph Nodal Clinical Target Volume in Radiation Therapy, first ed. Chapter: Axial CT Radiological Anatomy, 61-161, Springer; Germany, 173p., 2006.
19. Lu JJ, Brady LW. Decision Making in Radiation Oncology, First ed. Chapter: Head and Neck Cancers, 45-203, Springer; Germany, 1105., 2011.
20. Cefaro GA, Perez CA, Genovesi D, Vinciguerra A. A Guide for Delineation of Lymph Nodal Clinical Target Volume in Radiation Therapy, first ed. Chapter: General Considerations, 3-42, Springer; Germany, 173p., 2006.
21. Olshan AF. Epidemiology, Pathogenesis, and Prevention of Head and Neck Cancer, first ed. Chapter: Descriptive Epidemiology: U.S. Patterns, 23-39, Springer; USA, 207p., 2010.

22. Abraham J, Allegra CJ, Gulley J. Klinik Onkolji El Kitabı: Baş Boyun. Çeviri Editörü Alpaslan Mayadağlı, Cem Parlak, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 667s, 2009.
23. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı:Kanser İstatistikleri 2005.<http://sbu.saglik.gov.tr/sb/default.asp?sayfa=ozelistatistik&id=116&kelime=&page=>
24. Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet-Etkililik Projesi 2004-Hastalık yüğü final rapor. <http://www.tusak.saglik.gov.tr/pdf/nbd/raporlar/hastalikyukuTR.pdf>
25. Engin K, Erişen L. Baş-Boyun Kanserleri. 1.Baskı Bölüm: Baş-Boyun Kanserlerinde Etiyoloji, Risk Faktörleri, Korunma, Nobel Tıp Kitabevi, Bursa, 920s., 2003.
26. Lacko M, Oude Ophuis MB, Peters WH, Manni JJ. Genetic polymorphisms of smoking-related carcinogen detoxifying enzymes and head and neck cancer susceptibility. *Anticancer Res*, 29:753-61, 2009.
27. Yakıcıer MC. Baş-Boyun Kanserlerinin Moleküler Biyoloji ve Karsinogenezi. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics*, 3(1): 1-6, 2010.
28. Hansen EK, III Roach M. Kanıta Dayalı Radyasyon Onkolojisi El Kitabı: Nazofarenks Kanseri. Çeviri Editörü:Merdan Fayda, Görkem Aksu, Güven Kitabevi, İzmir, 536s., 2009.
29. Beyzadeoğlu MM, Ebruli CC. Temel Radyasyon Onkolojisi. 1. Baskı. Bölüm: Klinik Radyasyon Onkolojisi, 133-546, GATA Yayınevi, Ankara, 551s., 2008.
30. Chao KSC, Perez CA, Brady LW. Radyasyon Onkolojisi Tedavi Kararları: Nazal Kavite ve Paranasal Sinüsler. Çeviri Editörü: Cengiz Gemici, Alparslan Mayadağlı, Cem Parlak, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 706s., 2004.
31. Sarıoğlu S, Bakır K, Çakalağaoğlu F, Etit D, Uğuz A, Kurt A ve ark. Baş-Boyun Malign Tümörleri Patolojisi: Güncel Gelişmeler. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics*., 3(1): 7-14, 2010.

32. Jones AV, Craig GT, Speight PM, Franklin CD. The range and demographics of salivary gland tumours diagnosed in a UK population. *Oral Oncol.*, Apr; 44(4):407-17, 2008.
33. Chao KSC, Perez CA, Brady LW. Radyasyon Onkolojisi Tedavi Kararları: Tonsillar Fossa ve Faucial Ark. Çeviri Editörü: Cengiz Gemici, Alparslan Mayadağlı, Cem Parlak, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 706s., 2004.
34. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th edition. Chapter:Larynx, 975-995, Lippincott Williams and Wilkins; USA, 2106p., 2008.
35. Hansen EK, III Roach M. Kanıta Dayalı Radyasyon Onkolojisi El Kitabı:Baş ve Boynun Sık Rastlanmayan Neoplazileri. Çeviri Editörü:Merdan Fayda, Görkem Aksu, Güven Kitabevi, İzmir, 536s., 2009.
36. Chabner BA, Lynch TJ, Longo JrDL. Harrison Onkoloji El Kitabı: Baş-Boyun Kanseri. Çeviri Editörü Binnur Dönmez, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 623 s., 2009.
37. Alberico RA, Husain SH, Sirotkin I. Imaging in head and neck oncology. *Surg Oncol Clin N Am*, 13:13-35, 2004.
38. Rumboldt Z, Gordon L, Bonsall R, Ackermann S. Imaging in head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol*, 7:23-34, 2006.
39. van den Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, Luth WJ, Valk J, van der Waal I, et al. Occult metastatic neck disease: detection with US and US-guided fine-needle aspiration cytology. *Radiology*, 180:457-61, 1991.
40. Curtin HD, Ishwaran H, Mancuso AA, Dalley RW, Caudry DJ, McNeil BJ. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastasis. *Radiology*, 207:123-30, 1998.
41. Yousem DM, Som PM, Hackney DB, Schwaibold F, Hendrix RA. Central nodal necrosis and extracapsular neoplastic spread in cervical lymph nodes:MR imaging versus CT. *Radiology*, 182:753-9, 1992.
42. Som PM. The present controversy over the imaging method of choice for evaluating the soft tissues of the neck. *AJNR Am J Neuroradiol*, 18:1869-72, 1997.

43. Nemzek WR, Hecht S, Gandour-Edwards R, Donald P, McKennan K. Perineural spread of head and neck tumors: how accurate is MR imaging? *AJNR Am J Neuroradiol*, 19:701-6, 1998.
44. Kapoor V, Fukui MB, McCook BM. Role of 18FFDG PET/CT in the treatment of head and neck cancers: principles, technique, normal distribution, and initial staging. *AJR Am J Roentgenol*, 184:579-87, 2005.
45. Hansen EK, Roach III M. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology, Second edition. Chapter: Head and Neck, 75-214, Springer; USA, 786p., 2010.
46. Harrison, Louis B, Roy B, Houng, Waun KI. Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach, 3rd edition. Chapter: Prognostic factors in patients with head and neck cancer, 52-76, Lippincott Williams & Wilkins; 934p., 2009.
47. Aydiner A, Topuz E. Onkoloji El Kitabı. Turgut Yayıncılık, İstanbul, 866s., 2006.
48. Ferlito A, Rinaldo A. Is Radical Neck Dissectiona Current Option for Neck Disease? *Laryngoscope*, 118:1717-1718, 2008.
49. Khafif RA, Gelbfish GA, Asase DK, Tepper P,Attie JN. Modified radical neck dissection in cancer of the mouth, pharynx, and larynx. *Head Neck*, 12:476-482, 1990.
50. Andersen PE, Warren F, Spiro J, Burningham A, Wong R, Wax MK, ve ark. Results of selective neck dissection in management of the node-positive neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 128:1180-1184, 2002.
51. Kowalski LP, Carvalho AL. Feasibility of supraomohyoid neck dissection in N1 and N2a oral cancer patients. *Head Neck*, 24:921-924, 2002.
52. Santos AB, Cernea CR, Inoue M, Ferraz AR. Selective neck dissection for node-positive necks in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a word of caution. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 132:79-81, 2006.



53. Barrera JE, Miller ME, Said S, Jafek BW, Campana JP, Shroyer KR. Detection of occult cervical micrometastases in patients with head and neck squamous cell cancer. *Laryngoscope*, 113:892-896, 2003.
54. Höft S, Maune S, Muhle C, Brenner W, Czech N, Kampen WU. P Sentinel lymph-node biopsy in head and neck cancer. *Br J Cancer*, 91:124-128, 2004.
55. Frank DK, Hu KS, Culliney BE, Persky MS, Nussbaum M, Schantz SP. Planned neck dissection after concomitant radiochemotherapy for advanced head and neck cancer. *Laryngoscope*, 115:1015-1020, 2005.
56. Stenson KM, Huo D, Blair E, Cohen EE, Argiris A, Haraf DJ, Vokes EE. Planned postchemoradiation neck dissection: significance of radiation dose. *Laryngoscope*, 116:33-36, 2006.
57. Newkirk KA, Cullen KJ, Harter KW, Picken CA, Sessions RB, Davidson BJ. Planned neck dissection for advanced primary head and neck malignancy treated with organ preservation therapy: disease control and survival outcomes. *Head Neck*, 23:73-79, 2001.
58. Robbins KT, Ferlito A, Suárez C, Brizel DM, Bradley PJ, Pellitteri PK et al. Is There a Role for Selective Neck Dissection after Chemoradiation for Head and Neck Cancer? *Am Coll Surg*, 199:913-916, 2004.
59. Altundag O, Gullu I, Altundag K, Yalcin S, Ozyar E, Cengiz M, et al.. Induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil followed by chemoradiotherapy or radiotherapy alone in the treatment of locoregionally advanced resectable cancers of the larynx and hypopharynx: results of single-center study of 45 patients. *Head Neck*, 27:15-21, 2005.
60. Donatelli-Lassig AA, Duffy SA, Fowler KE, Ronis DL, Chepeha DB, Terrell JE. The effect of neck dissection on quality of life after chemoradiation. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 139:511-518, 2008.
61. Jones AS, Tandon S, Helliwell TR, Husband DJ, Jones TM. Survival of patients with neck recurrence following radical neck dissection: utility of a second neck dissection? *Head Neck*, 30:1514-1522, 2008.

62. Wong LY, Wei WI, Lam LK, Yuen AP. Salvage of recurrent head and neck squamous cell carcinoma after primary curative surgery. *Head Neck*, 25:953-959, 2003.
63. Özyar E. Baş boyun kanseri radyoterapisinde yenilikler. *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics*, 3(1):85-91, 2010.
64. Kramer S, Gelber RD, Snow JB, Marcial VA, Lowry LD, Davis LW ve ark. Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer:final report of study 73-03 of radiation therapy oncology group. *Head and Neck Surgery*, Sep/Oct; 10(1):19-30, 1987.
65. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. An analysis of factors influencing the outcome postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 39(1):137-148, 1997.
66. Trotti A, Fu KK, Pajak TF, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL ve ark. Long term outcomes of RTOG 90-03: A comparison of hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standart fractionation radiotherapy for head and neck squamous carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63(1):70-71, 2005.
67. Barret A, Dobbs J, Morris S, Roques T. *Pratical Radioterapy Planning*, Fourth ed. Chapter: Head and neck general considerations, 88-110, 463p,London, 2009.
68. Khuntia D, Harris J, Bentzen SM, Kies MS, Meyers JN, Foote RL ve ark. Increased Oral Mucositis after IMRT versus Non-IMRT when Combined with Cetuximab and Siplatin or Dosetaksel for Head and Neck Cancer: Preliminary Results of RTOG 0234. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, Sep; 72(1):33, 2008.
69. Akman F. Yerel ileri baş-boyun kanserlerinde kemoradyoterapi. *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics*, 3(1):36-40, 2010.
70. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, Schuller DE, Forastiere AA. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in

- patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*; 21(1): 92-8, 2003.
71. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*; 18(7):1458-64, 2000.
  72. Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer-concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Eng J Med*; 340(15): 1198-200, 1999.
  73. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* ; 349(22):2091-8, 2003.
  74. Posner MR, Norris CM, Wirth LJ, Shin DM, Cullen KJ, Winquist EW et al. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery, and organ preservation. *Ann Oncol*, May; 20(5):921-7, 2009.
  75. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.*, May 6;350(19):1937-44, 2004.
  76. Bernier J, D'Amico C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.*, May 6;350(19):1945-52, 2004.
  77. Laramore GE, Scott CB, al-Sarraf M. Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: Report on Intergroup Study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 23:705-13, 1992.
  78. Worden FP, Kumar B, Lee JS, Wolf GT, Cordell KG, Taylor JM et al. Chemoselection as a strategy for organ preservation in advanced oropharynx cancer: response and survival positively associated with HPV16 copy number. *J Clin Oncol*, Jul; 26(19):3138-46, 2008.

79. Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ, William WN Jr, Glisson BS, Lin HY. Induction chemotherapy and cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from a phase II prospective trial. *J Clin Oncol*, Jan;28(1):8-14, 2010.
80. Urba S, Wolf G, Eisbruch A, Worden F, Lee J, Bradford C. Single-cycle induction chemotherapy selects patients with advanced laryngeal cancer for combined chemoradiation: a new treatment paradigm. *J Clin Oncol*, Feb; 24(4):593-8, 2006.
81. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*, 324:1685-90, 1991.
82. Keskin S, Bavbek S. Lokal ileri baş-boyun kanser tedavisinde indüksiyon kemoterapisi. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics*, 3(1):32-35, 2010.
83. Hitt R, Paz-Ares L, Brandáriz A, Castellano D, Peña C, Millán JM ve ark. Induction chemotherapy with paclitaxel, cisplatin and 5-fluorouracil for squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term results of a phase II trial. *Ann Oncol*, Oct;13(10):1665-73, 2002.
84. Phister D.G, Ang K.K, Brizel D.M, Burtness B.A, Cmelak A.J, Colevas A.D. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Head and Neck Cancers. *J Natl Compr Canc Netw*, June; 9(6): 596-650, 2011.
85. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S ve ark. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*, Sep;359(11):1116-27, 2008.
86. Chua DT, Sham JS, Kwong PW, Hung KN, Leung LH. Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for limited, locally persistent, and recurrent nasopharyngeal carcinoma: efficacy and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, May;56(1):177-83, 2003.
87. Wei WI, Lam KH, Ho CM, Sham JS, Lau SK. Efficacy of radical neck dissection for the control of cervical metastasis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Am J Surg*, Oct;160(4):439-42, 1990.

88. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head-and-neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, May 1;50(1):55-63, 2001.
89. Gregoire V, Coche E, Cosnard G, Hamoir M, Reyckler H. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiotherapy and Oncology*, 56: 135-150, 2000.
90. Lu JJ, Brady LW. *Radiation Oncology An Evidence-Based on Approach*, First Ed. Chapter: Head and Neck Cancers, 1-109, Springer; Germany, 675p., 2008.
91. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, et al. Use normal tissue complication probability models in the clinic. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 76(3):10-19, 2010.
92. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Tolleson E, Jensen A.B, Razavi D, Maher J.E. et al. Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) questionnaire module to be used in quality of life assessments in head and neck cancer. *Acta Oncol*, 33:879-885, 1994.
93. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner- Elmqvist M, Graeff A, Boysen M, Evensen J. F., et al . Quality of life in head and neck patients: validation of the EORTC H&N35. *J Clin Oncol*, 17:1008-1019, 1999.
94. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K. *EORTC scoring manual*. 3rd Ed, Brussels: EORTC Quality of Life Group; 2001, s86.
95. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*, 24:2137-50, 2006.
96. Bosetti C, Gallus S, Franceschi S, Levi F, Bertuzzi M, Negri E, et al. Cancer of the larynx in non-smoking alcohol drinkers and non-drinking tobacco smokers. *Br J Cancer*, 87:516-8, 2002.

97. Erisen L, Basut O, Tezel I Onart S, Arat M, Hizalan I ve ark. Regional epidemiological features of lip, oral cavity, and oropharyngeal cancer. *JEPTO*, 15:225-9, 1996.
98. Molina Ruiz del Portal JM, Fernandez-Crehuet Serrano MJ, Caballero Villarraso J, Gutierrez Bedmar M, Gomez Gracia E, Fernandez-Crehuet Navajas J. Quality of life in patients treated for early laryngeal cancer, in healthy people and in those with other associated pathologies. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 55(8):381–86, 2004.
99. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA*, 291:2441-47, 2004.
100. Reid BC, Alberg AJ, Klassen AC, Samet JM, Rozier RG, Garcia I ve ark. Comorbidity and survival of elderly head and neck carcinoma patients. *Cancer*, 92:2109-16, 2001.
101. Pugliano FA, Piccirillo JF, Zequeira MR, Fredrickson JM, Perez CA, Simpson JR. Clinical-severity staging system for oral cavity cancer: five-year survival rates. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 120:38-45, 1999.
102. Ribeiro KC, Kowalski LP, Latorre MR. Impact of comorbidity, symptoms, and patients' characteristics on the prognosis of oral carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 126:1079-85, 2000.
103. Pugliano FA, Piccirillo JF, Zequeira MR, Emami B, Perez CA, Simpson JR ve ark. Clinical-severity staging system for oropharyngeal cancer: five-year survival rates. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 123:1118-24, 1997.
104. Piccirillo JF, Wells CK, Sasaki CT, Feinstein AR. New clinical severity staging system for cancer of the larynx. Five-year survival rates. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 103:83-92, 1994.
105. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ ve ark. SEER cancer statistics review, 1975-2004, Bethesda, MD, 2005 National Cancer Institute (website): [hp://seer.cancer.gov/csr/1975-2004](http://seer.cancer.gov/csr/1975-2004). Accessed 2007.

106. Chua DT, Sham JS, Kwong DL, Au GK. Treatment outcome after radiotherapy alone for patients with Stage I-II nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 98:74-80, 2003.
107. Lu TX, Mai WY, Teh BS, Zhao C, Han F, Huang Y ve ark. Initial experience using intensity-modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 58:682-7, 2004.
108. Chua DT, Ma J, Sham JS, Mai HQ, Choy DT, Hong MH ve ark. Improvement of survival after addition of induction chemotherapy to radiotherapy in patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma: subgroup analysis of two Phase III trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65:1300-6, 2006.
109. Spiro RH, Gerold FP, Strong EW. Mandibular 'swing' approach for oral and oropharyngeal tumors. *Head Neck Surg*, 3:371-8, 1981.
110. Yamazaki H, Inoue T, Yoshida K, Yoshioka Y, Furukawa S, Kakimoto N ve ark. Brachytherapy for early oral tongue cancer: low dose rate to high dose rate. *J Radiat Res (Tokyo)*, 44:37-40, 2003.
111. Diaz EM Jr, Holsinger FC, Zuniga ER, Roberts DB, Sorensen DM. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: one institution's experience with 119 previously untreated patients. *Head Neck*, 25:267-73, 2003.
112. Laccourreye O, Hans S, Menard M, Garcia D, Brasnu D, Holsinger FC. Transoral lateral oropharyngectomy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: II. An analysis of the incidence, related variables and consequences of local recurrence. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 131:592-99, 2005.
113. Harrison LB, Lee H, Kraus DH ve ark. Long term results of primary radiation therapy for squamous cancer of the base of tongue. *Radiother Oncol* 39:56, 1996.
114. Puthawala AA, Syed AM, Eads DL, Gillin L, Gates TC. Limited external beam and interstitial <sup>192</sup>iridium irradiation in the treatment of carcinoma of the base of of the tongue: a ten year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 14:839-48, 1988.

115. Goffinet DR, Fee WE Jr., Wells J, Austin-Seymour M, Clarke D, Mariscal JM ve ark. 192Ir pharyngoepiglottic fold intersititial implants. The key to successful treatment of base of tongue carcinoma by radiation therapy. *Cancer*, 55:941-48, 1985.
116. Mendenhall WM, Werning W, Hinerman RW, Amdur RJ, Villaret DB. Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer*, 100:1786-92, 2004.
117. Nakamura K, Shioyama Y, Kawashima M, Saito Y, Nakamura N, Nakata K ve ark. Multi-institutional analysis of early squamous cell carcinoma of the hypopharynx treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65:1045-50, 2006.
118. Hinerman RW, Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP, Villaret DB, Robbins KT. Carcinoma of the supraglottic larynx: treatment results with radiotherapy alone or with planned neck dissection. *Head Neck*, 24:456-67, 2002.
119. Halperin EC, Perez AC, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology, Fifth Ed. The role of combined radiotherapy and chemotherapy in the management of locally advanced squamous carcinoma of the head and neck. 807-818, Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2106p., 2008.
120. Pignon JP, Le Maitre A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17346 patients. *Radiother Oncol*, 92(1):4-14, 2009.
121. Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C ve Dietz K. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head neck. *BMC Cancer*, 6:28, 2006.
122. Vermorken JB, Remenar E, van Harpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M ve ark; EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*, 357(17):1695-704, 2007.



123. Krstevska V, Crvenkova S. Altered and conventional fractionated radiotherapy in locoregional control and survival of patients with squamous cell carcinoma of the larynx, oropharynx and hypopharynx. *Croat Med J*, 47:42-52, 2006.
124. Rades D, Fehlauer F, Wroblewski J, Albers D, Schild SE, Schmidt R. Prognostic factors in head-and-neck cancer patients treated with surgery followed by intensity-modulated radiotherapy (IMRT), 3D-conformal radiotherapy, or conventional radiotherapy. *J. Oral Oncology*, 43:535-43, 2007.
125. Prosnitz RG, Yao B, Farrell CL, Clough R, Brizel DM. Pretreatment anemia is correlated with the reduced effectiveness of radiation and concurrent chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61(4):1087-95, 2005.
126. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V ve ark. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*, 338(25):1798-804, 1998.
127. Yurut-Caloglu V, Caloglu M. Treatment of anemia by recombinant human erythropoietin in cancer patients undergoing radiotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol*, 4(4):199-207, 2008.
128. Rahima B, Shingaki S, Nagata M, Saito C. Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 97:423-431, 2004.
129. Yılmaz T, Hosal AS, Gedikoglu G, Onerci M, Gursel B. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in cancer of the larynx. *Am J Otolaryngol*, 19:83-8, 1998.
130. Hinerman RW, Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Villaret DB. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity: 35-year experience. *Head Neck*, Nov 26(11):984-94, 2004.

131. Nicolai P, Redaelli de Zinis LO, Tomenzoli D, Barezzani MG, Bertoni F, Bignardi M. Prognostic determinants in supraglottic carcinoma :univariate and Cox regression analysis. *Head Neck*, 19:323-334, 1997.
- 132.Khandavilli SD, Ceallaigh PO, Lloyd CJ, Whitaker R. Serum C-reactive protein as a prognostic indicator in patients with oral squamous cell carcinoma. *J. Oral Oncology*, 45:912-14, 2009.
- 133.Machtay M, Rosenthal DI, Hershock D, Jones H, Williamson S, Greenberg MJ ve ark. Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal carcinoma:a University of Pennsylvania phase III trial. *J Clin Oncol*, 20:3964-71, 2002.
- 134.Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu P, Rybicki LA, Esclamado RM, Wood BG ve ark. Maximizing local control and organ preservation in stage IV squamous cell head and neck cancer with hyperfractionated radiation and concurrent chemotherapy. *J Clin Oncol*, 20:1405-10, 2002.
- 135.Bonner J, Harari P, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB ve ark. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 354:567-78, 2006.
- 136.Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF ve ark. An intergroup phase III comparison of standart radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 21(1):92-8, 2003.
- 137.Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W ve ark. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*, 349(22):2091-8, 2003.
- 138.Serin M, Erkal HS, Cakmak A. Radiation therapy and concurrent cisplatin in management of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinomas. *Acta Oncol*, 38(8):1031-5, 1999.
- 139.Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J ve ark. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the

- head and neck: A prospective randomized trial. *J Clin Oncol*, 18:1458-64, 2000.
140. Starr S, Rudat V, Stuetzer H ve ark. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy-results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 50:1161-71, 2001.
141. Lee AW, Lau WH, Tung SY, Chua DT, Chappell R, Xu L ve ark. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 23(28):6966-75, 2005.
142. Chan AT, Teo PM, Ngan RK, Leung TW, Lau WH, Zee B ve ark. Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*, 20(8):2038-44, 2002.
143. Wee J, Tan EH, Tai BC, Wong HB, Leong SS, Tan T ve ark. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III ve IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol*, 23(27):6730-8, 2005.
144. Cheng SH, Tsai SYC, Yen KL, Jian JJ, Chu NM, Chan KY ve ark. Concomitant radiotherapy and chemotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol*, 18(10):2040-45, 2000.
145. Mangar S, Slevin N, Mais K, Sykes A. Evaluating predictive factors for determining enteral nutrition in patients receiving radical radiotherapy for head and neck cancer: a retrospective review. *Radiother Oncol*, 78(2):152-8, 2006.
146. Atasoy BM, Dane F, Sarı M, Akgün Z, Yumuk PF, Turhal NS ve ark. Lokal ileri evre skuamoz hücreli baş ve boyun kanserinde sisplatinle eş zamanlı

- kemoradyoterapi: Yan etki ve uygulanabilirlik analizi. *Türk Onkoloji dergisi*, 23(1):1-11, 2008.
147. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T ve ark. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol*, 22:69-76, 2004.
148. Wasserman TH, Brizel DM, Henke M, Monnier A, Eschwege F, Sauer R ve ark. Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head-and-neck cancer: 2 year follow-up of a prospective, randomized, phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63:985-90, 2005.
149. Kim T W, Youm H, Byun H, Son Y, Baek C. Treatment outcomes and quality of life in oropharyngeal cancer after surgery-based versus radiation-based treatment. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 3(3):153-60, 2010.
150. van der Schroeff MP, Derks W, Hordijk GJ, de Leeuw RJ. The effect of age on survival and quality of life in elderly head and neck cancer patients: a long-term prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, 264(4):415-22, 2007.
151. Hammerlid E, Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Boysen M, Evensen JF, Björklund A ve ark. A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part I: at diagnosis. *Laryngoscope*, 111(4Pt 1):669-80, 2001.
152. Boscolo-Rizzo P, Stellin M, Fuson R, Marchiori C, Gava A, Da Mosto MC. Long-term quality of life after treatment for locally advanced oropharyngeal carcinoma: surgery and postoperative radiotherapy versus concurrent chemoradiation. *Oral Oncol*, 45(11):953-7, 2009.
153. Tschudi D, Stoeckli S, Schmid S. Quality of life after different treatment modalities for carcinoma of the oropharynx. *Laryngoscope*, 113(11):1949-54, 2003.

154. Aplaç B, Malkoç M, Gelecek N, Sen M. Quality of life of Turkish patients with head and neck cancer. *Turkish Journal of Cancer*, 37(4):129-36, 2007.
155. Minovi A, Ural A, Nowak C, Pearson M, Dazert S, Brors D. Long-term quality of life evaluation after laser microsurgery with or without adjuvant radiotherapy for laryngeal carcinoma. *Kulak Burun Boğaz İhtis Derg*, 18(6):362-66, 2008.
156. Campbell BH, Marbella A, Peter M. Quality of life and recurrence concern in survivors of head and neck cancer. *Laryngoscope*, 110:895-906, 2000.
157. Osthus AA, Aarstad A, Olofsson J, Aarstad H. Head and neck specific Health Related Quality of Life scores predict subsequent survival in successfully treated head and neck cancer patients: A prospective cohort study. *Oral Oncology* (Article in press, doi:10.1016/j.oraloncology.201107.010).

## ÖZGEÇMİŞ

Ebru Atasever Akkaş 05.07.1977'de Ankara'da doğdu. 1994 yılında Ankara Ayrancı Lisesi'nden, 2001 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2002-2003 yılları arasında T.C Maliye Bakanlığı İzmir Defterdarlığı, 2003-2006 yılları arasında da Sivas Defterdarlığı'nda kurum hekimi olarak çalıştı. 2006 yılından beri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.