

DERLEME

## Skumöz Hücreli Baş Boyun Kanserinde Kemoradyoterapi

Candan DEMİRÖZ<sup>1</sup>, Esat Mahmut ÖZŞAHİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Lozan Üniversitesi Tıp Merkezi, Radyasyon Onkolojisi, Lozan, İsviçre.

### ÖZET

Skumöz hücreli baş boyun kanserinin (SHBBK) tedavisi multidisipliner yaklaşımı gerektirmektedir. Erken evre SHBBK'de postoperatif yüksek risk faktörü olan olgularda adjuvan KRT altın standarttır. Lokal ileri evre SHBBK'de ise tedavi; cerrahi ve adjuvan kemoradyoterapi (KRT), indüksiyon kemoterapi (KT) sonrası definitif KRT ya da sadece KRT'yi içermektedir. Özellikle operabil SHBBK'de indüksiyon kemoterapi sonrası KRT, organ koruma için başarılı bir tedavi yaklaşımıdır. Birçok çalışmada KRT sadece radyoterapiye (RT) göre belirgin sağkalım avantajıyla beraber olduğu gösterilmiştir. Özellikle organ koruyucu tedavide, tedavi etkinliğini artırmak için taksanlarla beraber yeni indüksiyon KT kombinasyonları araştırılmış ve sonuçlar sisplatin-5-flourasil tedavisine göre daha etkili bulunmuştur. RT ile eş zamanlı taksan kullanımının etkinliği ise sadece Faz II çalışmalarda gösterilmiştir. Son dönemde yapılan çalışmalarda, epidermal büyüme faktör reseptör inhibitörü (Setuksimab) ile RT kombinasyonunun sağkalım üzerinde olumlu etkinliği saptanmıştır. Bu derlemede, klinik çalışmalar zemininde güncel literatürleri inceleyerek, yeni ajanların gelecekteki rolünü gözden geçirdik.

**Anahtar Kelimeler:** Baş boyun kanseri. Kemoradyoterapi. Sağkalım.

### Chemoradiotherapy in the Head and Neck Squamous Cell Cancer

### ABSTRACT

The treatment of head and neck squamous cell cancer (HNSCC) requires a multidisciplinary management. Postoperative chemoradiotherapy (CRT) has been the gold standart in the patients with early stage HNSCC with poor prognostic factors. The treatment of locally advanced HNSCC includes surgery and adjuvant CRT, induction chemotherapy followed by definitive CRT or CRT alone. Induction chemotherapy followed by definitive CRT has been a successful approach for organ preservation, in particularly operable HNSCC. It has been demonstrated that the greatest survival benefit over radiotherapy (RT) alone is seen with the CRT in several trials. Specifically, to improve the efficacy of the treatment for organ preservation, it has been explored new induction combination regimens with taxanes and found to be more efficient comparing with the cisplatin-5 fluorouracil regimens. The favorable efficiency of the concomitantly usage of taxans with RT, has been demonstrated in only Phase II studies. More recently, the improving efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitor (Cetuximab) combined with RT has been determined on survival in several trials. In this review, we overviewed the current literatures within the future role of new agents on the base of clinical trials.

**Key Words:** Head and neck cancer. Chemoradiotherapy. Survival.

Skumöz hücreli baş boyun kanseri (SHBBK) dünyada en sık görülen 6. kanserdir<sup>1</sup>. Başvuruda olguların üçte ikisi ileri evrededir<sup>2</sup>. Lokal ileri evre hastalıkta tedavi sonrası ortalama iki yıl içerisinde %50-60 oranında lokal nüks ve %20-30 oranında da uzak metastaz gözlenir<sup>3,4</sup>. Baş boyun kanserinde standart tedavi cerrahi ve/veya radyoterapi (RT) olup, tedavi modalitesinin seçimi tümörün lokalizasyonuna, evre-

sine, operabilitesine ve hekimin klinik deneyime bağlı olarak değişebilir. Bölgesel lenf nodu tutulumu olmayan erken evre tümörlerde cerrahi veya RT tek başına kullanılabilir<sup>5</sup>, tümörün anatomik yerleşimi ile yayılımının cerrahi girişimi kısıtladığı durumlarda ise eş zamanlı kemoradyoterapi (KRT) en uygun seçenektir<sup>6</sup>. Lokal ileri evre SHBBK'nin uzun dönemli tedavi sonuçları halen çok umut verici olmamakla birlikte KRT'nin RT'ye göre sağkalım ve lokal kontrol avantajı sağladığı kanıtlanmıştır<sup>7-9</sup>.

Sistemik kemoterapi (KT) kombine tedavi modalitesinin bir parçası olarak lokal bölgesel tedaviden önce (indüksiyon), sonra ve RT ile eş zamanlı olarak verilebilir. İndüksiyon KT'sinde amaç, vaskülarizasyonu bozulmamış tümörde tümör volümünü daha hızlı küçültüp mikroskopik hastalığı eradike etmektir<sup>4,10</sup>. Primer KRT'de ise radyasyonun

Geliş Tarihi: 26.01.2011

Kabul Tarihi: 01.03.2011

Dr. Candan DEMİRÖZ  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı,  
Bursa  
Tel: 224 295 34 41- 224 295 34 49  
e-mail: doccandan@yahoo.com

sitotoksik etkisini güçlendirerek radyoduyarlılığı artırmak<sup>11</sup> ve az da olsa sistemik hastalık riskini azaltmaktadır<sup>12</sup>.

### Eş Zamanlı Kemoradyoterapi

Cerrahi sonrası yüksek risk faktörlerinin varlığında, inoperabil hastalıkta ve organ koruyucu tedavinin planlandığı durumlarda eş zamanlı kemoradyoterapi altın standarttır<sup>13,14</sup>. Günümüzde organ koruyucu tedavinin yaşam kalitesi yönünden önemli olduğu durumlarda cerrahi yerini eş zamanlı kemoradyoterapiye bırakmamıştır<sup>15-17</sup>. Genellikle oral kavite ve sinüs kanserinde KT'ye duyarlılık azdır ve primer cerrahi ile iyi fonksiyonel koruma sağlanır iken<sup>18,19</sup>, orofarenks kanseri tedavisinde primer KRT hem onkolojik hem de fonksiyonel açıdan en etkin tedavi şekli olarak belirlenmiştir<sup>20</sup>. İleri evre larenks ve hipofarenks kanserinde ise organ koruyucu yaklaşım yaşam kalitesi açısından öncelikli olarak tercih edilmekte ve cerrahi, kurtarma tedavisine bırakılmaktadır<sup>17,21-25</sup>.

Sisplatin<sup>26,27</sup>, 5-fluorourasil (5-FU)<sup>28,29</sup>, doksetaksel<sup>19,29</sup>, mitomisin C<sup>30</sup> metotreksat<sup>31</sup> ve epidermal büyüme faktörü inhibitörü (EBFİ) monoklonal antikorlar (setuksimab)<sup>32</sup> üzerinde en çok durulan ve RT ile eş zamanlı kullanılabilen ajanlardır.

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) faz III randomize çalışmasında evre III-IV larenks kanserli olgularda indüksiyon KT'sini takiben RT ile eş zamanlı sisplatin ve sadece RT sonuçları karşılaştırılmış; KRT, lokal bölgesel kontrol açısından daha üstün bulunmuştur. Bu çalışmada, genel sağkalım (GS) için gruplar arasında bir fark saptanmamıştır<sup>16</sup>.

Tedavide KRT için birden fazla kombinasyon seçeneği olduğu halde, sisplatin içeren kombinasyonlar yüksek radyoduyarlılık özelliği nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Budach ve ark. yayınladıkları meta-analizde RT ile eş zamanlı 5-FU, sisplatin, karboplatin, mitomisin C'nin tek başına kullanıldığı veya bu ilaçlardan birinin 5-FU ile kombine edildiği durumlarda GS oranında anlamlı iyileşme bildirmişlerdir<sup>33</sup>.

Pignon JP ve ark., 87 çalışmadan oluşan meta-analizinde, baş boyun kanseri tedavisinde RT'ye KT eklenmesi ile kanserden ölüm riskinin %12 oranında azaldığı ve 2-5 yıllık sağkalımın %4 oranında arttığını rapor etmişlerdir<sup>34</sup>. Bu meta-analizin 2009 yılında yapılan güncellenmiş yayınında KRT ile sadece RT karşılaştırıldığında, KRT'nin lokal kontrolü önemli oranda artırdığı ve uzak metastaz riskini bir miktar azalttığı bildirilmiştir<sup>35</sup>.

Kuzey Amerika'da 2006 yılında yapılan randomize INT 91-11 çalışmasında, 5 yıllık larenjektomisiz sağkalım (LS) araştırılmış ve KRT sonuçları (eş zamanlı bolus sisplatin) sadece RT uygulanan olgulara göre üstün bulunmuştur<sup>36</sup>. Farklı olarak, European Organisation for Research and Treatment of Cancer

(EORTC) 24954 randomize çalışmasında, RT ile eş zamanlı sisplatin ve 5-FU (SF) ile indüksiyon sisplatin-5 FU KT'si sonrası RT alan olguların sonuçları karşılaştırılmış, LS ve GS oranları eşit olarak bildirilmiştir<sup>22</sup>. Yapılan çalışmalarda karboplatin ve 5-FU'nin etkinliği eş zamanlı RT uygulamalarında araştırılmış, karboplatinin sisplatine göre radyoduyarlılaştırıcı olarak etkinliğinin aynı fakat, antitümör aktivitesinin az olduğu rapor edilmiştir<sup>37-39</sup>. Buna karşın, Oncology and Radiotherapy Group for Head and Neck Cancer (GORTEC) çalışmasında orofarenks kanserinde RT ile eş zamanlı karboplatin ve 5-FU kullanımının belirgin sağkalım avantajıyla birlikte olduğu bildirilmektedir<sup>40</sup>.

### Ardışık Tedavi

İndüksiyon KT sonrası sadece RT veya eş zamanlı KRT<sup>19,29,41,42</sup> özellikle RT öncesi tümör çapını küçültmek, inoperabil tümörleri operabil hale getirmek ve aynı zamanda uzak organ metastaz riskini azaltmak gibi önemli rolleri vardır<sup>19,24,43</sup>.

İndüksiyon tedavide sıklıkla kullanılan kombinasyon sisplatin ve 5-FU'dir<sup>17,44</sup>. Sisplatin, 5-FU ve lökovorinle klinik tam cevap oranları oldukça yüksektir<sup>44,45</sup>. Son yapılan çalışmalarda taksan içeren indüksiyon KT kombinasyonları sonuçları oldukça umut vericidir<sup>46,47</sup>. Faz III klinik çalışmalarda taksan, sisplatin ve 5-FU (TSF) üçlüsü GS'da ve organ koruyucu yaklaşımda sadece SF sonuçlarına göre daha iyi sonuç verdiği kanıtlanmıştır<sup>19,29</sup>. EORTC çalışmasında 358 lokal inoperabil baş boyun kanserli olgu SF ve TSF kollarına randomize edilmiş ve ardından sadece RT uygulanmıştır. TSF kombinasyonun yan etkileri SF kombinasyonuna göre fazla bulunmuş ve toksik etkilerden ölüm oranı sırasıyla %5.5 ve %2.3 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada TSF kombinasyonu ile yanıt cevabı SF kombinasyonuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş (%68 ve %54), progresyonsuz sağkalım ve 3 yıllık GS süreleri de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir<sup>29</sup>.

Operabil larenks ve hipofarenks kanserinde 3 kür TSF ve SF rejimlerinin sonuçları GORTEC çalışmasında karşılaştırılmış ve üç yıllık LS oranı TSF ile %70.3 ve SF ile %57.5 bulunmuştur (p=0.03). TSF alan olgularda grad 2 alopesi, grad 4 nötropeni, grad 3 stomatit ve grad 4 kreatinin yüksekliği daha sık saptanmasına rağmen tüm yanıt oranı TSF alan olgularda daha yüksek bulunmuştur (%80 ve %59). İndüksiyon KT lokal ileri skuamöz hücreli baş boyun kanserinde uygulanımına rağmen halen standart tedavi değildir. İndüksiyon KT'sini takiben KRT ve sadece KRT'yi karşılaştıran randomize çalışmalar halen devam etmektedir.

Ardışık tedavi ile ilgili Pensilvanya Üniversitesinde yapılan Faz II çalışmada, 2 kür karboplatin, paklitaksel sonrası RT ile eş zamanlı paklitaksel uygu-

## Baş Boyun Kanserinde Kemoradyoterapi

lanmış ve sağkalım % 60'ın üzerinde bulunmuştur<sup>48</sup>. Chicago Üniversitesi tarafından yürütülen faz II çalışmada ise 6 kür karboplatin- paklitaksel sonrası split kurs RT ile eş zamanlı SF ve hidroksiüre verilmiş, 3 yıllık GS oranları %70 oranında bildirilmiştir<sup>49</sup>. Bu Faz II çalışmalar ile beraber son dönemde sonuçlanan TAX 324 ve GORTEC çalışmalarında TSF indüksiyon KT'sini takiben RT'nin lokal bölgesel kontrolü belirgin olarak artırdığı ve organ korumasında oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır<sup>23,50</sup>. TSF ile elde edilen sonuçların başarılı olmasından dolayı eş zamanlı KRT ile TSF indüksiyon sonrası RT'yi karşılaştıran yeni faz III çalışmalara başlanmıştır.

Sonuç olarak lokal ileri baş boyun tümörünün organ koruyucu tedavisinde indüksiyon KT'yi takiben sadece RT mi KRT mi veya sadece KRT mi uygulanacağı konusunda henüz ortak görüş yoktur.

## Postoperatif Kemoradyoterapi

Postoperatif tedavide KRT'nin etkinliği dört büyük randomize çalışmayla kanıtlanmıştır. Bunlardan Fransız çalışmasında yüksek riskli olgularda postoperatif RT ve haftalık sisplatin ile sadece RT karşılaştırılmıştır. Sadece RT alan grupta daha yüksek oranda lokal bölgesel başarısızlık saptanmış (%41 ve %23, p=0.08) ve sağkalım KRT alan olgularda istatistiksel anlamlılığa yakın derecede uzun bulunmuştur<sup>51</sup>.

Slovenya çalışmasında 114 olgu postoperatif RT ile postoperatif KRT kollarına randomize edilmiştir. Benzer olarak KRT alan olgularda sadece RT alan olgulara göre daha iyi lokal bölgesel sağkalım kontrol sağlanmış (%86 ve %69, p=0.037), beraberinde hastaliksız sağkalım ve GS süresi istatistiksel olarak uzun bulunmuştur (sırasıyla %76 ve %60, p=0.099, %74 ve %60, p=0.036)<sup>52</sup>.

EORTC 22931 çalışmasında yüksek riskli lokal ileri baş boyun kanseri tanısı alan 334 olgu postoperatif RT ve KRT kollarına randomize edilmişler, KRT kolunda progresyonsuz sağkalım ve GS süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bildirilmiştir<sup>53</sup>. RTOG 9501 çalışmasında yüksek riskli 449 olguya postoperatif KRT ya da sadece RT uygulanmış, benzer şekilde lokal bölgesel kontrol ve hastaliksız sağkalım KRT alan olgularda istatistiksel olarak daha iyi bulunmuştur<sup>54</sup>. Genel sağkalım, KRT ve sadece RT alan olgular arasında karşılaştırıldığında, EORTC çalışmasında belirgin kazanç elde edilirken, RTOG çalışmasında anlamlı bulunmamıştır<sup>53,54</sup>. Bu iki randomize çalışmadan oluşan retrospektif metaanalizde postoperatif KRT'nin ekstrakapsüler yayılımı ve cerrahi sınır pozitif olan olgularda sonuçları anlamlı olarak daha iyi etkilediği rapor edilmiştir. EORTC çalışmasında ayrıca perinöral ve lenfovasküler invazyon ile ikiden fazla metastatik lenf nodu tutulumu olan olguların da KRT'den belirgin fayda gördük-

leri belirtilmiş fakat kombine çalışmaya göre daha az önemli bulunmuştur<sup>13</sup>. Son yayınlardan Winquist ve ark.nın 2007 yılında yaptıkları metaanaliz çalışmasında, GS ve hastaliksız sağkalımın postoperatif KRT alan olgularda sadece RT alan olgulara göre anlamlı düzeyde iyi olduğu bildirilmiştir<sup>55</sup>.

## Yeni Ajanlar

Son zamanlarda baş boyun kanseri tedavisinde hedefe yönelik tedaviler gündeme gelmiştir. Epitelyal büyüme faktörü reseptörü (EBFR) SHBBK'nde %90 oranında pozitif tespit edilmiş olup, büyüme faktörü reseptörlerinden tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir<sup>56</sup>. EBFR'ye karşı oluşan IgG1 monoklonal antikorları olan setuksimab, Bonner ve ark. nın yürüttüğü ilk faz III çalışmada RT ile eş zamanlı kullanılmış ve sadece RT uygulanan olgular ile sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, kombine kolda sağkalım ve lokal kontrolde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme elde edilmiş ve setuksimabın RT doz ve şemasında değişikliklere neden olmadığı rapor edilmiştir<sup>57</sup>. ECOG faz II çalışmasında operabil olgularda indüksiyon tedavide setuksimab, paklitaksel ve karboplatin sonrası eş zamanlı KRT uygulanmış ve sonuçlar kabul edilebilir toksisiteyle beraber umut vericidir<sup>58</sup>. İndüksiyon ve eş zamanlı uygulamadaki başarıdan sonra setuksimabın postoperatif RT ile beraber kullanımını değerlendirmek üzere yürütülen RTOG 0234 randomize faz II çalışmasında, postoperatif yüksek riskli olgular, adjuvan RT ile eş zamanlı haftalık setuksimab-sisplatin ile setuksimab-doksetaksel kollarına randomize edilmiş ve sonuçları RTOG 9501 çalışmasıyla karşılaştırılmıştır. Her iki koldaki lokal bölgesel kontrol sonuçları RTOG 9501 çalışmasında uygulanan klasik KRT'ye göre daha iyi bulunurken, setuksimab-doksetaksel alan olguların GS sürelerinin anlamlı olarak daha iyi olduğu tespit edilmiştir<sup>59</sup>. Diğer yeni EBFR hedef ajanları olan panitumumab, gefitinib, erlotinib ve lapatinibin etkinliği faz II ve III çalışmalarda henüz araştırılmaya devam etmektedir.

Özet olarak, inoperabil lokal ileri baş boyun kanserinde ve organ koruyucu yaklaşımda KRT standart tedavi yöntemi olmakla birlikte hangi kemoterapi kombinasyonunun ve hangi protokolün kullanılacağı tartışma konusudur. Şimdiye kadar RT ile eş zamanlı taksan tedavisinin tek başına veya diğer ajanlarla kombine kullanımının, sadece sisplatin kullanımına bir üstünlüğü gösteren randomize çalışma bulunmamaktadır. İndüksiyon KT sonrası RT ile organ koruyucu tedavide önemli avantajlar sağlansa da lokal bölgesel başarısızlık halen yüksek oranlardadır. Her ne kadar lokal ileri SHBBK tedavisinde KRT bazı yazarlar tarafından standart tedavi yöntemi olarak kabul edilse de ardışık tedavi sonuçları da umut verici görünmektedir.

---

**Kaynaklar**

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60 : 277-300
2. Cooper JS, Porter K, Mallin K, et al. National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *Head Neck* 2009 ; 31 : 748-58.
3. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001; 345 : 1890-900.
4. Posner MR, Haddad RI, Wirth L, et al. Induction chemotherapy in locally advanced squamous cell cancer of the head and neck: evolution of the sequential treatment approach. *Semin Oncol* 2004 ; 31 : 778-85
5. Agrawal N, Ha PK. Management of early-stage laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2008 ; 41 : 757-69.
6. Scher RL, Esclamado RM. Organ and function preservation: the role of surgery as the optimal primary modality or as salvage after chemoradiation failure. *Semin Radiat Oncol* 2009 ; 19 : 17-23.
7. Pignon JP, le Maître A, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 69 : 112-4.
8. Garden AS, Asper JA, Morrison WH, et al. Is concurrent chemoradiation the treatment of choice for all patients with Stage III or IV head and neck carcinoma? *Cancer* 2004 ; 100 : 1171-8.
9. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998; 338 : 1798-804.
10. Cruz JJ, Ocaña A, Navarro M, Barco ED, Fonseca E. New options in the treatment of locally advanced head and neck cancer: role for induction chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 2008 ;34 : 268-74.
11. Brizel DM, Esclamado R. Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced, nonmetastatic, squamous carcinoma of the head and neck: consensus, controversy, and conundrum. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2612-7.
12. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D. Chemoradiation schedules--what radiotherapy? *Eur J Cancer* 2002 ; 38 : 258-69.
13. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, 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 : 843-50.
14. Corvò R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2007 ; 85 : 156-70.
15. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. 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* 2003;21 : 92-8.
16. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 2091-8.
17. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahnoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst* 1996 ; 88 : 890-9.
18. Licitra L, Grandi C, Guzzo M, et al. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2003; 21 : 327-33.
19. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1705-15.
20. Allal AS, Nicoucar K, Mach N, Dulguerov P. Quality of life in patients with oropharynx carcinomas: assessment after accelerated radiotherapy with or without chemotherapy versus radical surgery and postoperative radiotherapy. *Head Neck* 2003 ; 25 :833-9.
21. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet* 2008 ; 371 : 1695-709.
22. Lefebvre JL, Rolland F, Tesselaar M, et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2009 ; 101 : 142-52.
23. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *Natl Cancer Inst* 2009 ; 101 : 498-506.
24. Posner MR, Norris CM, et al. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery, and organ preservation. *Ann Oncol* 2009 ; 20 : 921-7.
25. Worden FP, Moyer J, Lee JS, Taylor JM, et al. Chemoselection as a strategy for organ preservation in patients with T4 laryngeal squamous cell carcinoma with cartilage invasion. *Laryngoscope* 2009 ; 119 : 1510-7.
26. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16 : 1310-7.
27. Huguenin P, Beer KT, Allal A, et al. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004 ;22 : 4665-73.
28. Browman GP, Cripps C, Hodson DI, Eapen L, Sathya J, Levine MN. Placebo-controlled randomized trial of infusional fluorouracil during standard radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12 : 2648-53.
29. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1695-704.
30. Rewari AN, Haffty BG, Wilson LD, et al. Postoperative concurrent chemoradiotherapy with mitomycin in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from three prospective randomized trials. *Cancer J* 2006 ; 12 : 123-9.
31. Gupta NK, Pointon RC, Wilkinson PM. A randomised clinical trial to contrast radiotherapy with radiotherapy and methotrexate given synchronously in head and neck cancer. *Clin Radiol* 1987 ; 38 : 575-81.
32. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 567-78.
33. Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, 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 and neck. *BMC Cancer* 2006 ; 6 : 28.
34. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé 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 : 949-55.
35. Pignon JP, le Maître A, Maillard E. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncology* 2009; 92 : 4-14.

## Baş Boyun Kanserinde Kemoradyoterapi

36. Forastiere, M, Maor, R. S. Weber, et al. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: A phase III trial to preserve the larynx--Induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2006 (5517) ; 24 : 18S.
37. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. 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* 2004 ; 22 : 69-76.
38. Semrau R, Mueller RP, Stuetzer H, et al. Efficacy of intensified hyperfractionated and accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy with carboplatin and 5-fluorouracil: updated results of a randomized multicentric trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 64 : 1308-16.
39. Forastiere AA, Natale RB, Takasugi BJ, Goren MP, Vogel WC, Kudla-Hatch V. A phase I-II trial of carboplatin and 5-fluorouracil combination chemotherapy in advanced carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 190-6.
40. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Bull Cancer. Stage III and IV cancers of the oropharynx: results of a randomized study of Gortec comparing radiotherapy alone with concomitant chemotherapy. 2000 ; 87 : 48-53.
41. Brizel DM, Vokes EE. Induction chemotherapy: to use or not to use? That is the question. *Semin Radiat Oncol*. 2009 ; 19 : 11-6
42. Posner M, Vermorken JB. Induction therapy in the modern era of combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer. *Semin Oncol* 2008 ; 35 : 221-8.
43. Brockstein B, Haraf DJ, Rademaker AW, et al. Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: a 9-year, 337-patient, multi-institutional experience. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 1179-86.
44. Vokes EE, Mick R, Kies MS, et al. Pharmacodynamics of fluorouracil-based induction chemotherapy in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 1663-71.
45. Devlin PM, Kazakin J, Adak S, et al. Prospective phase II trial of PFL-induction chemotherapy followed by definitive local treatment for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year follow-up. *Am J Clin Oncol* 2004; 27 : 369-75.
46. Dometge C, Hill C, Lefebvre JL, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC). *Br J Cancer* 2000 ; 83 : 1594-8.
47. Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, et al. Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: 10-year follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2004 ; 96 : 1714-7.
48. Machtay M, Rosenthal DI, Hershock D, et al. Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal carcinoma: a University of Pennsylvania Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 3964-71.
49. Vokes EE, Stenson K, Rosen FR, et al. Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant paclitaxel, fluorouracil, and hydroxyurea chemoradiotherapy: curative and organ-preserving therapy for advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 320-6.
50. Posner MR, Norris CM, Wirth LJ, Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery, and organ preservation. *Ann Oncol* 2009 ; 20 : 921-7.
51. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David JM, Serrano E, Daly-Schveitzer 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 : 999-1004.
52. Smid L, Budihna M, Zakotnik B, et al. Postoperative concomitant irradiation and chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for advanced head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 56 : 1055-62.
53. Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004 ; 350 : 1945-52.
54. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350 : 1937-44.
55. Winquist E, Oliver T, Gilbert R. Postoperative chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review with meta-analysis. *Head Neck* 2007 ; 29 : 38-46.
56. Schneider MR, Wolf E. The epidermal growth factor receptor ligands at a glance. *J Cell Physiol* 2009 ; 218 : 460-6.
57. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 21-8.
58. H. J. Wanebo, M. Ghebremichael, B. Burtness, et al. Phase II evaluation of cetuximab (C225) combined with induction paclitaxel and carboplatin followed by C225, paclitaxel, carboplatin, and radiation for stage III/IV operable squamous cancer of the head and neck (ECOG, E2303). *Journal of Clinical Oncology* 2007(6015) ; 25 : 18S
59. Kies MS, Harris J, Rotman MZ et al. Phase II randomized trial of postoperative chemoradiation plus cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck (RTOG 0234). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009(29) ; 75.; S15.