

Bölüm 66

BAŞ-BOYUN KANSERLERİNDE RADYOTERAPİ

Burak ERDEMCI¹

GİRİŞ

Radyoterapi (RT), baş ve boyun bölgesi kanserleri için önemli ve potansiyel küratif bir tedavi yöntemidir. Baş-boyun bölgesinin primer tümörlerinin bir çoğunda RT, ameliyattan daha iyi fonksiyonel sonuçlar verir. Bu nedenle lokalize hastalık için sıklıkla RT tercih edilir. Lokal ileri lezyonlarda RT, organ-fonksiyon koruyucu yaklaşım olarak kemoterapi ile birlikte veya cerrahi sonrası adjuvan olarak kullanılır. Radyoterapide son yıllarda tümörün hedeflenmesi ve takibinde olağanüstü gelişmeler olmuştur. Bu durum baş-boyun tümörlerinde fonksiyonel organ koruyucu yaklaşım açısından avantaj sağlamıştır. Radyoterapinin klinik uygulamasına giriş yapmadan önce, radyasyonun tümör hücrelerine nasıl etki ettiğinin bilinmesi faydalı olacaktır. Bu bölümde radyasyonun hücresel etkisi ve radyoterapinin yeni uygulama tekniklerinin açıklanmasını takiben anatomik bölgelere göre baş-boyun bölgesi kanserlerinde RT uygulamasından bahsedilecektir.

İYONİZAN RADYASYON

İyonize radyasyon biyolojik etkilerini dokulara enerji vererek oluşturur. Radyasyon, biyolojik sistemlerdeki DNA'da tek ve/veya çift zincir kopmalarına neden olabildiği gibi (direkt etki) serbest radikal oluşturarak hücrede mitozu engelleyerek de (apoptozla) hücre ölümüne sebep olabilir (indirekt etki).

Hücresel ikilenme süresi (doubling time) tümörün iki katına çıkmasını ifade eder. Bu süre baş-boyun kanserleri için tipik olarak üç ila beş gün arasındadır. İkilenme süresi tümörün büyüme hızını ifade ederken aynı zamanda radyoterapi ile küçülme hızı için de bir göstergedir. Çoğu baş-boyun kanserinde küçülme için haftalar veya daha uzun süre gerekebilir. Bazı düşük dereceli, yavaş büyüyen tümörler histolojik olarak ışınlamanın ardından uzun süre boyunca stabil kalabilir.

EKSTERNAL RADYOTERAPİ

Radyasyon dozu, kilogram madde (su veya insan dokusu) başına 1 joule enerjinin emilimi olarak tanımlanan Gray (Gy) cinsinden ölçülür. Bir Gy, 100 santigrade (cGy) veya 100 rad'a (eskiden kullanılan ölçü birimi) eşittir. Radyasyon ışını dokudan geçerken enerjisi emilir. Bu ışının enerjisi ne kadar yüksek olursa (megavoltage (MV) olarak ifade edilir) o kadar derine nüfuz eder. Baş ve boyun bölgesindeki tümörün derinliği, diğer birçok viseral organlara kıyasla nispeten azdır. Bu nedenle baş-boyun kanseri tedavisinde kullanılan ışının enerjisi, diğer viseral bölgelere kıyasla genellikle daha düşüktür.

Baş-boyun kanserleri için RT, bir dış ışın kaynağı ile veya nadiren interstisyel implantlar ya da intrakaviter teknikler kullanılarak brakiterapi şeklinde uygulanabilir. Tekniğin seçimi tümörün bulunduğu yere ve tedavinin amacına bağlıdır.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi AD. berdemci2004@yahoo.com

için hızlandırılmış RT ve hiperfraksiyon dahil olmak üzere farklı fraksiyonasyon şemaları araştırılmıştır. Konvansiyonel diye tanımlanan günde bir kez RT ile karşılaştırıldığında bu stratejilerin daha iyi bir lokal kontrole sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak sağkalım yararı gösterilememiştir (46-47). Günlük fraksiyon sayısının artmasının ek maliyeti ve lojistik zorlukları hiper fraksiyone RT uygulamalarını sınırlamıştır.

Lokal ileri baş-boyun kanseri nedeniyle ameliyat olmuş hastalarda; ileri tümör evresi (T3 / T4), pozitif veya yakın cerrahi sınır varlığı iki veya daha fazla pozitif lenf nodu (N2 / N3) olması, ekstranodal yayılım ve perinöral veya lenfovasküler invazyonun bulunması adjuvan tedavi gereğini düşündürmelidir.

Yara iyileşme sorunlarının veya tıbbi kontrendikasyonların yokluğunda, ameliyat sonrası RT 6 hafta içinde başlatılmalı ve zamanında tamamlanmalıdır.

SONUÇ

Baş-boyun kanserlerinin tedavi planlaması ve uygulamasında; cerrahlar, tıbbi onkologlar ve radyasyon onkologlarının yanı sıra dişhekimleri, patolog, radyolog, konuşma/yutma rehabilitasyon terapistleri ve diyetisyenlerin de dahil olduğu multidisipliner yaklaşım oldukça önemlidir.

Lokalize (evre I ve II) baş ve boyun kanserleri olan hastalar genellikle sadece cerrahi veya RT ile tedavi edilir. Bununla birlikte, yüksek riskli özelliklere sahip hastalarda kombine yöntem gerekebilir.

Lokal ileri (evre III, IVA ve IVB) hastalığı olanlarda tedavide genellikle RT ve KT'nin birlikte uygulandığı fonksiyonel organ koruma yaklaşımları tercih edilir.

Erken evre nazofaringeal karsinom için birinci basamak lokal tedavinin temelini RT oluşturur. Daha ileri hastalık için, eş zamanlı kemoradyoterapi uzak metastaz oranını azaltır ve yalnızca RT ile karşılaştırıldığında lokal kontrolü ve genel sağkalımı artırır. Erken (evre I) hastalığı olan hastalar için sadece RT önerilirken evre II olan hastalar için yalnız RT yerine eş zamanlı kemoradyoterapi önerilmektedir. İleri düzeyde (evre III, IVA ve IVB) hastalığı olanlar için yine eş zamanlı kemo-

radyoterapi önerilmektedir.

Erken evre larinks kanserlerinde organ fonksiyon koruması esas olduğundan radyoterapi önemli bir modalitedir. Lokal ileri evre (evre III veya IV) laringeal veya hipofaringeal kanserli performans iyi olan hastalar için, cerrahi rezeksiyondan ziyade fonksiyonel bir organ koruma stratejisi önerilir. Organ koruyucu yaklaşımlar larinks korunmasına izin verebilir ancak total larinjektomiyeye kıyasla sağkalım avantajı sağlamaz. Eşzamanlı kemoradyoterapi, indüksiyon kemoterapisi ardından sadece radyoterapi ve diğer ardışık tedaviler fonksiyonel organ koruma teknikleri olarak kullanılır.

Orofaringeal bölgenin erken evre skuamöz hücreli karsinomları radyoterapi veya transoral robotik cerrahi kullanılarak tek modalite yaklaşım ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir. Lokal ileri orofaringeal kanserlerde RT(+/-kemoterapi) ile fonksiyonel organ koruma yaklaşımı hala en yaygın kullanılan tedavi yöntemidir. Çağdaş transoral cerrahi yaklaşımlar, orofaringeal tümörleri tedavi etmek için giderek daha sık kullanılan bir teknik haline gelmektedir.

Primer cerrahi ile tedavi edilen hastalar için, yüksek riskli özelliklere sahip olanlara postoperatif RT veya kemoradyoterapi önerilmektedir. Postoperatif RT, cerrahi eksizyondan sonraki tüm T3 ve T4 tümörlerinde ve sınır pozitif rezeksiyon marjları, lenfovasküler veya perineural invazyon veya pozitif lenf nodu olan hastalarda endikedir. Postoperatif RT ile eş zamanlı kemoterapi uygulaması, genellikle pozitif marjları veya ekstrakapsüller yayımlı lenf nodları olanlar gibi yüksek riskli hastalarda tercih edilir. Ameliyat sonrası RT veya kemoradyoterapiye 6 hafta içerisinde başlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Baş-Boyun Kanserleri, Organ Fonksiyon Koruyucu Tedavi, Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi, Kemoterapi.

KAYNAKÇA

1. Lee N, Puri DR, Blanco AI, Chao KS. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: an update. *Head Neck* 2007; 29:387.
2. Cui T, Ward MC, Murray EJ, et al. A 7-Year Institutional Experience in Dosimetric Quality Improvement for Oropharyngeal Cancer: Progress to Date. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99:E331.

3. Pisani L, Lockman D, Jaffray D, et al. Setup error in radiotherapy: on-line correction using electronic kilovoltage and megavoltage radiographs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:825.
4. Hong TS, Tomé WA, Chappell RJ, et al. The impact of daily setup variations on head-and-neck intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:779.
5. Mageras GS, Mechalakos J. Planning in the IGRT context: closing the loop. *Semin Radiat Oncol* 2007; 17:268.
6. Owen D, Iqbal F, Pollock BE, et al. Long-term follow-up of stereotactic radiosurgery for head and neck malignancies. *Head Neck* 2015; 37:1557.
7. Vargo JA, Heron DE, Ferris RL, et al. Examining tumor control and toxicity after stereotactic body radiotherapy in locally recurrent previously irradiated head and neck cancers: implications of treatment duration and tumor volume. *Head Neck* 2014; 36:1349.
8. Furness S, Glenny AM, Worthington HV, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD006386.
9. Chua ML, Wee JT, Hui EP, Chan AT. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2016; 387:1012.
10. Hsu MM, Tu SM. Nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. Clinical manifestations and results of therapy. *Cancer* 1983; 52:362.
11. Lee AW, Poon YF, Foo W, et al. Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: overall survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:261.
12. Li JG, Yuan X, Zhang LL, et al. A randomized clinical trial comparing prophylactic upper versus whole-neck irradiation in the treatment of patients with node-negative nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2013; 119:3170.
13. Lee AW, Sze WM, Au JS, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:1107.
14. Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf (Accessed on September 09, 2019).
15. Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AW, et al. What Is the Best Treatment of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma? An Individual Patient Data Network Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2016.
16. Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol* 2015; 16:645.
17. Ellis MA, Graboyes EM, Wahlquist AE, et al. Primary Surgery vs Radiotherapy for Early Stage Oral Cavity Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 158:649.
18. Sykes AJ, Allan E, Irwin C. Squamous cell carcinoma of the lip: the role of electron treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 8:384.
19. Koyfman SA, Ismaila N, Crook D, et al. Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019; 37:1753.
20. Bessell A, Glenny AM, Furness S, et al. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD006205.
21. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:521.
22. Pentenero M, Gandolfo S, Carrozzo M. Importance of tumor thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a review of the literature. *Head Neck* 2005; 27:1080.
23. Huang SH, Hwang D, Lockwood G, et al. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cancer* 2009; 115:1489.
24. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010.
25. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2016; 17:440.
26. Genden EM, Kotz T, Tong CC, et al. Transoral robotic resection and reconstruction for head and neck cancer. *Laryngoscope* 2011; 121:1668.
27. Moore EJ, Olsen SM, Laborde RR, et al. Long-term functional and oncologic results of transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Mayo Clin Proc* 2012; 87:219.
28. Charbonneau N, Gélinas M, del Vecchio P, et al. Primary radiotherapy for tonsillar carcinoma: a good alternative to a surgical approach. *J Otolaryngol* 2006; 35:227.
29. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, et al. Definitive radiotherapy for tonsillar squamous cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2006; 29:290.
30. Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR, et al. Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266:1333.
31. Becker M. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: radiologic diagnosis and therapeutic implications. *Eur J Radiol* 2000; 33:216.
32. Knab BR, Salama JK, Solanki A, et al. Functional organ preservation with definitive chemoradiotherapy for T4 laryngeal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19:1650.
33. Fotopoulos G, Pavlidis N. The role of human papilloma virus and p16 in occult primary of the head and neck: a comprehensive review of the literature. *Oral Oncol* 2015; 51:119.
34. Fu TS, Foreman A, Goldstein DP, de Almeida JR. The role of transoral robotic surgery, transoral laser microsurgery, and lingual tonsillectomy in the identification of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary origin: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 45:28.
35. Wray J, Amdur RJ, Christopherson KM, et al. Lingual Tonsillectomy Likely Does Not Improve Outcomes for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck From an Unknown Primary Site. *Am J Clin Oncol* 2018; 41:1216.
36. Koyfman SA, Ismaila N, Holsinger FC. Management of

- the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract* 2019; 15:273.
37. Bernier J, Cooper JS. Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence? *Oncologist* 2005; 10:215.
 38. Jacobs JR, Ahmad K, Casiano R, et al. Implications of positive surgical margins. *Laryngoscope* 1993; 103:64.
 39. Laramore GE, Scott CB, Schuller DE, et al. Is a surgical resection leaving positive margins of benefit to the patient with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a comparative study using the intergroup study 0034 and the Radiation Therapy Oncology Group head and neck database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:1011.
 40. Rosenthal DI, Mohamed ASR, Garden AS, et al. Final Report of a Prospective Randomized Trial to Evaluate the Dose-Response Relationship for Postoperative Radiation Therapy and Pathologic Risk Groups in Patients With Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98:1002.
 41. Jäckel MC, Ambrosch P, Christiansen H, et al. Value of postoperative radiotherapy in patients with pathologic N1 neck disease. *Head Neck* 2008; 30:875.
 42. Sinha P, Lewis JS Jr, Piccirillo JF, et al. Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma. *Cancer* 2012; 118:3519.
 43. Maxwell JH, Ferris RL, Gooding W, et al. Extracapsular spread in head and neck carcinoma: impact of site and human papillomavirus status. *Cancer* 2013; 119:3302.
 44. An Y, Park HS, Kelly JR, et al. The prognostic value of extranodal extension in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2017; 123:2762.
 45. Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, 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; 26:3.
 46. Shah N, Saunders MI, Dische S. A pilot study of postoperative CHART and CHARTWEL in head and neck