

Radyoterapi uygulanmış oral kavite ve orofarenks kanserli hastalarda tedavi sonuçlarımız

Radiotherapy results of patients with oral cavity and oropharynx tumours

Özlem URUK ATAMAN,¹ Zümre ARICAN ALICIKUŞ,¹ Fadime AKMAN,¹ Cenk ECEVİT,² Sülen SARIOĞLU,³ Emel ADA,⁴ Ahmet Ömer İKİZ,² Mehmet ŞEN,⁵ Münir KINAY¹

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ²Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, ³Patoloji Anabilim Dalı, ⁴Radyodiagnostik Anabilim Dalı, ⁵Cookridge Hastanesi Klinik Onkoloji Bölümü, Leeds, İngiltere

AMAÇ

Ağustos 1991-Haziran 2003 tarihleri arasında Dokuz Eylül Baş-Boyun Kanseri Grubu protokolüne uygun definitif (±kemoterapi) ve adjuvan radyoterapi uygulanan oral kavite (OK) ve orofarenks (OF) kanserli hastalarda tedavi sonuçları değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Toplam 148 hasta (50 kadın, 98 erkek; medyan yaş 60; dağılım 24-90) (128 (%86) OK; 20 (%14) OF) değerlendirilmiştir. Evre dağılımı; evre-I: 15 (%10); evre-II: 14 (%9); evre-III: 35 (%24); evre-IV: 84 (%57) şeklindedir. Adjuvan radyoterapi 67 (%45); definitif radyoterapi 81 (%55) hastaya uygulanmıştır. Konkomitan boost tekniği 27 (%18); eş zamanlı sisp latin 23 (%16) hastaya uygulanmıştır. Definitif radyoterapide medyan doz 70 Gy (35-78), adjuvan radyoterapide 51 Gy (21-70)'dir.

BULGULAR

Medyan izlem süresi 25 (3-158) aydır. Adjuvan radyoterapi uygulananlarda 2 ve 5 yıllık genel sağkalım (GSK) oranları sırasıyla %75; %61; hastaliksız aralık (HA) oranları ise %75; %64'dür. Definitif radyoterapi uygulanan OK hastalarında 2 ve 5 yıllık GSK oranları sırasıyla %48; %28; HA oranları ise %36; %24 iken OF kanserli hastalar için 2 ve 5 yıllık GSK oranları %54; %18; HA oranları ise %46; 46'dır.

SONUÇ

Özellikle yerel ileri evre OK ve OF tümörlerinde kombine tedavi yaklaşımları ile daha iyi sonuçlar alınmaktadır.

Anahtar sözcükler: Baş-boyun kanserleri/mortalite/radyoterapi; radyoterapi/yan etki/yöntem; oral kavite kanseri; orofarenks kanseri; sağkalım oranı.

OBJECTIVES

To evaluate patients with oral cavity (OC) and oropharynx (OP) tumours treated with definitive radiotherapy (±chemotherapy) and adjuvant radiotherapy according to treatment protocol of Dokuz Eylül Head and Neck Cancer Group (DEBBKG) between August 1991 and June 2003.

METHODS

In total 148 patients (50 females, 98 males; median age 60; range 24 to 90 years) (128 (86%) OC; 20 (14%) OP) were evaluated. Stage distribution is as follows; stage-I: 15 (10%); stage-II: 14 (9%); stage-III: 35 (24%); stage-IV: 84 (57%). Adjuvant radiotherapy performed in 67 (45%) patients; definitive radiotherapy in 81 (55%) patients. Twenty seven (18%) patients received concomittant boost radiotherapy and 23 (16%) received concomittant cisplatin. Median total dose was 70 Gy (35-78) in the definitive setting and 51 Gy (21-70) in the adjuvant setting.

RESULTS

Median follow-up was 25 (3-158) months. In patients receiving adjuvant radiotherapy, 2 and 5 years overall survival (OS) and disease free interval (DFI) rates were respectively; 75%; 61% and 75%; 64%. In definitive setting 2 and 5 years OS rates were 48%; 28% and DFI rates were 36%; 24% for OC; 2 and 5 years OS rates were 54%; 18% and DFI rates were 46%; 46% for OP cancer patients.

CONCLUSION

It is potentially possible to achive better results with combined treatment modalities in especially locally advanced OC and OP tumours.

Key words: Head and neck cancer/mortality/radiotherapy; radiotherapy/adverse effects/methods; oral cavity tumours; oropharynx tumours; survival rate.

Oral kavite ve orofarenksin skuamöz hücreli karsinomu sıklıkla orta yaşlı erkeklerde, özellikle kötü oral hijyene sahip ve sigara-alkol bağımlılığı öyküsü olanlarda görülür. Amerikan Kanser Derneğinin 2006 yılı sonu tahminleri, 30.990 yeni olgu (20.180 erkek, 10.810 kadın) ve 7.430 hastalığa bağlı ölüm beklendiği şeklindedir. Medyan görülmeye yaşı ise 63 olarak saptanmıştır.^[1]

Bu hastaların tedavisinde, öncelikli olarak hastalıklı yaşam ve organların olabildiğince korunduğu fonksiyonel bir sonuç elde etmek amaçlanmaktadır. Tedavide cerrahi, radyoterapi, kemoterapi veya bunların kombinasyonları kullanılır. Tedavi yönteminin seçimi; hastalığın yerleşimine, yaygınlığına, histopatolojik özelliklerine, hastanın yaşına, performansına ve komorbid hastalıkların durumuna göre yapılır. En ideali, baş boyun cerrahi ve radyasyon onkoloğu tarafından hastanın ortak değerlendirilmesinden sonra, tüm bulgularla multidisipliner olarak tedavi planı yapılmasıdır.

Erken evre hastalıkta definitif radyoterapi veya cerrahi benzer yerel kontrol oranlarına sahiptir.^[2,3] Yerel ileri evrelerde ise kombine tedavi yöntemlerinin seçilmesi uygundur.^[4] Ameliyat edilemeyen olgularda, konvansiyonel tedavilerle sonuçlar halen yüz güldürücü değildir. Bununla birlikte, farklı fraksiyon şemaları ve eşzamanlı kemoradyoterapi ile yerel bölgesel kontrol oranlarında artma sağlanmıştır.^[4-7]

Dokuz Eylül Baş-Boyun Kanseri Grubu (DEBBKG) tarafından, 1991 yılında, oral kavite ve orofarenks tümörlerinin tanı, evreleme ve tedavisi için multidisipliner standart bir yaklaşım sağlamak amacıyla tedavi protokolü hazırlanmıştır. Bu çalışmada, DEBBKG'nun tedavi protokolüne uygun olarak definitif veya adjuvan radyoterapi uygulanmış oral kavite ve orofarenks kanserli hastaların tedavi sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Değerlendirme

Hastaların tümü öncelikle primer tümör, lenfatik yayılım ve sistemik hastalık açısından ayrıntılı fizik muayene ile değerlendirildi. Muayeneye ile-

ri evre olgularda panendoskopi de eklendi. Tüm hastalardan rutin hemogram, biokimya tetkiki, direkt akciğer filmi, oral kavite ve boyunu içeren kontrastlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) istendi. Akciğer grafisinde şüpheli lezyon saptananlar ve ileri evre olgular toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ile değerlendirildi. Kemik ağrısı, serum alkalen fosfataz ve kalsiyum seviyesi yüksek olan hastalarda kemik sintigrafisi, karaciğer ultrasonografik değerlendirmesi ise yine klinik şüphe ve artmış serum karaciğer enzim seviyeleri varsa istendi. Histopatolojik değerlendirme, primer tümör biopsisi ile yapıldı.

Elde olunan tüm bu kriterlere göre evreleme, UICC-TNM 1992/1998 evreleme sistemi kullanılarak yapıldı.^[8]

Tedavi Protokolü

Evre I hastalara, tedavinin kozmetik ve fonksiyonel sonuçları gözönüne alınarak yerel radyoterapi veya yerel rezeksiyon uygulandı. Elektif boyun tedavisi, lenf nodu metastazı açısından yüksek risk taşıyan, primeri dil, ağız tabanı olan hastalara eklendi.

Evre II hastalarda, primer tümör ve lenf nodlarına cerrahi ve/veya radyoterapi uygulandı. Ameliyat sonrası radyoterapi, histopatolojik değerlendirmede aşağıda belirtilen faktörlerden bir veya birden fazlasına sahip olanlara eklendi:

- i) pozitif cerrahi sınır,
- ii) lenf nodu tutulumu,
- iii) ekstrakapsüler invazyon varlığı,
- iv) perinöral invazyon varlığı.

Evre III ve IV hastalarda, primer tümör ve boyuna yönelik öncelikli tedavi cerrahi olmakla beraber uygun kombine tedavi yaklaşımları seçildi.

Teknik veya medikal açıdan ameliyat edilemeyen hastalara küratif amaçlı radyoterapi, performans durumu iyi ve kreatinin klirensi 60 ml/dk üzerindeki hastalarda sisplatin 100 mg/m² (1-22-43. günlerde) ile eşzamanlı olarak planlandı.

Radyoterapi

Radyoterapi planlaması, primer tümör veya yatağı ve boyun lenfatik ışınlanması planlanan hastalarda riskli lenfatik alanlar yeterli güvenlik sını-

ryla karşılıklı eş merkezli iki lateral alan ve ön tek alan kullanılarak yapıldı. Tüm hastalara konvansiyonel simülasyon yapıldı ve tedavi alanlarına ait simülasyon grafileri elde edildi. Hastaların tümünde planlama ve tedavi aşamalarında hep aynı pozisyonda kalmaları ve 'set-up' güvenliği açısından sabitleme için bireysel orfit baş-boyun maskesi kullanıldı ve riskli organları korumak için bireysel blok uygulandı. Portal görüntüleme ile 'set-up' kontrolü yapıldı.

Radyoterapi 1.8-2 Gy fraksiyon dozunda definitif olgularda, primer tümör ve tutulu lenf noduna 66-70 Gy, elektif boyun alanlarına 50-60 Gy; ameliyatlı olgularda primer tümör yatağı ve boyuna 50-60 Gy olacak şekilde eş merkezli iki lateral alan ve bir ön alan ile uygulandı. Supraklavikular ön tek alanda, doz tanımlaması 3 cm derinlikte yapıldı. Adjuvan radyoterapiye cerrahiden sonra 4-6 hafta içinde başlandı. Definitif radyoterapi, tedaviye uyum sağlayabilecek hastalarda, konkomitan 'boost' tekniğiyle primer tümör ve boyuna yönelik 1.8 Gy fraksiyon dozunda 6 haftada 54 Gy, tedavinin 5 ve 6. haftalarında primer tümör ve tutulu lenf noduna 1.6 Gy fraksiyon dozunda, 6-8 saat arayla eş zamanlı 'boost' ile toplam 70 Gy uygulandı. Kırk dört - 46 Gy sonrası medulla spinalis korunarak, posterior servikal lenfatik alanlarda 6-9 MeV elektron ile doz tamamlaması yapıldı.

İzlem

Radyoterapi süresince hastalar haftada en az bir kere klinik muayene ve gerekli olgularda hemogram ve biokimya tetkikleri ile birlikte değerlendirildiler. Radyoterapi yan etkileri, RTOG / EORTC sistemine göre derecelendirilerek kayıt edildi.

Yanıt değerlendirme, tedavi sonrası 2-3 ayda fizik muayene ve radyolojik görüntüleme ile yapıldı. Yanıt oranları, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine^[9] göre belirlendi. İzlemler ilk 2 yıl 3 ayda bir, 2-5 yıl arası 6 ayda bir, 5 yıldan sonra ise yılda bir olacak şekilde fizik muayene ile yapıldı. Yineleme şüphesinde BT veya MR inceleme istendi. Yineleme saptanan hastalar, primer tedavileri dikkate alınarak bireysel olarak kurtarma tedavileri açısından değerlendirilmiştir.

İstatistik Değerlendirme

Genel sağkalım süresi, tanı tarihinden itibaren yaşayan hastalar için en son izlem zamanı, ölen hastalar için ölüm tarihleri dikkate alınarak hesaplandı. Hastalıksız aralık hesaplamaları için ise, tanı tarihinden ilk yinelemeye kadar geçen süre kullanıldı. Sağkalımlar, Kaplan-Meier sağkalım analiz yöntemi ile Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Windows version 10.0 bilgisayar programı kullanılarak hesaplandı.

BULGULAR

Bu çalışmada, Ağustos 1991 ve Haziran 2003 yılları arasında DEBBKG tarafından değerlendirilen ve tedavi protokolüne uygun olarak tedavileri planlanan 148 hasta (50 kadın, 98 erkek; medyan yaş 60; dağılım 24-90) incelendi. Medyan izlem süresi 25 (3-158) aydır. Hastaların primer tümör yerleşimlerine göre dağılımı 128 (%86) oral kavite ve 20 (%14) orofarenks şeklindedir. Tüm hastaların klinik evrelere göre dağılımı; evre-I 15 (%10); evre-II 14 (%9); evre-III 35 (%24); evre-IV 84 (%57) şeklinde idi. Toplam 148 hastanın tedavi gruplarına göre özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Altmış dört oral kavite ve üç orofarenks yerleşimli tümörü olan toplam 67 (%45) hastaya radikal amaçlı olarak primer cerrahi uygulandı. Bu hastaların 14'üne boyun lenf nodu disseksiyonu yapılmadı (Tablo 1). Histopatolojik değerlendirmede hastaların 53'ünde (%79) cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu tutulumu ve ekstrakapsüler yayılım olarak tanımlanan yüksek risk faktörlerinin varlığı saptandı.

Altmış yedi (%45) hastaya adjuvan, 81 (%55) hastaya definitif radyoterapi uygulandı. Hastaların tümör yerleşimlerine göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Konkomitan boost radyoterapisi uygulanan 27 (%18) hasta dışında hastaların tümü konvansiyonel fraksiyonasyon ile tedavi edildi. Hastaların %92'sinin tedavisi Co 60 ve %8'inin ise lineer hızlandırıcı ile uygulandı. Hastaların sadece 2'si (%1) planlanmış olan tedaviyi tamamlayamamıştır.

Yirmi üç (%16) hasta radyoterapiyle eşzamanlı olarak tedavinin 1, 22 ve 43'üncü günlerinde

Tablo 1
Hasta ve tedavi özellikleri

	Definitif radyoterapi	Adjuvan radyoterapi	<i>Toplam</i>
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)
Kadın / Erkek	26 / 55	24 / 43	50 / 98
Medyan yaş (aralık)	65 (24-90)	58 (38-85)	60 (24-90)
Tümör yerleşimi			
Oral kavite	64 (79)	64 (96)	128 (86)
Orofarenks	17 (21)	3 (4)	20 (14)
Lenf nodu diseksiyonu			
Var	–	53 (79)	53 (36)
Yok	81 (100)	14 (21)	95 (64)
Histopatolojik tip			
Skvamöz hücreli karsinom	75 (92)	62 (92.5)	137 (93)
Adenoid kistik karsinom	2 (2)	4 (6)	6 (4)
Diğer	4 (5)	1 (1.5)	5 (3)
Klinik evre			
Evre I	8 (10)	7 (10)	15 (10)
Evre II	9 (11)	5 (8)	14 (9)
Evre III	14 (17)	21 (31)	35 (24)
Evre IV	50 (62)	34 (51)	84 (57)
Radyoterapi şeması			
Konvansiyonel	55 (68)	66 (98.5)	121 (82)
Konkomitan boost	26 (32)	1 (1.5)	27 (18)
Kemoterapi şeması			
Kemoterapi yok	54 (67)	63 (94)	117 (79)
Neoadjuvan	4 (5)	2 (3)	6 (4)
Eşzamanlı	22 (27)	1 (1.5)	23 (16)
Adjuvan	1 (1)	1 (1.5)	2 (1)
<i>Toplam</i>	81 (55)	67 (45)	148 (100)

sisplatin 100 mg/m² kemoterapisi aldı (Tablo 1). Neoadjuvan ve adjuvan sisplatin temelli kemoterapi uygulanan hastaların tümünde primer tümör oral kavite yerleşimli idi.

Tüm tedaviler sonrası bütün hastalar izlendiğinde, 55 oral kavite ve 9 orofarenks yerleşimli toplam 64 (%43) hastada primer tümör alanında yerel başarısızlık gelişti. Bölgesel başarısızlık ise oral kavite tümörlülerin 16'sında, orofarenks tümörlülerin 7'sinde olmak üzere toplam 25 (%17) hastada gelişti. Uzak metastaz ise sadece oral kavite yerleşimli 17 (%11) hastada saptandı.

Definitif Radyoterapi

Oral kavite yerleşimli 64, orofarenks yerleşimli 17 hasta olmak üzere definitif amaçlı radyoterapi uygulanan 81 (%55) hastanın medyan izlem süresi 22 (3-142) aydı.

Yirmi iki (%27) hastaya radyoterapiyle eşzamanlı kemoterapi ve 26 hastaya (%32) konkomitan 'boost' tekniği ile radyoterapi uygulandı. Medyan toplam doz 70 Gy (35-78) olup, tedavi sonrası hastaların 45'inde (%56) tam yanıt, 21'inde (%26) kısmi yanıt elde edilirken 15 (%18) hasta yanıtızsız ola-

Tablo 2

Definitif radyoterapi uygulanan hastalardaki yanıt oranları

Tedavi şekli	Tam yanıt* [n=45 (%56)] Sayı (Yüzde)	Kısmi yanıt* [n=21 (%26)] Sayı (Yüzde)	Yanıtız* [n=15 (%18)] Sayı (Yüzde)
Konvansiyonel RT	30 (55)	13 (24)	12 (22)
Eşzamanlı KT	12 (55)	6 (27)	4 (18)
Konkomitan boost RT	15 (58)	8 (31)	3 (11)

* Eş zamanlı KT, her iki RT grubundan hastalara uygulanmıştır; RT: Radyoterapi; KT: Kemoterapi.

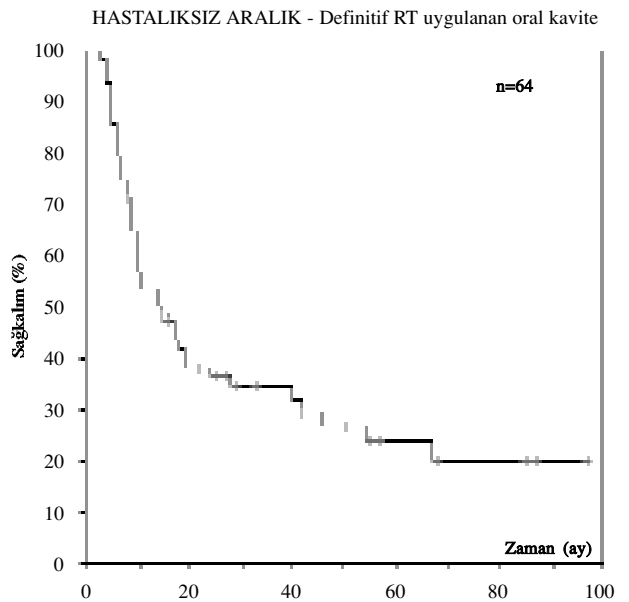
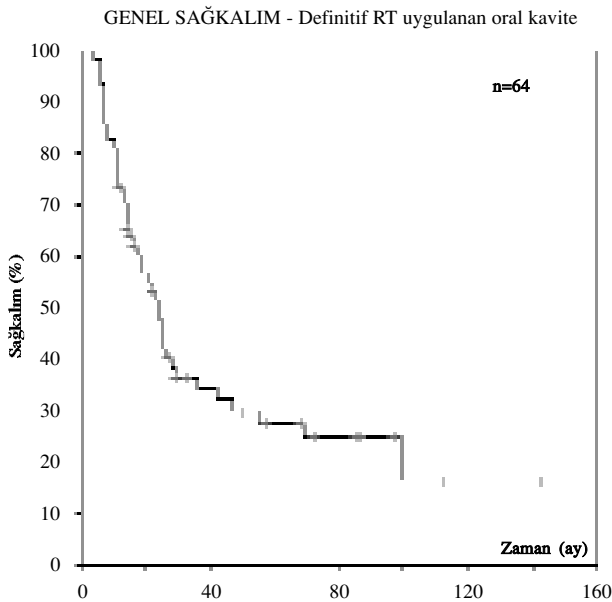
rak değerlendirildi. Tedavi şekillerine göre yanıt oranları Tablo 2’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Definitif amaçlı radyoterapi uygulanan hastalardaki medyan sağkalım 20 (3-142) aydır. İki ve 5 yıllık genel sağkalım oranları %43 ve %25 iken hastaliksız aralık oranları %37 ve %27 şeklinde hesaplandı.

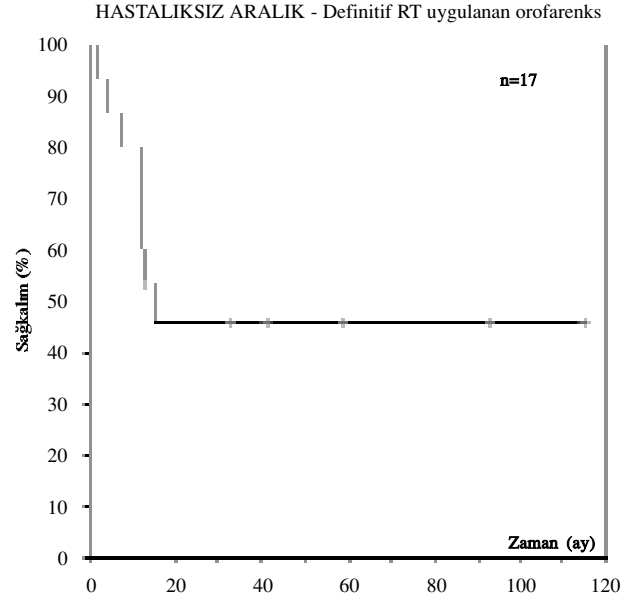
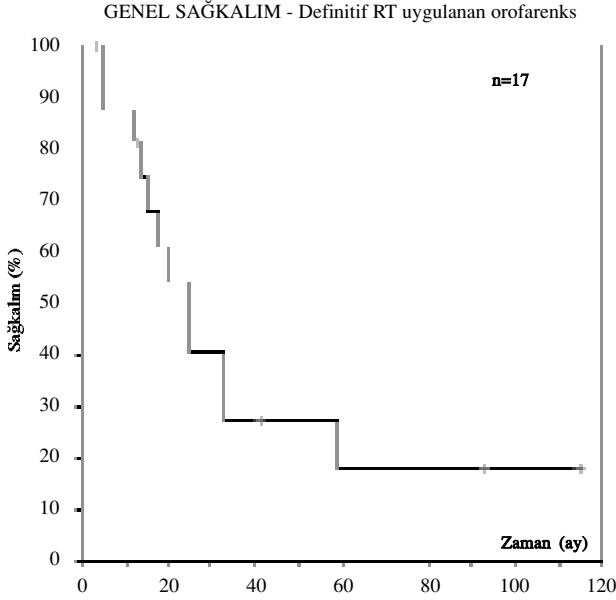
Hastaların tümör yerleşim yerlerine göre iki ve beş yıllık genel sağkalım oranları; oral kavite tümörlü hastalarda %48 ve %28 iken orofarenks tümörlü hastalar için %54 ve %18 idi. İki ve beş yıllık hastaliksız aralık oranları ise oral kavite yerleşimli hastalarda %36 ve %24, orofarenks tümörlülerde %46 ve %46 şeklinde oldu. Definitif radyo-

terapi uygulanan oral kavite ve orofarenks tümörlü hastalardaki genel sağkalım ve hastaliksız aralık eğrileri Şekil 1 ve 2’de verilmiştir.

Tek değişkenli analizde; cinsiyet, primer tümör yerleşimi, klinik T evresi, klinik N evresi, radyoterapi dozu, radyoterapi şeması, toplam tedavi süresi, kemoterapi uygulanması, tedavi yanıtı prognostik faktör olarak incelendi. Definitif radyoterapi uygulanan hastalarda, sadece klinik T₃-T₄ tümörler T₁-T₂’ye (p=0.03) ve klinik N₂-N₃ evresi N₀-N₁’e (p=0.02) göre genel sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak olumsuz etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. Klinik T₄ evresi (p=0.03 ve p=0.05) ve te-



Şekil 1. Definitif radyoterapi uygulanan oral kavite tümörlü hastaların genel sağkalım ve hastaliksız aralık eğrileri.



Şekil 2. Definitif radyoterapi uygulanan orofarenks tümörlü hastaların genel sağkalım ve hastaliksız aralık eğrileri.

daviye alınan yanıt oranının az olması (parsiyel yanıt-yanıtsız) ($p<0.0001$ ve $p<0.0001$) hastaliksız aralığı ve yerel bölgesel başarısızlığı istatistiksel anlamlı olarak olumsuz etkilemektedir. Çok değişkenli analizde ise; tedaviye yanıt oranının az olması ($p<0.0001$) genel ve hastaliksız sağkalım ve yerel bölgesel başarısızlık açısından olumsuz faktör olarak bulundu. Klinik evre IV hastalık ($p=0.02$) olması genel sağkalımı; erkek cinsiyet ($p=0.01$; $p=0.03$) ise hastaliksız aralık ve yerel bölgesel başarısızlığı istatistiksel anlamlı olarak olumsuz etkileyen faktörler olarak bulundu.

Adjuvan Radyoterapi

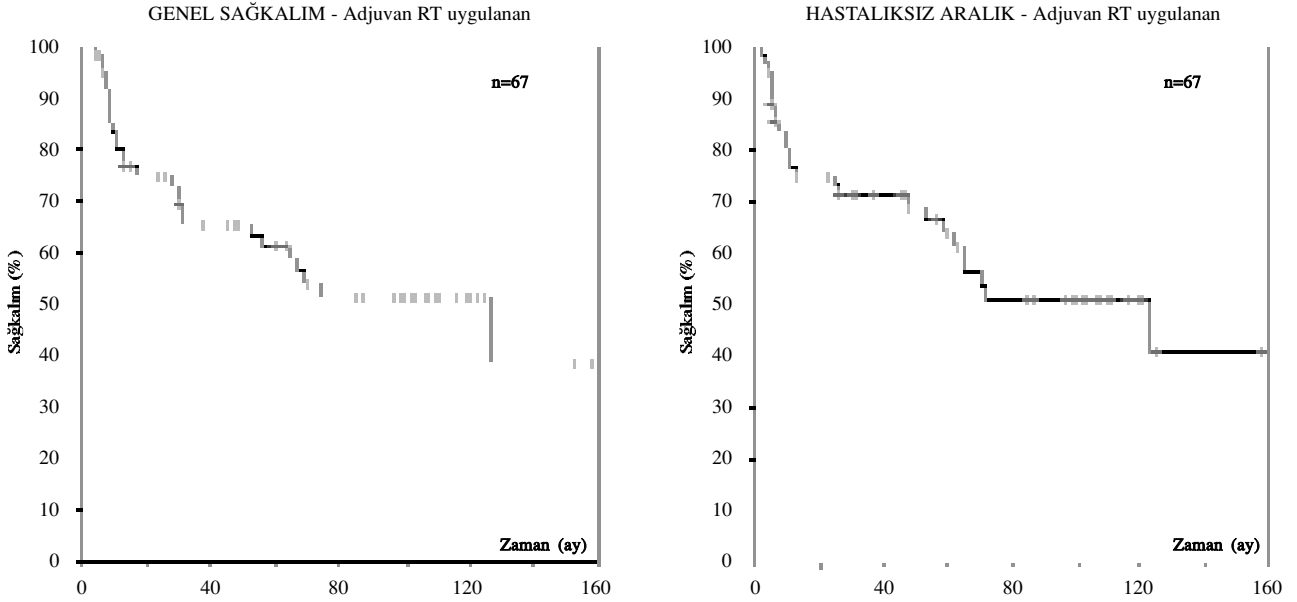
Adjuvan radyoterapi alan olgularda medyan izlem süresi 37 (4-158) ay idi. Medyan doz 51 Gy (21-70)'di. Hastalardan sadece ikisi planlanan tedaviyi 21 ve 35 Gy'de iken genel durum bozukluğu nedeniyle tamamlayamadılar. Adjuvan radyoterapi oral kavite yerleşimli 64 ve orofarenks yerleşimli sadece üç olmak üzere toplam 67 hastaya uygulandığı için sağkalım analizleri tüm grup bir arada değerlendirilerek yapıldı. Adjuvan radyoterapi uygulanan hastalarda iki ve beş yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %75 ve %61'di (Şekil 3). Adjuvan radyoterapi uygulanan hastalardaki 2 ve 5 yıllık hastaliksız aralık oranları ise %75 ve %64'dü (Şekil 3).

Tek ve çok değişkenli analizde; cinsiyet, hastalık yerleşimi, lenf nodu diseksiyonu uygulanması, klinik T ve N evresi, patolojik T ve N evresi prognostik faktör olarak incelendi. Tek değişkenli analizde, sadece patolojik lenf nodu evresi genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı bulunurken ($p=0.02$), her iki analizde, gerek genel gerekse de hastaliksız aralık üzerine istatistiksel anlamlı olarak etki eden başka faktör saptanamadı.

Hastaların çoğunda erken dönem cilt, mukoza ve tükürük bezi RTOG / EORTC derece 1-2 yan etkileri görüldü. Hiçbir hastada derece 4 erken dönem yan etki saptanmazken, konvansiyonel radyoterapi, konkomitan boost radyoterapi ve eşzamanlı kemoterapi uygulanan hastalardaki derece 3 erken yan etkiler sırasıyla; cilt %5, %7, %4; mukoza %21, %48, %44 oranında görüldü. Beş yıllık derece 2 ve üstü geç yan etkisiz sağkalım oranları; cilt için %50; mukoza için %54 ve tükürük bezi için %54 şeklinde oldu. Bu hastalara yan etki türüne göre destek tedavi verildi.

TARTIŞMA

Oral kavite ve orofarenks tümörlerinin tedavisinde kür sağlamanın yanısıra organ ve fonksiyonu en az sekel kalacak şekilde korumak amaçlanmaktadır. Erken evre hastalıkta beş yıllık hastalık



Şekil 3. Adjuvan RT uygulanan hastaların genel sağkalım ve hastalıksız aralık eğrileri.

özgül sağkalımlar %60-65'lerde iken evre ilerledikçe %17'lere kadar düşmektedir.^[10] Cerrahi ve/veya radyoterapi gibi yerel tedavi şekilleri definitif amaçlı tedavi için erken evre hastalıkta tek başına tercih edilirken yerel ileri hastalığı olan hastalarda farklı tedavi yaklaşımları ile yerel bölgesel kontrol oranlarının artırılması ve sağkalım avantajı yakalanması amaçlanmıştır. Bu nedenle, yerel bölgesel kontrolü artırmak için kombine tedavi yaklaşımları, tedaviye kemoterapi eklenmesi ve radyoterapide farklı fraksiyon şemalarının kullanımı gündeme gelmiştir.

Çalışmamızda, evre I-II erken hastalık, sadece 29 (%19) hastada vardı. Bu hastaların 12'sine (%41) risk faktörleri nedeniyle cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi, 17'sine (%59) ise tek başına definitif radyoterapi uygulandı. Diğer tüm serilerde olduğu gibi bizim serimizde de hastaların yarısından fazlası uzak hastalığı olmayan yerel ileri evre gruptaydı. Bu hasta grubunda, yerel bölgesel kontrolü artırmak için, radyoterapide farklı fraksiyon şemaları kullanılmıştır. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9003 çalışmasında, baş boyun kanserli hastalarda standart fraksiyonasyon ile hiper ve akselere fraksiyonasyonunun tipleri karşılaştırılmıştır.^[7] Hiperfraksiyone ve konkomitan boost ile radyoterapi uygulanan hastalarda

standart kola göre istatistiksel anlamlı olarak daha iyi yerel bölgesel kontrol saptanmıştır. Bu, hastalıksız sağkalımda istatistiksel anlama yaklaşan bir düzelmeye neden olmuştur, ancak genel sağkalıma yansımamıştır. Standart kola oranla akselere tüm kollarda belirgin olarak akut yan etkilerin arttığı gözlenmiş olmakla beraber geç yan etkiler açısından kollar arasında bir fark gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda ise, definitif amaçlı tedavi alan hastaların sadece %32'sine sosyoekonomik, klinik, yatak ve destek tedavi problemleri nedeniyle konkomitan boost ile radyoterapi uygulanabilmiştir. Konvansiyonel radyoterapi alan hastalarımıza kıyasla bu hastalarımızda RTOG 9003 çalışmasıyla benzer şekilde akut yan etkilerde belirgin artış saptamakla beraber kontrol oranları veya sağkalıma istatistiksel olarak yansıyan olumlu bir fark bulunamamıştır. Yerel-bölgesel kontrol oranlarında fark saptanamaması, bu grupta yer alan hasta sayısının azlığı ile açıklanabilir.

Çalışmalarda, eşzamanlı kemoterapi ve radyoterapi ile yerel bölgesel kontrolde artmanın yanısıra hastalığa bağlı ölümlerde azalma gözlenmiştir.^[4,11-13] Aynı zamanda, radyoterapi ile eşzamanlı platin temelli kemoterapi uygulanması ile radyasyona bağlı tümör hücre ölümünün artması sonucunda yerel bölgesel kontrolde ve mikrometasta-

tik hastalığın kontrolünde düzelme sağlandığını gösteren çalışmalar da vardır.^[4,12,14] Altmış üç çalışmanın değerlendirildiği MACH-NC meta-analizinde de baş boyun kanserli hastalarda, tedaviye kemoterapi eklenmesi ile sağkalımda %4'lük küçük ama istatistiksel anlamlı düzelme elde edildiği vurgulanmıştır.^[4] Aynı meta-analizde eşzamanlı platin bazlı kemoterapi uygulamalarının %3'lük sağkalım avantajı gösterdiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da genel durumu iyi, komorbid hastalığı olmayan, yaşı 70 altı olan ve tedaviyi tolere edebilecek, sosyokültürel açıdan uygun 22 hastaya definitif amaçlı eşzamanlı kemoradyoterapi uygulanabilmiştir. Kemoterapi uygulanan hastalarda, daha erken dönemde ve artmış oranda gözlenen yan etkiler nedeniyle, bu hastalara tüm tedavileri boyunca yakın takip yapıp uygun destek tedaviler verilmesi gerekmiştir. Radyoterapiye kemoterapi eklenmesi, gerek genel (p=0.61) gerekse hastaliksız aralıkta (p=0.09) istatistiksel anlamlı düzelme yapmamakla beraber, hastaliksız aralıkta artış yönünde bir eğilim gösterdiği gözlenmiştir. Radyoterapiye kemoterapi eklenmesi ve konkomitan 'boost' ile radyoterapi uygulanması yanıt oranlarında artışa neden olmuştur.

Yerel bölgesel kontrolde, küratif amaçlı tedaviler sonrası elde edilen yanıt oranlarının önemli bir belirleyici olduğunu bilmekle beraber çalışmaların çoğunda yanıt oranları verilmemektedir. Bizim tedavi protokolümüze göre, definitif radyoterapi uyguladığımız hastalarda, tedavi sonrası 2-3 ay içinde yanıt değerlendirmesi yapılmıştır. Hastalarımıza definitif amaçlı ana tedavi yaklaşımı olarak radyoterapi konvansiyonel veya konkomitan boost fraksiyon şemaları ile ve/veya eşzamanlı kemoterapi ile uygulanmıştır. Hastalarımızın üçte ikisinden fazlasında tedavi sonrası yanıt (%56 tam, %26 kısmi yanıt) elde olunmuştur. Akselere fraksiyonasyon ve/veya kemoterapi uyguladığımız hastalarımızdaki yanıt oranlarımız ise beklendiği gibi bizim serimizde de yüksek olmuştur (Tablo 2). Bu yanıt oranları EORTC 22.851 randomize çalışmasındakine benzer şekildedir.^[6] Tedavi ile elde olunan yanıt oranının, yerel bölgesel hastalığın kontrolünde başarımızı artıracığını ve bunun sonucunda da özellikle hastaliksız aralık açısından prognostik öneme sahip olduğunu bilmek-

teyiz.^[6] Ancak çalışmamızda, yanıt oranı dışında yerel bölgesel kontrol açısından primer tümör evresinin de hastaliksız aralık açısından anlamlı prognostik bir faktör olduğu saptanmıştır. Oral kavite ve orofarenks yerleşimli tümörlerin diğer baş boyun tümörlerine oranla daha kötü prognostik özelliğe sahip oldukları bilinmektedir. Bununla beraber yine benzer şekilde primer tümör boyutunun yanında lenf nodu tutulumunda sağkalım açısından prognostik önem taşımaktadır.^[6] Biz de çalışmamızda, klinik olarak lenf nodu ve primer tümör evresi yüksek olan hastalarda genel sağkalımın anlamlı olarak azaldığını saptadık. Tek değişkenli analizde, bu faktörler tek başlarına anlamlı iken çok değişkenli analizde sadece klinik evre prognostik önem göstermekteydi. İlginç olarak, erkek cinsiyet gerek hastaliksız aralık gerekse de yerel bölgesel başarısızlık açısından istatistiksel anlamlı olarak kötü prognostik faktör bulundu. Bunun nedeni, erkeklerde daha ileri tümörlerin varlığı, önceden daha yoğun sigara öykülerinin olması veya kendi bakımlarına, beslenmelerine ve oral hijyenlerine daha az dikkat etmeleri olabilir. Bu da gerek tedavi seçimini gerekse de tedavi uyumunu, devamlılığını ve yan etki oranlarını dolayısıyla da sonuçları etkilemektedir. Sağkalım açısından, benzer sonuç EORTC çalışmasında bulunmuştur.^[6]

Ameliyatlı olgularda ise, yerel bölgesel kontrol oranları klinikopatolojik risk faktörlerine bağlı olarak %30 ile %70 arasında değişmektedir.^[15,16] Prospektif randomize çalışmalarda; kalıntı hastalık varlığı, ektrakapsüler yayılım, yakın veya pozitif cerrahi sınır, sinir invazyonu, tümör boyutu, multipl lenf nodu tutulumu yerel bölgesel yineleme açısından risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Bu hastalarda yerel bölgesel ve sonrasında uzak yineleme olasılığı artmıştır.^[7,15-17] Bu nedenle, yüksek riskli bu hasta grubuna cerrahi sonrası radyoterapi ± kemoterapi eklenmesi gereklidir.^[7,15-17] RTOG ve EORTC'nin birbirine benzer randomize faz III çalışmalarında, ameliyat sonrası yüksek risk grubu tanımlanmış ve tedavi sonuçları değerlendirilmiştir.^[18-20] Serimizde de bu iki büyük randomize çalışmadakine benzer şekilde, yüksek riskli hasta grubuna, pT₃ ve T₄ tümürlü, cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu tutulumu, ektrakapsüler

yayımlı, perinöral invazyonu olan hastalara kemoradyoterapi programı önerilmektedir. Lenf nodu tutulumu olması, genel sağkalım açısından, Layland ve ark.nın^[10] 3.887 oral kavite, orofarenks, larenks ve hipofarenks yerleşimli tümörlü olgularda olduğu gibi bizim serimizde de prognostik olarak anlamlı bulunmuştur. Faz III, randomize çok merkezli bir çalışmada, yerel ileri baş boyun tümörlü bir veya birden fazla yüksek risk özelliği taşıyan ameliyatlı olgularda konvansiyonel ve akselere radyoterapiyi (konkomitan boost) karşılaştırmışlardır.^[21] İki fraksiyonasyon şeması arasında yerel bölgesel kontrol (%80 vs %78, p=0.52) ve genel sağkalım oranları (%67 vs %64, p=0.84) arasında fark saptamadıklarını bildirmişlerdir. Ancak radyoterapiye başlanması gecikmiş (RT ≥6.9 hafta) hastalarda akselere radyoterapi ile yerel bölgesel kontrol oranlarında artmaya doğru eğilim olduğunu belirtmişlerdir (%85 vs %71, p=0.13). Bununla beraber, akselere radyoterapi kolunda istatistiksel anlamlı olarak artmış derece 3-4 erken ve geç yan etki gözlenmiştir. Bu nedenle, çalışmacılar, sadece gecikmiş hasta grubunda yerel bölgesel kontrol açısından akselere radyoterapinin bir alternatif olabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da bir hasta dışında tüm hastalarımıza konvansiyonel radyoterapi tercih edilmiş olup genel sağkalım açısından sonuçlarımız arasında belirgin fark yoktur. Baş-boyun cerrahi grubumuzla yakın multidisipliner işbirliğimiz nedeniyle hastaların cerrahi sonrası radyoterapiye başlamaları açısından sorun yaşamamamız hastalarımız açısından bir avantaj olmaktadır.

Definitif tedavi alan ve ameliyatlı olgularda ciddi yan etkiler yaklaşık tedavinin üç-dördüncü haftasından itibaren gelişmeye başlamaktadır. Hastalar gerekli durumlarda yatırılarak takip edilmelidir. Bu hasta grubunda iyi diş bakımı ve oral hijyenin sağlanması ile yan etkiler azaltılabilir. Ancak hastaların çoğunda başlangıçtan itibaren kilo kaybının olması ve tedavi süresince beslenme zorluğunun eklenmesi ile bunun artabileceği göz önüne alındığında, olguların tedaviye başlamadan önce gastrostomi gereği için değerlendirilmesi uygundur. Böylece hastalarda yeterli beslenme desteği sağlanıp yan etkiler azaltılabilir ve tedaviye uyumu artırılabilir.

Sonuç olarak, oral kavite ve orofarenks tümörlü hastalar baştan itibaren cerrah, radyolog, patoloğ, radyasyon onkoloğu ve medikal onkoloğun içinde bulunduğu multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmeli ve uygun tedavi seçeneği yine aynı ekip tarafından belirlenmelidir. Ülkemizde oral kavite ve orofarenks tümörlü hastalar genelde yerel ileri evrede yakalanabilmektedir. Oral kavite ve orofarenks tümörlerinin tedavisinde özellikle yerel ileri evre hastalıkta kombine tedavi yaklaşımları ile daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Hastaların sosyokültürel, ekonomik durumları göz önüne alınarak uygun destek tedaviler ve kombine tedavi yaklaşımları ile bu grup hastalarda daha iyi sonuçlar alınabilir. Ancak ameliyat edilemeyen veya fonksiyonun korunabileceği olgularda özellikle orofarenks kanserlerinde radyoterapi seçeneği unutulmamalıdır. Hastaların tüm tedaviler sonrası gerek yinelemeler gerekse de yaşam niteliğini etkileyebilecek yan etkiler açısından düzenli izlenmesi önem taşımaktadır. Bu hasta grubunda yinelemeler sonrası kurtarma tedavileri ile de yüz güldürücü sonuçlar alındığı unutulmamalıdır.^[3,10] Bu nedenle, izlemleri sırasında yerel veya bölgesel yineleme saptanan hastalarda kurtarma tedavileri açısından hastaların erken dönemde multidisipliner yaklaşım ile tekrar değerlendirilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. http://seer.cancer.gov/cgi-bin/csr/1975_2003/search.pl#results.
2. Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, McCarty PJ, Stringer SP, Million RR, et al. Carcinoma of the oral tongue: a comparison of results and complications of treatment with radiotherapy and/or surgery. *Head Neck* 1994;16(4):358-65.
3. Wolfensberger M, Zbaeren P, Dulguerov P, Muller W, Arnoux A, Schmid S. Surgical treatment of early oral carcinoma-results of a prospective controlled multicenter study. *Head Neck* 2001;23(7):525-30.
4. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. *Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer*. *Lancet* 2000;355(9208):949-55.
5. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, Chenal C, Schraub

- S, Alfonsi S, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992;25(4):231-41.
6. Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, Le Fur R, van den Weijngaert D, Bolla M, et al. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 1997;44(2):111-21.
 7. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(1):7-16.
 8. American Joint Committee on Cancer (AJCC); cancer staging handbook. 5th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
 9. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization Offset Publication No: 48; 1979.
 10. Layland MK, Sessions DG, Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *Laryngoscope* 2005;115(4):629-39.
 11. Al-Sarraf M, Pajak TF, Byhardt RW, Beitler JJ, Salter MM, Cooper JS. Postoperative radiotherapy with concurrent cisplatin appears to improve locoregional control of advanced, resectable head and neck cancers: RTOG 88-24. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(4):777-82.
 12. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David JM, Serrano E, Daly-Schweitzer N. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(5):999-1004.
 13. El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 1996;14(3):838-47.
 14. Al-Sarraf M, Pajak TF, Marcial VA, Mowry P, Cooper JS, Stetz J, et al. Concurrent radiotherapy and chemotherapy with cisplatin in inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. An RTOG Study. *Cancer* 1987;59(2):259-65.
 15. Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Foote RL, Morrison WH, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(3):571-8.
 16. Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, Byers RM, Maor MH, Guillaumondegui O, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26(1):3-11.
 17. Johnson JT, Barnes EL, Myers EN, Schramm VL Jr, Borochoviz D, Sigler BA. The extracapsular spread of tumors in cervical node metastasis. *Arch Otolaryngol* 1981;107(12):725-9.
 18. 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* 2004;350(19):1937-44.
 19. Bernier J, Dromeu 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* 2004;350(19):1945-52.
 20. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005;27(10):843-50.
 21. Sanguineti G, Richetti A, Bignardi M, Corvo' R, Gabriele P, Sormani MP, et al. Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: results of a multicenter Phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(3):762-71.