

## EPİDERMOİD BAŞ-BOYUN KANSERLERİNİN TEDAVİSİNDE HİPERFRAKSİYONE RADYOTERAPİ SONUÇLARI

*Ayşe Hiçsönmez<sup>1</sup>, Yıldız Güney<sup>1</sup>, Ayşen Dizman<sup>2</sup>, Meltem Nalça Andrieu<sup>1</sup>*

### ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda epidermoid baş-boyun kanserlerinde Hiperfraksiyone Radyoterapi (HFRT)'nin lokal-bölgesel kontrole olan etkilerini, akut ve geç yan etkiler açısından tedavinin hastalar tarafından ne derece tolere edilebileceğinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Mart 1995-Şubat 1996 arasında, baş-boyunun çeşitli bölgelerinden (Nazofarenks, Larenks, Oral kavite, Maksiler sinüs) orjin alan 30 epidermoid karsinomlu hasta HFRT küratif RT protokolüne dahil edildi. 25 hasta değerlendirmeye alındı. Yaşları 15-80 arasındaydı (ortalama yaş 45.5). Primer tümör ve üst boyun bölgesi 1.2 Gy/fraksiyon (frk) 6 saat ara ile günde iki defa tedavi edildi. Total tedavi dozu 60-74.4 Gy arasında idi.

**Sonuç:** Hastalar minimum 2 ay, maksimum 9 ay takip edildi. 18 hastada servikal lenfatik tutulum vardı (N+). 18 hasta evre IV, 4 hasta evre III, 2 hasta evre II, 1 hastada evre I'di. % 56 (14 hasta) hastada lokal bölgesel tam cevap sağlandı. Primer tümör (lokal) komplet cevap oranı % 56'dır. Tutulmuş servikal lenfatiklerin (bölgesel) komplet cevap oranı % 83'dür. Bölgesel cevap primer cevaba oranla daha yüksek oranda sağlandı. %40 (10 hasta) hastada parsiyel cevap alındı. Hastalarda verilen doz ile lokal kontrol arasında bir ilişki görülmedi. Tedavi hastalar tarafından iyi tolere edildi. Hiçbir hastada grade 4 toksisite görülmedi. Akut reaksiyonlar ile tedaviye ara verilme oranı % 28'dir. Takip süresi içinde % 36 oranında grade 1 geç radyasyon ödemi, hastaların % 24'ünde grade 3 ağız kuruluğu ve tad kaybı, % 8 hastada grade 1 disfaji gözlemlendi.

**Tartışma:** Baş boyun kanserli hastalarda hiperfraksiyone radyoterapi kabul edilebilir yan etkilerle uygun bir şemadır.

**Anahtar sözcük:** Hiperfraksiyone, Radyoterapi, Baş-boyun kanserleri

### ABSTRACT

**Purpose:** The optimal fractionation schedule for radiotherapy of head and neck cancer has been controversial. The objective of this study was to test the efficacy of hyperfractionation radiotherapy on patients with head and neck cancer.

**Methods and Materials:** Between March 1995- February 1996, 30 patients with head and neck tumors (Nasopharynx, oral cavity, larynx and maksiler sinus) were treated hyperfraction radiotherapy. 25 patients were evaluated. The mean age was 45.5. Fractions used were 1.2 Gy twice-a-day with a curative intent on all patients, to a total mean dose 60-74.4 Gy.

**Results:** With a follow-up of min 2 months-9 months. 18 patients had cervical lymphadenopathy (N+). The number of patients at each clinical stage were as follows: stage IV, 18; stage III, 4; stage II, 2; Stage I, 1. Local-regional complete response was observed in % 56 (14 patients). Local complete response rate was % 56, regional complete response rate was % 83. Regional response rate was higher than local response rate. %40 (10 patients) had parsiyal response. No relations was observed between dose and local control rate. No patients had grade 4 toxicity. % 28 patients had require treatment interruptions due to acute reactions. Severe late toxicity was not

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD

<sup>2</sup> Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü

observed ( %36 grade 1 larynx eudema, % 24 grade 3 xerostomia, % 8 grade 1 disphaji).

**Conclusion:** Our data indicates that hyperfractionation radiotherapy for head and neck cancer is both feasible and effective, with acceptable toxicities.

**Key Words:** Hyperfractionation, radiotherapy, head-neck cancer

## GİRİŞ:

Epidermoid baş-boyun kanserleri insanlarda görülen kanserlerin % 9'unu oluşturur ve kanser ölümlerinin % 4'ünden sorumludur (1). Kür olasılığı direkt olarak tedaviye başlandığı andaki hastalığın evresine bağlıdır. Baş-boyun kanserlerinde lokal kontrol problemi tam olarak çözümlenmemiştir. Cerrahi ve/veya radyoterapi (RT) küratif tedavi için önemlidir. Küratif RT'de çevre normal dokunun tolerans sınırı toplam dozu ve tümör kontrolünü kısıtlar. Bu konuda radyobiyojik temeller dikkate alınarak modifiye RT şemalarına ilgi artmıştır.

Konvansiyonel tedaviye alternatif olarak hiperfraksiyone radyoterapi (HFRT) ile normal doku reaksiyonlarını arttırmadan lokal tümör kontrolünü iyileştirmek mümkündür (2). Fraksiyon büyüklüğü azaltılarak geç normal doku etkisi arttırılmadan günlük multiple doz ile total tümör doz artımı sağlanabilir (3,4).

Çalışmamızda epidermoid baş-boyun kanserlerinde HFRT'nin lokal-bölgesel kontrole olan etkilerini, akut ve geç yan etkiler açısından tedavinin hastalar tarafından ne derece tolere edilebileceğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## MATERYAL METOD:

Epidermoid baş-boyun kanserlerinde HFRT'nin lokal-bölgesel kontrole olan etkisini araştırmak amacıyla Mart 1995-Şubat 1996 arasında, baş-boyunun çeşitli bölgelerinden

(Nazofarenks, Larenks, Oral kavite, Maksiler sinüs) orjin alan 30 epidermoid karsinomlu hasta HFRT küratif RT protokolüne dahil edildi. Beş hasta çeşitli nedenlerle protokol dışında kaldı; bunlardan 3 hasta sosyal nedenlerle tedaviyi bıraktı, iki hastada tedavi sırasında kemik metastazı gelişti. Kalan 25 hasta değerlendirmeye alındı.

Hastaların 21' erkek, 4'ü kadındı. Yaşları 15-80 arasındaydı (ortalama yaş 45.5). Hastaların genel durumları Karnofsky-Performance Status (KPS) değerlerine göre değerlendirildi. Hastaların çoğunda performans 40-70 arasındaydı. 7 hasta RT öncesi 1-2 kür KT almıştı. Fakat RT'e geldiklerinde semptomlarında ve fizik muayene bulgularında gerileme yoktu.

Hastaların hepsine tedavi öncesi fizik muayene, primer tümörün yaygınlığını saptamak için kulak burun boğaz muayenesi, kraniyal sinir muayenesi yapıldı. Primer tümör bölgesi ve boyunun tomografisi çekildi. Uzak metastaz taraması gerekli hastalarda yapıldı. Hastaların genel özellikleri tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların genel özellikleri

ÖZELLİK	TİPİ	HASTA SAYISI	HASTA ORANI
cinsiyet	E	21	%84
	K	4	%16
yaş	15-80(ortalama 45.6)		
	Nazofarenks	13	%52
Primer bölge	Supraglottik larenks	6	%24
	Glottik larenks	1	%24
	Priform sinüs	3	%12
	Oral kavite	1	%4
	Maksiler sinüs	1	%4
T stage	T1	3	%12
	T2	7	%28
	T3	7	%28
	T4	8	%32
N stage	N0	7	%28
	N1	4	%16
	N2	8	%32
	N3	6	%24
Evre	I	1	%4
	II	2	%8
	III	4	%16
	IVA	17	%68
KPS	IVB	1	%4
	40	1	%4
	50	5	%20
	60	5	%20
	70	12	%48
	80	1	%4
	90	1	%4

Gros total volüm (primer tümör + metastatik lenf ganglionları) muayene ve evreleme çalışmaları ile belirlendi. Primer tümör, potansiyel yayılım bölgesi, boyun lenfatikleri target volüme dahil edildi. 23 hastada bütün boyun lenfatikleri target volüm içindeydi. Tüm hastalar SAD tekniğiyle Co 60 ile tedavi edildi.

Primer tümör ve üst boyun bölgesi 1.2 Gy/fraksiyon (frk) 6 saat ara ile günde iki defa tedavi edildi. Alt boyun + supraklavikuler fossa (SKF); eğer alt boyun (-) ise günde bir defa 2 Gy/frk ile tedavi edildi. Normal doku ve kritik organlarda uygun korumalar yapıldı. Tüm hastalarda primer bölgede ve tutulmuş lenfatik bölgede total tümör dozuna ulaşıldı. 17. tedavi gününde (38.4 Gy) medulla spinalis alan dışına çıkarıldı. Arka boyun eksik dozu elektron tedavisi ile tamamlandı. Total tedavi dozu 60-74.4 Gy arasındadır. Uygulanan tedavi şemasının referans şemaya göre karşılaştırılması tablo-2’de gösterilmiştir. Geç etki dozları Linear Quadratic formülle hesaplandı. Total tedavi dozundan sonra devam eden boyun kitleleri veya parsiyel cevap alınan primer tümörler için cerrahi uygulanmadı. Hastalara akut yan etkileri daha iyi tolere edebilmeleri için ağız bakımı, yüksek kalorili diyet, anti ödem tedavisi gibi destek bakım uygulandı.

Tablo:2 Uygulanan HFRT şeması

	Referans Şema	HFRT şeması
<b>Toplam Doz (Gy)</b>	60-70	60-74.4
<b>Fraksiyon Dozu (Gy)</b>	2	1.2
<b>Günlük Fraksiyon Sayısı</b>	1	2
<b>Toplam Gün</b>	30-35	28-31
<b>Haftadaki fraksiyon</b>	5	10
<b>Haftadaki Doz (Gy)</b>	10	12

Tablo 4-Lokal komplet cevabın primer tümör lokalizasyonuna göre dağılımı

T Evre	Nazofarenks			Larenks			Priform Sinus		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
<b>T1-T2</b>	6	6	100	3	3	100	1	0	0
<b>T3</b>	3	2	67	3	0	0	1	0	0
<b>T4</b>	4	3	75	1	0	0	1	0	0
<b>Toplam</b>	13	11	84.6	7	3	42.8	3	0	0

%40 (10 hasta) hastada parsiyel cevap alındı. 1 hastada hiç cevap alınmadı. Hastalarda verilen doz ile lokal kontrol arasında bir ilişki görülmedi.

Hastalar tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra kontrole çağrıldı. Primer bölge, boyun tomografi ve muayene ile değerlendirildi. Lokal ve bölgesel kontrol ayrı ayrı komplet ve parsiyel olarak, akut ve geç yan etkiler değerlendirildi.

### SONUÇ:

Hastalar minimum 2 ay, maksimum 9 ay takip edildi. 18 hastada servikal lenfatik tutulum vardı (N+), 7 hastada lenfatik tutulum yoktu (N-). 18 hasta evre IV, 4 hasta evre III, 2 hasta evre II, 1 hastada evre I’di. % 56 (14 hasta) hastada lokal bölgesel tam cevap sağlandı. Primer tümör (lokal) komplet cevap oranı % 56’dır. Tutulmuş servikal lenfatiklerin (bölgesel) komplet cevap oranı % 83’dür. N evresine göre cevap dağılımı tablo 3’de gösterilmiştir. Bölgesel cevap primer cevaba oranla daha yüksek oranda sağlandı. Lokal komplet cevabın primer tümör lokalizasyonuna göre dağılımı tablo 4’de gösterilmiştir. Lokal bölgesel komplet cevap alınan hastaların % 50’i bir yılda tam remisyonda olarak değerlendirildi.

Tablo 3- Bölgesel Komplet Cevabın N Evresine Göre Dağılımı

N Evre	N	n	%
<b>N1</b>	4	4	100
<b>N2</b>	8	7	87.5
<b>N3</b>	6	4	67
<b>Toplam</b>	18	15	83

Tedavi süresince akut reaksiyonlar değerlendirildi. Tedavi hastalar tarafından iyi tolere edildi. Tedavinin 2 ve 3. haftasında ortaya çıkan disfaji ve mukozit nonsteroid antiinflamatuvar ve steroid ile tedavi edildi.

Bazı hastalarda tedavinin son haftasında tekrar artış gözlemlendi. Grade 1-2 deri reaksiyonları tedavinin sonunda daha belirgindi. Hiçbir hastada grade 4 toksisite görülmedi. Grade 3 mukozit ve disfaji görülen hastalara 3-10 gün arasında tedaviye ara verildi. Akut reaksiyonlar ile tedaviye ara verilme oranı % 28'dir.

Takip süresi içinde % 36 oranında grade 1 geç radyasyon ödemi, hastaların % 24'ünde grade 3 ağız kuruluğu ve tad kaybı, % 8 hastada grade 1 disfaji gözlemlendi.

### TARTIŞMA:

RT, baş-boyun kanserlerinde anatomik bütünlüğü bozmadan, kozmetik ve fonksiyonel yapıyı koruyarak küratif amaçla kullanılır (1). Epidermoid baş-boyun kanserlerinde RT ile hastalığın kontrolünün evre ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5). Lokal-bölgesel nüks olasılığı %58-68 arasındadır. Küratif RT'de ana problem tümörü yok ederken çevre normal dokunun mümkün olduğunca az zarar görmesini sağlamaktır. Çevre normal dokunun tolerans sınırı maksimum tümör dozunu kısıtlar (4). HFRT ile normal doku reaksiyonları arttırılmadan daha iyi tümör kontrolü sağlanabilir.

Biz bu çalışmada HFRT'nin epidermoid baş-boyun kanserlerinin tedavisine olan etkisini araştırdık. Günlük fraksiyon dozunu düşürerek, normal dokudaki subletal hasar tamirine olanak sağlayacak 6 saatlik aralarla günde 2 defa, total tedavi süresi referans şemadaki süreye eşit olacak şekilde total tedavi dozu uyguladık.

Primer tümörde (lokal) komplet cevap oranı %56'dır. T1-T2'lerdeki cevap %90 olarak bulundu. Bu sonuç erken evre baş-boyun kanserlerinin RT'ye cevabının iyi olduğunun bir göstergesidir. T3'lerde %28.5, T4'lerde %37.5 komplet cevap sağlandı. T3'lerdeki oranın T4'lere göre beklenenin aksine daha düşük olduğu görüldü. Aslında sayısal bir fark görülmesine rağmen, istatistiksel bir anlamı olduğu düşünülmemektedir. Çünkü vaka sayısının azlığı bu sonucu ortaya çıkarmıştır. T3-T4'lerde genel komplet cevap oranı %33.3'dür. Parsons ve arkadaşları (6) tarafından yapılan bir çalışmada HFRT total doz 60-81.6 Gy olacak şekilde uygulanmıştır. T2'lerde %81, T3'lerde %76, T4'lerde %20 oranında lokal kontrol sağlandığını

bildirmişlerdir. Yine Parsons ve arkadaşlarının (7) daha sonra yayınladıkları çalışmalarında HFRT sonuçlarını konvansiyonel fraksiyone radyoterapi (KFRT) ile karşılaştırmışlar ve T2'lerde HFRT ile %91, KFRT ile %73; T3'lerde HFRT ile %67, KFRT ile %43; T4'lerde HFRT ile %33, KFRT ile %12 gibi oranlar elde etmişlerdir. RTOG 9003(8) çalışmasında standart tedavi ile hiperfraksiyone tedavi ve iki farklı akselere fraksiyon şeması karşılaştırılmıştır. Hiperfraksiyone ve akselere fraksiyon şemalarında daha iyi lokal-bölgesel kontrol (0.045-0.050) ve hastaliksız sağkalımda iyileşme (0.067-0.054) saptanmıştır. Fakat genel sağkalımda bir fark gözlenmemiştir

Hastalarda total doz ile cevap arasında bir ilişki görülemedi. Parsons ve arkadaşlarının (6) yaptığı çalışmada da bu ilişkinin kurulamadığı belirtilmiştir. Büyük ve ileri evre tümörler RT'ye kötü cevap verirler. Bu tümörlerde kontrol sağlama olasılığının az olması ve nüks olasılığının fazla olması nedeniyle yüksek dozlarda da tam cevap alınamaması şaşırtıcı değildir. Bazı yayınlarda T4 tümörlerde gerek eksternal RT gerekse brakiterapi ile dozun 76.8 Gy'e çıkılmasının lokal kontrolde artış sağladığı bildirilmiştir (9). Rodney ve arkadaşları (9) 74.4 Gy verilen T4 on hastanın sadece birinde lokal kontrol sağlarken , doz 76.8 Gy'e çıktığında kontrol oranının %38'e yükseldiğini bildirmişlerdir. RTOG 9003 (8) çalışmasında artan total doz ile lokal-bölgesel kontrolün arttığı saptanmış. EORTC'nin randomize çalışmasında T2-3, N0-1 orofaringeal karsinomlu hastalarda 80.5Gy HFRT ile geç yan etkileri arttırmadan lokal kontrolün artırdığı saptanmıştır (10). Biz çalışmamızda total dozu 74.4Gy'in üzerine çıkarmadık Çoğu hastada oral kavite ve mandibula tedavi alanına girdi. İleride osteonekroza neden olabilecek diş enfeksiyonlarının tedavisi RT öncesi tam sağlanamıyordu. Ayrıca total yüksek doza ulaşmak için sınırlı doku tedaviye katılmalıdır. Bunun içinde gittikçe daralan alanlarla ve mümkün olan fazla koruma ile tedavi planlaması gerekir. Fakat ileri evre tümörlerde alan kısıtlaması tümörü riske atacağı için geniş alan tedavisi gerekmektedir. Bizim hastalarımızda çoğu ileri evre olduğu için yüksek total doza çıkılmadı.

Çalışmamızda 60-66 Gy verilen altı hastanın beşinde (ikisi T1-T2, ikisi T3, biri T4) komplet cevap sağlandı. T3 nazofarenks kanserli bir hastada komplet cevap sağlanamadı. Bu sonuç HFRT'nin amaçlarından biri ile desteklenmektedir. HFRT'de fraksiyon dozu düşürülerek günlük multiple fraksiyon ile total doz konvansiyonel fraksiyone tedaviye düşük tutularak konvansiyonel tedaviye eşit oranda lokal kontrol sağlanırken yan etkilerde belli bir oranda azalma gerçekleşir. Çünkü günlük doz arttırılarak total doz daha kısa sürede verilmekte ve tümörde efektif doz artışı sağlanmaktadır. Bu konuda Marcial ve arkadaşlarının (5) yaptıkları bir çalışmada total 66-72 Gy KFRT ile total 60 Gy HFRT sonuçlarını karşılaştırmışlar. KFRT'de %62, HFRT'de %64 lokal kontrol sağlanmıştır. T3-T4'lerde her iki tedavi grubunda hemen hemen eşit oranda sonuç elde edilmiştir ve T1-T2'lerde HFRT ile daha yüksek kontrol sağlanmıştır. Yan etkilerde oldukça düşük düzeyde bulunmuştur. RTOG 9003 (8) çalışmasında konkomitant boost akselere radyoterapi ile kısalan tedavi süresi ile daha iyi lokal kontrol saptamışlar.

Bu çalışmada nazofarenks kanserli hastalardaki lokal komplet cevap oranını %84.6 gibi yüksek değerde bulduk. T1-T2'lerde %100, T3'lerde %67, T4'lerde %75 olarak bulundu. Diğer baş-boyun kanserlerine göre NF kanserlerinde çeşitli fraksiyon şemaları ile ilgili kısıtlı sayıda yayın vardır. Çok fazla nöral dokunun RT alanı içinde olması HFRT ve akselere fraksiyone tedaviler için geç komplikasyonlar açısından riskli olarak görülmüş. Wang ve arkadaşları (11) 1989'da NF kanserlerinde akselere hiperfraksiyone tedavi sonuçlarını yayınlamışlar. Bu çalışmanın protokolü; 1.6 Gy/frk, günde 2 fraksiyon, 12. tedavi gününde iki hafta akut reaksiyonların düzelmesi için dinlenme periyodu daha sonra total doz arc rotasyon tedavisi ile 64Gy'e tamamlanmış. İleri evrelerde brakiterapi ile 70-72Gy'e ulaşılmış. T1-T2'lerde tümör lokal kontrol %89, T3-T4'lerde %75 olarak bulunmuştur. Lokal kontrol artışının sağkalımı arttırdığı bildirilmiştir. Yan etkiler tolere edilebilecek düzeyde bulunmuştur. Teo ve arkadaşları(12) akselere HFRT protokollerinde iki boyutlu planlama ile yüksek oranda geç toksisitede artış saptamışlardır. Fakat yapılan bazı

çalışmalarda bu toksisite artışının pür haftada 6 günlük akselere tedavi (13) ve pür HFRT protokollerinde (14) saptanmadığı belirtilmiştir. 7 nazofarenks hastasının bildirildiği Japon çalışmasında; HFRT toplam doz 76.8-81.6 Gy ve adjuvant iki kür kemoterapi, 34 aylık ortalama takip süresinde 2 hastada geç yan etki, 2 hastada ise uzak metastaz tespit edilmiş (14). HFRT ile kombine kemoterapinin etkilerini araştıran bir çalışmada T3-T4 nazofarenks kanserlerinde toplam 74.4 Gy RT 57 aylık ortalama takip 3 yıllık lokal-bölgesel kontrol %93, hastaliksız sağkalım %71, genel sağkalım % 72 olarak bildirilmiş. % 73 grade 3 mukozit görülmüş, hastaların % 88'i radyoterapiyi 8 hafta içinde tamamlamış (15). Doz artışının nazofarenks kanserlerinde etkisini araştıran bir başka çalışmada HFRT ile KFRT alan hastalar karşılaştırılmış. Rekürrensiz sağkalım açısından bir fark saptanmamış, akut komplikasyonlarda HFRT kolunda artış saptanmış (16).

Çalışmamızda supraglottik larinks (SGL) kanserli hastaların %42.8'inde komplet cevap sağlandı. T1-T2 3 hastanın hepsinde komplet cevap sağlanırken, T3-T4 kanserli 4 hastada komplet cevap sağlanamadı. Kontrol sağlanan T1-T2 hastalardaki total doz 70-74.4 Gy arasındadır. Wentd ve arkadaşlarının (17) yaptıkları çalışmada T3-T4 supraglottik kanserlerde yüksek oranda lokal kontrol sağlamışlar, nüks gelişen hastalarda kurtarma cerrahisi ile lokal kontrol oranını daha da iyileştirmişlerdir. Orta derecede ciddi geç komplikasyon görmüşlerdir. Wang ve arkadaşlarının (18) sonuçlarına göre T3-T4 tümörlerde anlamlı ölçüde lokal kontrol artışı saptamışlardır.

Çalışmamızda %83 bölgesel komplet cevap sağlandı. N1 hastalarda %100, N2 hastalarda %87, N3 hastalarda %67 oranında kontrol sağlandı. Bölgesel cevabın primer tümör cevabına göre daha yüksek oranda ve daha kısa sürede alındığı gözlemlendi. Parsons ve arkadaşları (6) HFRT sonrası cerrahi kombinasyonu ile N3a'da %50, N3b'de %70 5 yıllık lokal kontrol sağlamıştır. RTOG 9003 çalışmasında 2 yıllık nodal nüks hızı standart kolda %32.1, HFRT'de %26.6, akselere kolda %30.8, konkomitant boost tedavide %33.3 olarak bulunmuş (8).

Hastaların genel durumları KPS'e göre 40-70 arasında idi. Genel durum bozukluğu

tedavi toleransında azalmaya ve enfeksiyona yakalanma riskinde artışa neden olmaktadır.. Bu da tedavinin tümör kontrolüne olan etkisini azaltmaktadır. Horiot ve arkadaşları (19) baş-boyun kanserlerindeki HFRT çalışmasında KPS 60-80 arası olan hastalarda tedavi sonuçlarını beklenenden daha kötü bulmuşlardır. Çalışılmamasına rağmen bu grupta hemoglobin düzeyinin muhtemel düşüklüğü bir neden olarak gösterilmiştir. KPS'ü 90-100'den daha düşük olan hastalarda araya giren hastalıklar nedeniyle ölümlerin artabileceği üzerinde durulmuştur. EORTC 22811(20), EORTC22791 (19) çalışmalarında total doz kaybı ile performans arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. HFRT artı konkomitant kemoterapi verilen bir başka çalışmada tedavinin başında KPS'i >80 olan hastalarda 4 yıllık sağkalımda istatistiksel anlamlı fark saptanmış (21).

Akut reaksiyonlar açısından tedavi protokolü hastalar tarafından iyi tolere edildi. % 48 hastada grade 2 mukozit görüldü. Nazofarenks hastalarında geniş tedavi alanı nedeniyle daha çok mukozal reaksiyon gözlemlendi. Tedavinin 2.-3. haftasında akut reaksiyonlarda artış oluyordu. % 28 oranında tedaviye ara vermek gerekti. Hiçbir hastada grade 4 reaksiyon gözlenmedi. Tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra akut reaksiyonlarda iyileşme gözlemlendi. Yapılan bir çok çalışmada (5,6,7,9,19) HFRT alan grupta akut reaksiyonların KFRT alan gruba göre daha fazla oranda görüldüğü bildirilmiştir. Fraksiyone rejimlerin karşılaştırıldığı faz III bir çalışmada (8) mukoz membran ve farinks akut yan etkilerinin konvansiyonel kola göre HFRT kolunda daha fazla görüldüğü gösterilmiştir. Akselere fraksiyon ve konkomitant boost kolunda grade 3 ve daha

ileri yan etkilerin daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Yapılan birçok çalışmada farklı fraksiyon şemalarında akut mukozit tedavi uygulamada sınırlayıcı bir etken olarak gösterilmektedir (22,23). Çok çeşitli akut etkileri önleyici ajanlar araştırma aşamasındadır (24) . Yine modern radyoterapi teknikleri ile uygun tümör dozu sağlanırken çevre normal dokuda maksimum koruma yapılabilmektedir (25-27)

Takip süresi içinde geç etkilerde bir artış görülmedi. Bu çalışmada fraksiyonlar arası süreyi 6 saat olarak belirledik. Literatürde normal doku hasarı tamirine olanak sağlayacak fraksiyonlar arası süre 3-8 saat olarak bildirilmiştir. Ama medula spinalis için minimum 6 saat önerilmiştir. Yine bazı çalışmalarda gösterilmiştir ki fraksiyonlar arası süre 4.5 saatten daha az olunca geç yan etkilerde artış saptanmıştır (5,19).

Baş-boyun kanserlerinde standart bir tedavi protokolü oluşturmak çok zordur. Farklı yerlerden orijin aldıkları için farklı klinik özellik gösterirler. Ancak literatürdeki çalışmalar HFRT ile özellikle ileri evre baş-boyun kanserlerinde tedaviden daha iyi sonuçlar alınabileceğini belirtmektedir. Açıkça görülmektedir ki, baş-boyun kanserlerinde lokal kontrol problemi HFRT ile tam çözülememektedir. Literatürdeki radyoterapiye konkomitant kemoterapi eklenen çalışmalar lokal ileri baş-boyun kanserlerinde sonuçları daha iyileştirmektedir (23,28-30). Tam bir kemoterapi protokolü tanımlanmamasına rağmen farklı fraksiyon şemaları ile beraber kimyasal ve biyokimyasal ajanlar sonuçları iyileştirmek için denenmektedir.

## REFERANSLAR

1. Ed's Casciato DA, Lowitz BB: Manual of Clinical Oncology: Head and Cancers. Parker R.G., Casciato D.A. Boston/Toronto, 1992;93-114.
2. Bomford CK, Kunkler IH, Sherriff SB: Textbook of Radiotherapy: New Developments in Radiotherapy and Oncology, Singapore. 1992; 565-572.
3. Dische S: Radiotherapy- New fractionation Schemas. Seminars in Oncology.1994; 21:304-310.
4. Dubben HH, Baumann M, Fassbender Th, Beck-Bornholdt H.: Hyperfraktionierte Strahlentherapie von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Strahlentherapie und Onkologie. 1992;168:373-382.

5. Marcial VA, Pajak TF, Chang C, Tupchang L and Stezt J. Hyperfractionated Photon Radiation Therapy in the treatment of Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity , Pharynx, Larynx and Sinuses, Using Radiation therapy as the only Planned Modality: (preliminary report) by RTOG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:41-47.
6. Parsons JT, Mendenhall WM, Cassisi NJ, Isaacs JH, Million RR: Hyperfractionation for Head and Neck .*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:649-658.
7. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, and Million RR: Twice a Day Radiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck : The University of Florida Experience. *Head and Neck* 1993;15:87-96.
8. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, ve ark. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Phase III Randomized Study to Compare Hyperfractionation and two Variants of Accelerated Fractionation to Standart 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.
9. Million RR, Parsons JT and Cassisi NJ. Twice a Day Irradiation Technique for Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. *Cancer* 1985;55:2096-2099.
10. Horiot JC, Le-Fur R, NG, 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; 25:231-241.
11. Wang CC: Accelerated Hyperfractionation Radiation Therapy for Carcinoma of the Nasopharynx. *Cancer* 1989;63:2461-2467.
12. Teo PML, Leung SF, Chan ATC, ve ark. Final report of a randomized trial on altered-fractionated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma prematurely terminated by significant increase in neurological complication . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:1311-1322.
13. Lee AWM, Sze WM, Yau TK, ve ark. Retrospective analysis on treating nasopharyngeal carcinoma with accelerated fractionation ( 6 fraction per weeks ) in comparison with conventional fractionation (5 fraction per week): report on 3 year tumor control and normal tissue toxicity. *Radiother Oncol* 2001;58:121-130.
14. Toita T, Ogawa K, Kamata M, ve ark. Hyperfractionated radiotherapy followed by adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma : report of seven cases. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29:160-163.
15. Jian JJ, Cheng SH, Tsai S,Y, et al. Improvement of local control of T3 and T4 Nasopharyngeal Carcinoma by Hyperfractionated radiotherapy and concomitant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:344-352.
16. Jen YM, Lin YS, Su W, et al. Dose escalation using twice-daily radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Does heavier dosing result in a happier ending? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:14-22.
17. Wendt CD, Peters LJ, Ang KK, et al. Hyperfractionated radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinomas of the supraglottik larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:1057-1062.
18. Wang CC, Suit HD, Phil D, et al. Twice a day radiation therapy for supraglottic larynx carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:3-7.
19. Horiot JC, LeFur R, Guyen TN, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: Final analysis of a randomized trial of the EORTC Cooperative group of radiotherapy. *Radiotherapy Oncology* 1992;25:23241.
20. van den Bogaert W, van der Schueren E, Horiot JC. The EORTC randomized trial on three fractions per day and misonidazole (trial 22811) in advanced head and neck cancer: Long term results and side effects. *Radiother Oncol* 1995;35:231-241.
21. Hehr T, Classen J, Schreck U, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy alone and with concomitant chemotherapy to the head and neck: Treated within and outside of randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1424-1430.

22. Kaanders JH, van-daalWA, Hoogenraad WJ, van-der-Kogel, et al. Accelerated fractionation radiotherapy for laryngeal cancer, acute and late toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:497-503.
23. Brizel DM. Radiotherapy and concurrent chemotherapy for the treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 1998;8:237-246.
24. Trotti A. Toxicity antagonist in cancer therapy. *Curr Opin Oncol* 1997;9:569-578.
25. Eisbruch A, Marsh LH, Martel MK, et al. Comprehensive irradiation of head and neck cancer using conformal multisegmental fields: Assessment of target coverage and noninvolved tissue sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:559-568.
26. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, et al. Dose, volume and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:577-587.
27. Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R, Mohan R. The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiations treatments of head and neck cancer: A treatment design study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:195-205.
28. Fu KK. Combined modality therapy for head and neck cancer. *Oncology* 1997;11:1781-1796.
29. Wendt TG, Grabenbauer GG, Reodal CM, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicentre study. *J Clin Oncol* 1998;16:1318-1324.
30. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma (see comments). *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2081-2086.