

# Lokal ileri evre skuamöz hücreli baş ve boyun kanserinde sisplatinle eş zamanlı kemoradyoterapi: Yan etki ve uygulanabilirlik analizi

Cisplatin-based concomitant chemoradiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: toxicity and feasibility analysis

Beste Melek ATASOY,<sup>1</sup> Faysal DANE,<sup>2</sup> Murat SARI,<sup>3</sup> Züleyha AKGÜN,<sup>1</sup> Perran Fulden YUMUK,<sup>2</sup>  
Nazım Serdar TURHAL,<sup>2</sup> Ufuk ABACIOĞLU,<sup>1</sup> Meriç ŞENGÖZ<sup>4</sup>

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, <sup>2</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,  
<sup>3</sup>Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı; <sup>4</sup>Acibadem Kozyatağı Hastanesi, Radyoterapi Kliniği

## AMAÇ

Bu çalışmada, lokal ileri evre skuamöz hücreli baş ve boyun kanseri tanılı hastalarda eş zamanlı kemoradyoterapi (KRT) sırasında görülen yan etkiler analiz edilmiş, hasta, hastalık ve tedaviye bağlı faktörlerin eş zamanlı tedavinin tamamlanabilirliği üzerine etkisi incelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde 2001-2007 yılları arasında konvansiyonel radyoterapi şemasıyla ortalama 70 Gy (50-73 Gy) tedavi görmüş 49'u primer, 16'sı adjuvan toplam 65 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara eş zamanlı sisplatin 3 haftada bir 60-80 mg/m<sup>2</sup> (n=57) ya da haftalık 40 mg/m<sup>2</sup> (n=8) olarak uygulandı.

## BULGULAR

Eş zamanlı kemoterapi hastaların %46,1'inde planlanan şekilde uygulanabildi. Kemoterapi durdurma nedenleri arasında derece 3 ve üzeri yan etki (%41,6) yanında hasta reddi (%19,4) ve hekim kararı (%33,3) vardı. Radyoterapi öncesi Karnofsky Performans Durumu (KPS) ≥90 olan hastalarda eş zamanlı sisplatinin tamamlanma oranı %63,8 iken, bu oran KPS <90 hastalarda %24,1 idi (p=0,001).

## SONUÇ

Artan şiddet ve sıklıktaki yan etkiler eş zamanlı tedavilerin uygulanabilirliğini etkilemektedir. Çalışmamız kombine tedavi öncesi performans durumunun KRT'nin tamamlanabilirliğinde belirleyici olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar sözcükler:** Baş ve boyun kanseri; eş zamanlı; kemoradyoterapi; sisplatin; skuamöz hücreli kanser; yan etki.

## OBJECTIVES

In this study, we assessed the side effects and the factors related to patients, disease and, treatment that might change the decision for concurrent chemoradiotherapy (CRT) in locally advanced head and neck cancer.

## METHODS

A total of 65 patients (49 primary; 16 postoperative) who received curative radiotherapy (median 70 Gy) with conventional fractionation schedule were enrolled into the study. Concomitant cisplatin were administered either 60-80 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks (n=57) or 40 mg/m<sup>2</sup> weekly (n=8).

## RESULTS

Concurrent chemotherapy was completed in 46.1% patients. Premature chemotherapy termination was done due to grade 3 adverse event (41.6%), patients' refusal (19.4%) or physician decision (33.3%). Initial Karnofsky Performance Status (KPS) significantly predicted concurrent chemotherapy completeness (KPS ≥90, 63.8% vs KPS <90, 24.1%; p=0.001).

## CONCLUSION

Despite the promising results, concurrent CRT requires careful consideration for toxicity. Initial performance status prior to CRT might be a predictor for unplanned chemotherapy stopping due to side effects.

**Key words:** Chemoradiotherapy; cisplatin; concurrent; head and neck cancer; side effect; squamous cell carcinoma.

Radyoterapinin (RT) skuamöz hücreli baş ve boyun kanserlerinin küratif tedavisindeki yerinin bilinmesine karşılık, lokal ileri evrede konvansiyonel şemayla tek başına uygulamasıyla elde edilen başarı oranları düşüktür. Konvansiyonel dışı RT şemalarının yanında tedaviye kemoterapinin (KT) eklenmesiyle lokal kontrolün ve sağkalımın arttığı rapor edilmektedir.<sup>[1-5]</sup> Bu çalışmalar içinde gerek primer ve gerekse adjuvan dönemde uygulanan eş zamanlı tedaviler yüz güldürücü sonuçlarıyla dikkat çekmektedir.<sup>[6-7]</sup> Bununla birlikte, gerek metanalizlerde yan etki analizinin yapılmamış olması ve gerekse çalışmalarda bildirdikleri yan etkilerin araştırmacılar tarafından “tolere edilebilir” veya “baş edilebilir” olarak tanımlanması dikkat çekicidir. Kombine tedavilerin hastalık kontrolünde gözle görülür etkinliğine karşılık uygulanabilirlik açısından hangi tedavi şemasının ideal olduğu bugün için açık değildir.<sup>[8,9]</sup> Tüm bunların ötesinde, kaynak gösterilen çalışmaların ülke ve merkez şartları ve de hasta özellikleri ülkemizde olduğundan farklıdır. Bu durum, kanıta dayalı önerilerin hastalarımızdaki yansımalarının raporlanmasını gerektirmektedir.

Geriye dönük bu çalışmamızda, kliniğimizde skuamöz hücreli baş ve boyun kanseri tanısıyla eş zamanlı kemoradyoterapi (KRT) uygulanan hastalarda tedavi sırasında ve sonrasında görülen erken ve geç dönem yan etkiler analiz edildi. Planlanan tedavinin tamamlanabilirliği üzerine etkili faktörler araştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde 2001 ile 2007 yılları arasında lokal ileri evre skuamöz hücreli baş ve boyun kanseri tanısı ile tedavi edilen toplam 65 hasta çalışmaya dahil edildi. Kırk dokuz (%75,3) hasta primer, 16 (%24,7) hasta adjuvan olarak RT almıştı. Ameliyat edilmiş üç hasta ameliyat sonrası dönemde nüks görülmesi üzerine tedaviye alındı. Adjuvan RT'nin başında tedaviyi terk etmiş bir hasta, takipler sırasında lokal nüks görülmesi üzerine tekrar kabul edildi. Tüm hastalara ait özellikler Tablo 1'de görülmektedir.

RT öncesi değerlendirmede hikâye, fizik muayene, baş ve boyun bölgesi tam endoskopik mu-

ayenesi, manyetik rezonans ve/veya bilgisayarlı tomografi ile görüntülemenin yanında uzak hastalık taraması için PA akciğer direkt filmi veya akciğer bilgisayarlı tomografi çekildi; kan biyokimyası ve tam kan sayımı istendi. Laboratuvar testleri KT'nin 21 günlük kürler halinde uygulandığı hastalarda her kürden önce tekrarlandı. Haftalık

**Tablo 1**

### Hasta özellikleri

Hasta özellikleri	Sayı (%)
Yaş	53
Ortanca	18-73
Cinsiyet	
Erkek	50 (77)
Kadın	15 (23)
RT endikasyonu	
Primer	49 (75,3)
Postoperatif	16 (24,7)
Primer tümör yerleşimi	
Hipofarenks	7 (11)
Larenks	16 (25)
Nazofarenks	34 (52)
Oral kavite	5 (8)
Orofarenks	1 (1)
Paranasal sinüs	2 (3)
T evresi	
T <sub>x</sub>	1 (1)
T <sub>1</sub>	4 (6)
T <sub>2</sub>	22 (34)
T <sub>3</sub>	13 (20)
T <sub>4</sub>	25 (39)
N Evresi	
N <sub>0</sub>	15 (23)
N <sub>1</sub>	19 (29)
N <sub>2</sub>	26 (40)
N <sub>3</sub>	5 (8)
KPS	
Ortanca	90
60	1 (2)
70	5 (8)
80	23 (36)
90	35 (54)
Hemoglobin (g/dl)	
Erkek	13,5
Ortanca	8,7-16,7
Kadın	12,1
Ortanca	8,1-13,4

sisplatin alanlarda her hafta tam kan sayımı yapılırken, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri iki haftada bir incelendi.

### **Radyoterapi**

Tüm hastalar günlük fraksiyon dozu 1,8-2 Gy ve günde tek fraksiyon olmak üzere haftada toplam beş fraksiyon şeklinde konvansiyonel şema ile ışınıldı. KRT öncesi indüksiyon KT alan hastalarda RT'ye 3-4 hafta sonra başlandı. İmmobilizasyon için her hastaya özel hazırlanan termoplastik maskeler kullanıldı. RT, lineer hızlandırıcıda 6 MV veya 18 MV foton enerjisi ve gerektiğinde uygun elektron enerjisi kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm tedavi iki faz üzerinden planlandı. Faz 1 tedavide, oral kavite, orofarenks, larenks ve nazofarenks yerleşimli hastalıkta karşılıklı paralel iki yan ve bu alanlara bitişik bir supraklaviküler alandan oluşan üç alan; hipofarenks yerleşimli hastalıkta karşılıklı paralel ön-arka iki alan kullanıldı. Tüm hastalarda faz 1 tedavi alanına primer tümör ya da tümör bölgesi ve endikasyon dahilinde ilgili boyun lenfatikleri dahil edildi. Faz 2 tedavi alanı, omurilik alan dışı kalacak şekilde primer tümör ya da tümör yatağını ve klinik/radyolojik metastatik lenfatikleri içermekteydi. Tedavi alanında kalan normal doku koruması kurşun bloklarla sağlandı. Nazofarenks primerli hastalar için bireysel blok hazırlanırken geri kalan hastaların tedavisinde standart bloklar kullanıldı.

### **Kemoterapi**

Primer bölgesi larenks olan 1 ve nazofarenks olan 8 hastaya KRT öncesi sispilatın ( $75 \text{ mg/m}^2$ , G1, 500 cc SF içinde 90 dakikada infüzyon) ve 5-florourasil ( $750 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ , G1-5, 1000 cc SF içinde 24 saatte infüzyon) 3 haftada bir toplam 2-3 kür uygulanmıştı. Primer bölgesi hipofarenks ve larenks olan 2 ve nazofarenks olan 13 hastaya da sispilatın ( $75 \text{ mg/m}^2$ , G1, 500 cc SF içinde 90 dakikada infüzyon) ve dosetaksel ( $75 \text{ mg/m}^2$ , G1, 250 cc SF içinde 60 dakikada infüzyon) 3 haftada bir olmak üzere toplam 3 kez verilmişti. Eş zamanlı sispilatın 8 hastada haftalık  $40 \text{ mg/m}^2$  (G1, 500 cc SF içinde 90 dakikalık infüzyon) ve 57 hastada ortanca  $75 \text{ mg/m}^2$  ( $60-80 \text{ mg/m}^2$ , G1, 500 cc SF içinde 90 dakikada infüzyon) şeklinde

RT'nin 1., 22. ve 43. günlerinde uygulandı. Hastalar sispilatın tedavisi öncesi 1000 cc SF ile hidrate edildiler. Oral ve intravenöz sıvıların 24 saat içinde 3000 cc olmasına dikkat edildi. Tüm hastalara KT öncesi deksametazon profilaksisi ve bulantı için 5HT3 antagonistleri verildi. Hastalar eş zamanlı sispilatın infüzyonunun bitiminden 2-4 saat sonra RT'ye alındılar.

### **Yan Etki Değerlendirme Kriterleri**

RT'nin birinci gününden itibaren ilk 90 gün içinde görülen yan etkiler erken yan etki olarak tanımlandı. Şiddetin derecelendirilmesinde Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü-Genel Yan Etki Kriterleri (NCI-CTC) 2,0 kullanıldı.<sup>[10]</sup> Yan etki takibi RT sırasında haftalık olarak yapıldı. Geç yan etkiler 90 günden sonraki dönemde Amerikan Radyoterapi Onkoloji Grubu (RTOG) Yan Etki Değerlendirme Cetveline göre gerçekleştirildi.<sup>[11]</sup>

### **İstatistik Analiz**

Hastaya ait faktörlerden cinsiyet, yaş, RT öncesi Karnofsky Performans Durumu (KPS), vücut kitle indeksi (VKİ) ve başlangıç hemoglobin değeri incelendi. Tedaviyle ilgili faktörler indüksiyon KT durumu, RT tedavi hacmi ve toplam RT dozu idi. Hastalığın T, N ve UICC evresi de incelemelere eklendi. Adı geçen tüm faktörler eş zamanlı KT'nin planlandığı şekilde gerçekleşmesi üzerine etkileri açısından değerlendirildi. Ayrıca, toplam (indüksiyon ve eş zamanlı) sispilatın dozu ve eş zamanlı sispilatın dozu ile mukozit sıklık ve şiddeti arasındaki ilişki incelendi. Tüm bu değerlendirmeler ki-kare testi kullanılarak yapıldı. İstatistik anlamlılık için  $p < 0,05$  seçildi.

## **BULGULAR**

Tüm hastalarda RT ortanca 7 haftada (6-10 hafta) ve 51 günde (40-73 gün) tamamlandı. Faz 1 için RT ortanca dozu 46 Gy (42-50 Gy) ve toplam RT ortanca dozu 70 Gy (50-73 Gy) idi. Faz 1 için ortanca tedavi hacmi  $4046 \text{ cm}^3$  ( $1560-6400 \text{ cm}^3$ ) oldu. Derece 3 mukozit ve nötropeni gelişen 1 ve akciğer enfeksiyonu ve nötropeni gelişen 2 hastada RT'ye sırasıyla 2, 3 ve 6 gün ara verildi.

İndüksiyon dönemi ve eş zamanlı KRT boyunca verilen toplam sispilatın dozu ortanca 240

mg/m<sup>2</sup> (60-466 mg/m<sup>2</sup>) iken, sadece RT ile eş zamanlı uygulanan sisplatin dozu ortanca 225 mg/m<sup>2</sup> (60-300 mg/m<sup>2</sup>) idi. Planlanan 227 KT kürünün %74,4'ü (169) uygulandı. Her 3 kürü de alabilen hasta sayısı 30 (%46,1), 2 kür alan 21 (%32,3) ve sadece ilk kürü alan 6 (%9,2) hasta vardı. Eş zamanlı sisplatinin haftalık uygulandığı 8 hastanın hiçbirinde KT, RT sonuna kadar devam etmedi. Eş zamanlı KT bu hastalardan ikisinde RT'nin son 2 haftası, üçünde son 3 haftası ve birinde ikinci haftasında durduruldu. Tüm kürleri tamamlayan 1 hastada derece 2 renal yan etki ve 1 hastada derece 2 bulantı/kusma nedeniyle sisplatin dozu %20 oranında azaltıldı.

### Yan Etki Analizi

Ortanca takip süresi 18 ay (0-60 ay) idi. Geç yan etkiler incelenirken tedavi sırasında ve hemen sonrasında kaybedilerek 3 aylık takip süresine ulaşılamayan 6 hasta değerlendirme dışında bırakıldı. Buna göre erken ve geç döneme ait yan etkiler Tablo 2'de izlenmektedir. Febril nötropeni gelişen 2 hastadan biri RT'nin 5. haftasında kaybedildi. Diğer hasta intravenöz antibiyotik tedavi-

si sonrası küratif tedaviyi tamamladı. Tüm yan etkiler incelendiğinde derece 3-4 yan etkinin 40 (%61,5) hastada izlendiği görüldü. Hematolojik olmayan yan etkilerden derece 3 olanlar arasında oral mukozit (%30,8), farengeal disfaji (%10,8), bulantı-kusma (%6,1) ve kilo kaybı (%6,1) vardı. Ortalama kilo kaybı 5,8 kg (0-20 kg) olurken hastaların %26'sı 10 kg'dan fazla kaybetmişti. Geç dönemde en sık görülen yan etki ağız kuruluğu (%45,7 hastada derece 2 ve %3,3 hastada derece 3) oldu. Semptomatik hipotiroidi 1 opere larenks ve 5 nazofarenks kanserli olmak üzere toplam 6 (%10,1) hastada izlendi.

### KT Durdurma Analizi

Derece 3 ve üzeri yan etki nedeniyle 15 hastada KT durdurulmuştu. Yedi hasta ilk ya da ikinci kürden sonra KT almayı reddetti. RT süresi bittiği için KT'nin son kürü verilmeyen bir hasta vardı. Derece 3 yan etki görülmemesine rağmen 12 hastada, hastaların KT almadaki isteksizlikleri de dikkate alınarak eş zamanlı tedavi dozda azaltmaya gidilmeden hekim tarafından kesilmişti. Bu hastaların yan etki profili Tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 2**

Erken ve geç yan etkiler ve görülme oranları

Yan etki	Derece 0 Sayı (%)	Derece 1 Sayı (%)	Derece 2 Sayı (%)	Derece 3 Sayı (%)	Derece 4 Sayı (%)
<b>Erken (n=65)</b>					
Halsizlik	13 (20)	34 (52,3)	18 (27,7)	0	0
Oral mukozit	1 (1,5)	18 (27,7)	26 (40)	20 (30,8)	0
Farengeal disfaji	0	4 (6,2)	54 (83,1)	7 (10,8)	0
Serum kreatinin	–	2 (3)	4 (6,1)	0	0
Nötropeni	–	–	–	3 (4,6)	2 (3)
Kilo kaybı	21 (32,3)	25 (38,4)	15 (23)	4 (6,1)	
Tat	17 (26,1)	20 (30,8)	28 (43)		
Cilt	0	22 (33,8)	42 (64,6)	1 (1,5)	0
Bulantı/kusma	2 (3)	36 (55,3)	23 (35,3)	4 (6,1)	0
<b>Geç (n=59)*</b>					
Ağız kuruluğu	0	30 (50,8)	27 (45,7)	2 (3,3)	0
Serum kreatinin	–	4 (6,7)	1 (1,7)	0	0
Hipotiroidi	–	2 (3,3)	6 (10,1)	0	0
Ses kısıklığı**	41 (82)	6 (12)	2 (4)	1 (2)	0
Subkutan doku	33 (56)	21 (35,5)	5 (8,4)	0	0

\*En az 90 gün (3 ay) takibi yapılmış hastalara ait veridir. \*\*Total larenjektomi yapılmış 9 hasta değerlendirmeye dahil edilmemiştir.

**Tablo 3**

Hekim kararıyla eş zamanlı KT durdurulan hastalarda görülen erken yan etkiler (n=12)

Hasta no	Yan Etki (Derece)				
	Halsizlik	Kilo kaybı	Oral mukozit	Farengial disfaji	KT'ye bağlı bulantı/kusma
1	2	0	2	2	2
4	2	1	2	2	2
9	1	1	2	2	2
10	2	2	2	2	2
11	2	1	2	2	2
12	1	1	2	2	2
17*	2	1	2	2	2
20*	2	2	2	2	1
21*	2	2	2	2	2
24	2	2	2	2	2
27	2	2	2	2	2
34	1	2	2	2	2

\*Eş zamanlı sisplatinin haftalık uygulandığı hastalar.

RT öncesi KPS  $\geq 90$  olan hastaların %63,8'i eş zamanlı tedaviyi planlandığı şekilde tamamlarken bu oranın KPS  $< 90$  olan hastalarda %24,1 olduğu görüldü ( $p=0,001$ ). Hastaya bağlı faktörlerden cinsiyet, yaş, ortanca VKİ, ortanca başlangıç hemoglobin değerinin KT kesimine anlamlı etkisi bulunmadı (Tablo 4).

Tedaviye bağlı faktörlerden RT hacmi, toplam RT dozu ve indüksiyon KT varlığının eş zamanlı sisplatinin durdurulmasında anlamlı etkisi yoktu (Tablo 5).

Hastalıkla ilgili faktörlerden hiçbirisinin KT kesimine anlamlı etkisi bulunmazken, primer tümör yeri açısından yapılan incelemede nazofarenks kanserli hastalarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da KT durdurma oranının daha fazla olduğu görüldü (%61,8'e karşılık %45) (Tablo 6). Ardından primer tümörü nazofarenks yerleşimli olan ve olmayan hastalar arasında tedavi özellikleri arasında farklılık olup olmadığına bakıldı. Nazofarenks kanserli hastalarda indüksiyon KT daha sık (%62'ye karşılık %10), faz 1 tedavi hacmi daha fazla ( $4896 \text{ cm}^3$ 'e karşılık  $3000 \text{ cm}^3$ ) ve RT ba-

**Tablo 4**

Eş zamanlı sisplatin kesiminin hastaya ait faktörlerle ilişkisi (n=65)

	Eş zamanlı KRT		p
	Tamamlanan Sayı (%)	Kesilen Sayı (%)	
KPS (RT başı)			
≥90	23 (63,8)	13 (36,1)	
<90	7 (24,1)	22 (75,9)	<b>0,001</b>
Cinsiyet			
Kadın	6 (37,5)	10 (62,5)	AD
Erkek	24 (48,9)	25 (51,1)	
Yaş			
<50	14 (46,6)	16 (53,4)	
≥50	16 (45,7)	19 (54,3)	AD
VKİ*			
≥25,5	15 (46,8)	17 (53,2)	
<25,5	15 (45,4)	18 (54,6)	AD
Hemoglobin (g/dl)			
<ortanca	15 (46,8)	17 (53,2)	
≥ortanca	15 (45,4)	18 (54,6)	AD

AD: Anlamlı değil; \*VKİ: Vücut kitle indeksi ortanca değere göre değerlendirilmiştir.

**Tablo 5**

Eş zamanlı sisplatin kesiminin tedaviye ait faktörlerin ortanca değerlerine göre karşılaştırılması

	Eş zamanlı KRT		p
	Tamamlanan Sayı (%)	Kesilen Sayı (%)	
RT dozu			
≥70 Gy	19 (43,2)	26 (56,8)	
<70 Gy	11 (55)	9 (45)	AD
RT Faz 1 hacim			
≥4046 cm <sup>3</sup>	14 (38,8)	22 (61,2)	
<4046 cm <sup>3</sup>	16 (55,1)	13 (44,9)	AD
İndüksiyon			
(+)	9 (37,5)	15 (62,5)	
(-)	21 (51,2)	20 (48,8)	AD

AD: Anlamli değil.

**Tablo 6**

Eş zamanlı sisplatin kesiminin hastalığa ait faktörlerle ilişkisi

	Eş zamanlı KRT		p
	Tamamlanan Sayı (%)	Kesilen Sayı (%)	
Primer hastalık			
Larenk/ Hipofarenks	5 (55,5)	4 (44,5)	
Oral kavite/ Orofarenks	12 (54,5)	10 (45,5)	
Nazofarenks	13 (38,2)	21 (61,8)	AD
T evresi			
T <sub>1</sub>	2 (50)	2 (50)	
T <sub>2</sub>	9 (40,9)	13 (59,1)	
T <sub>3</sub>	5 (38,5)	8 (61,5)	
T <sub>4</sub>	13 (52)	12 (48)	AD
N evresi			
0	6 (40)	9 (60)	
1	11 (57,8)	8 (42,2)	
2	12 (46,1)	14 (53,9)	
3	1 (20)	4 (80)	AD
UICC evresi			
II	5 (55,5)	4 (44,5)	
III	9 (39,2)	14 (60,8)	
IV	16 (48,4)	17 (51,6)	AD

AD: Anlamli değil.

şı KPS daha düşüktü (80'e karşılık 90). Buna göre yan etkiler açısından karşılaştırma yapıldığında derece 3 oral mukozit ve disfaji, derece 2 halsizlik, derece 2-3 kilo kaybı, derece 2 tat duyusu kaybı/değişikliği ve derece 3-4 hematolojik, renal yan etkiler ve enfeksiyon görülme oranları nazofarenks kanseri nedeniyle tedavi edilen grupta anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 7).

## TARTIŞMA

Lokal ileri evre skuamöz hücreli baş ve boyun kanserlerinde konvansiyonel fraksiyon şeması ile tek başına RT'nin yerel ve bölgesel kontrolde başarı oranı %30-50 iken bu hasta grubunda 5 yıllık sağkalım oranı %30'dur.<sup>[12]</sup> Yerel ve bölgesel tümör kontrol oranlarını arttırıcı konvansiyonel dışı fraksiyon şemalarının yanında duyarlılaştırıcı ve aditif etkili eş zamanlı KRT uygulamaları tedavi seçenekleri arasında önerilmektedir.<sup>[4-6,13,14]</sup> Kombinasyon tedavilerin en önemli ajanı olarak etkinliği ve deneyimi en fazla olan platin temelli KT rejimleri gösterilmektedir.<sup>[4,15]</sup> Bu çalışmada, tek ajan sisplatinle eş zamanlı RT görmüş lokal ileri evre skuamöz hücreli baş ve boyun kanserli hastalarda yan etki analizi yapılarak tedavinin uygulanabilirliği incelenmiştir.

Çalışmamızın öne çıkan sonucu RT öncesi performans durumunun tedavinin tamamlanabilirliği açısından belirleyici özellikte olduğudur. Performans durumu yüksek olan hastalarda eş zamanlı tedavinin tamamlanma oranı (%63,8), gerek düşük performanslı hastalardan (%24,1) ve gerekse çalışmadaki genel tamamlanma oranından (%46,1) yüksektir. Nitekim RT öncesi performans durumunun sağkalım açısından belirleyici olduğu literatürde de bildirilmektedir.<sup>[16]</sup>

Bilindiği gibi skuamöz hücreli baş ve boyun kanserlerinde RT'ye ara verilmesi tümör kontrolünü azaltmaktadır.<sup>[17]</sup> Konvansiyonel ya da farklı fraksiyon şemalarıyla yapılan RT çalışmalarında tedaviye ara verilmesinin en önemli nedeni mukozittir.<sup>[18]</sup> Yan etki nedeniyle RT'ye ara verme oranının %4,6 olduğu çalışmamızda derece 3 mukozit tek başına RT'ye ara verilmesine neden oluşturmazken, KT'ye bağlı derece 3 lökopeni (1) ve febril nötropeni (2) nedeniyle 3 hastada ara verilmiş-

**Tablo 7**

Primer hastalık bölgesi nazofarenks olan ve olmayan hastaların tedavi özellikleri, RT başlangıç KPS değerleri ve yan etkiler açısından karşılaştırılması

	Primer Hastalık Bölgesi		p
	Nazofarenks (Sayı=34)	Nazofarenks dışı (Sayı=31)	
Faz 1 tedavi alanı hacmi (ortanca)	4896 cm <sup>3</sup> (3315-6400)	3000 cm <sup>3</sup> (1560-5120)	
Toplam doz (ortanca)	70 Gy	66 Gy	
İndüksiyon KT	21 (%62)	3 (%10)	
Eş zamanlı sisplatin (ortanca)	225 mg/m <sup>2</sup> (80-296)	225 mg/m <sup>2</sup> (60-300)	
Toplam sisplatin (ortanca)	308 mg/m <sup>2</sup> (150-466)	225 mg/m <sup>2</sup> (60-300)	
Önceki cerrahi	–	18 (%58)	
KPS (ortanca)	80 (80-90)	90 (60-100)	
Eş zamanlı KT kesme oranı	%61,8	%45	
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Derece 3 oral mukozit ve disfaji	18 (75)	6 (25)	0,005
Derece 3-4 diğer*	11 (84)	2 (16)	0,009
Derece 2 halsizlik	15 (83)	3 (17)	<0,001
Derece 2 tat duyusu kaybı/değişikliği	23 (82)	5 (18)	<0,001
Derece 2-3 kilo kaybı	15 (79)	4 (21)	0,004

\*Hematolojik yan etki; renal yan etki ya da enfeksiyon.

tir. Derece 3 ve üzeri toksisite gelişen 15 hastada ise RT'nin aralıksız tamamlanması KT'nin tedavi sonuna kadar durdurulmasıyla sağlanmıştır.

Çalışmamızda derece 3 ve üzeri yan etki görülme oranı %61,5'dir. Adelstein ve ark.<sup>[19]</sup> lokal ileri evre baş boyun kanserinde 70 Gy RT ile eş zamanlı sisplatin (100 mg/m<sup>2</sup>/G1-22-43) uygulamasında derece 3 ve üzeri yan etki oranını %89 olarak bildirmektedirler. Forastiere ve ark.<sup>[20]</sup> cerrahi rezeke edilebilir larenks kanserli hastalarda 3 haftada bir 100 mg/m<sup>2</sup> sisplatinle eş zamanlı RT uygulamasında derece 3 ve 4 toplam toksisiteyi %77 olarak bildirmektedir. Aynı çalışmada derece 3 mukozit oranı %64'tür. Al-Sarraf ve ark.,<sup>[14]</sup> RTOG'nin standart tedavisi olmasını sağladıkları çalışmalarında derece 3 ve üzeri yan etkiyi %59 olarak bildirmektedirler.

Buna karşılık günlük ya da haftalık düşük doz ile yapılan uygulamalarda bildirilen yan etki daha azdır. Serin ve ark.<sup>[21]</sup> çalışmalarında haftalık 30 mg/m<sup>2</sup> sisplatinle eş zamanlı RT uygulanan hastalarda ciddi mukozit oranını %17'dir. Jeremic ve

ark.<sup>[22]</sup> 6 mg/m<sup>2</sup>/gün sisplatinle konvansiyonel RT uygulanmış hastalarda yan etkiye bağlı tedavi arasını daha fazla görmelerine rağmen tek başına RT ile yan etki açısından anlamlı farklılık izlememişlerdir. Çalışmamızda yer alan haftalık 40 mg/m<sup>2</sup> ile tedavi edilmiş hastalarda derece 3 ve üzeri yan etki ise %50'dir. Bu hastalarda ortalama toplam (296 mg/m<sup>2</sup>) ve ortalama eş zamanlı (240 mg/m<sup>2</sup>) sisplatin dozu, 21 günde bir yapılan tedaviden (ortalama toplam 240 mg/m<sup>2</sup> ve ortalama eş zamanlı 167 mg/m<sup>2</sup>) yüksektir.

Derece 4 mukozitin görülmediği çalışmamızda, derece 3 mukoziti %30,8 oranında izledik. Aynı yan etki Al-Sarraf ve ark. tarafından %37, Lee ve ark. tarafından %61, Chan ve ark. tarafından %48,9 ve Wee ve ark. tarafından %48 olarak bildirilmektedir.<sup>[14,23-25]</sup> Çalışmamızda mukozitin şiddetini etkileyen faktörler incelendiğinde VKİ arttıkça şiddetin de arttığı görülmektedir (p=0,01). Ayrıca artan RT dozu (p=0,01), tedavi alanı hacmi (p<0,001), toplam sisplatin dozu (p=0,008) ile indüksiyon amaçlı KT uygulaması (p<0,001) ve N

**Tablo 8**

Oral mukozitle anlamlı ilişkisi bulunan faktörler

	Oral mukozit			p
	Derece 0-1 Sayı (%)	Derece 2 Sayı (%)	Derece 3 Sayı (%)	
VKİ*				
≥25,5	10 (29,4)	12 (35,3)	11 (33,3)	
<25,5	21 (66,8)	6 (18,1)	5 (15,1)	<b>0,01</b>
RT dozu				
≥70 Gy	12 (26,6)	18 (40)	15 (33,4)	
<70 Gy	19 (95)	–	1 (5)	<b>&lt;0,001</b>
RT hacim				
≥4046 cm <sup>3</sup>	3 (8,3)	18 (50)	15 (41,7)	
<4046 cm <sup>3</sup>	28 (96,5)	–	1 (3,5)	<b>&lt;0,001</b>
İndüksiyon				
(+)	3 (12,5)	9 (37,5)	12 (50)	
(-)	28 (68,2)	9 (21,9)	4 (9,9)	<b>&lt;0,001</b>
Sisplatin dozu†				
≥240 mg/m <sup>2</sup>	13 (33,3)	12 (30,7)	14 (36)	
<240 mg/m <sup>2</sup>	18 (69,2)	6 (23)	2 (7,8)	<b>0,008</b>
N evresi				
0	12 (80)	2 (13,3)	1 (6,7)	
1	12 (63,1)	4 (21)	3 (15,9)	
2	7 (26,9)	8 (30,8)	11 (42,3)	
3	–	4 (80)	1 (20)	<b>0,002</b>

\*VKİ: Vücut kitle indeksi; †Toplam (indüksiyon ve eş zamanlı) sisplatin dozu.

evresindeki artış (p=0,002) mukozit şiddetlenmesine neden olmaktadır (Tablo 8). N evresine bağlı yan etki artışı RT hacminin artışıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda derece 2-3 kilo kaybı %29,1'dir. Aynı yan etkiyi INT 0099 çalışması %6,4, Lee ve ark. %32, Chan ve ark. %74 ve Wee ve ark. %12 olarak bildirmektedirler.<sup>[14,23-25]</sup> Cheng ve ark. %25 oranında derece 2 kilo kaybı bildirdikleri çalışmalarında derece 3 kilo kaybına rastlamamışlardır.<sup>[26]</sup> Bu çalışmada tedavinin planlandığı şekilde tamamlama oranı ise %88'dir. Araştırmacılar bu sonucu derece 3 mukozit veya %5 kilo kaybı gördükleri hastalarda planlı nazogastrik tüp uygulamasına bağlamaktadırlar. Mangar ve ark.<sup>[27]</sup> çalışmalarında enteral beslenme desteği ve nazogastrik tüp ihtiyacının ileri evre ve performansı düşük hastalarda anlamlı olarak daha fazla olduğunu belirt-

mektedirler. Bölümümüzde nazofarenks kanserli hastalar için yarı-eğitsel destek toplantıları gerçekleştirilmektedir. Tedavi sırasında beslenmenin ve kilo kaybetmemenin önemi ve gerektiğinde beslenme tüpünün önemi anlatılmaktadır. Buna rağmen derece 2 kilo kaybı gelişmeden nazal ya da perkütan gastrik yolla beslenme tüpü önerilen hastalarımızın hiçbiri bu uygulamayı kabul etmemiştir. Hastalar hastalığın kötüye gittiği hissine ve çaresizlik duygusuna kapılmalarını bu duruma gerekçe göstermektedirler. Benzer gözlem ev ziyaretlerini gerçekleştiren beslenme eğitim hemşirelerince de izlenmiştir.

Çalışmamızda primer hastalık bölgesi açısından incelemede nazofarenks kanserli hastalarda tüm tedavinin kesilmeksizin tamamlanma oranının %38,2, buna karşılık nazofarenks dışı primerli hastalarda %55 olarak bulunmuştur. RT öncesi perfor-



**Tablo 9**

INT 0099 çalışması ile hasta profili ve KT kesimi karşılaştırması

	INT 0099 Çalışması	Deneyimimiz*
Hasta sayısı	78	57
Ortanca yaş	50 (16–79)	53 (18–73)
Cinsiyet		
Erkek	52 (%67)	43 (%75)
Kadın	26 (%33)	14 (%25)
Performans durumu		
	72 (%92)-ECOG 0–1	53 (%81,5)-KPS 80-90
	6 (%8)-ECOG 2	4 (%18,5)-KPS 60-70
Toplam doz	70 Gy	70 Gy (ortanca)
Sisplatin dozu (mg/m <sup>2</sup> , G1,22,43)	100	75 (ortanca)
KT tamamlanabilirliği		
3 kür	49 (63%)	30 (%52,6)
2 kür	18 (23%)	21 (%36,8)
1 kür	9 (14%)	6 (%10,6)
KT durdurma nedenleri		
Yan etki	13 (%62)	15 (%42,8)
Hekim kararı	–	12 (%34,2)
Hasta reddi	6 (%28,5)	7 (%20,7)
RT sonlanması	–	1 (%2,8)

\*Sadece 21 günde bir tedavi almış hastalar karşılaştırılmıştır.

mansı daha düşük olan bu hastalarda RT tedavi alan hacmi daha geniş, total RT dozu daha yüksek ve indüksiyon KT oranı da daha fazladır. Yan etkiler incelendiğinde nazofarenks kanserli hastalarda tüm derece 3 yan etkiler, derece 2 halsizlik, tat duysusu değişikliği ve kilo kaybı anlamlı olarak daha fazladır (Tablo 7). Ayrıca bu hastalarda indüksiyon tedavi oranı %61,7'dir. Mukozit şiddet ve oranın faktörlere bağlı incelemesinde de görüleceği gibi indüksiyon KT'nin varlığı ve bu uygulamaya bağlı toplam sisplatin dozu derece 3 yan etki görülmesini anlamlı olarak etkilemektedir.

Haftada bir uygulanan tedaviler için her üç kürü de alabilme oranı INT 0099 çalışmasında %63, EORTC 22931 çalışmasında %49 olarak bildirilmektedir.<sup>[14,28]</sup> Çalışmamızda bu oran %52,6'dır. Tablo 9'da çalışmamızda yer alan 21 günde bir sisplatin almış hastaların INT 0099 çalışmasıyla karşılaştırması yapılmıştır. Görüldüğü gibi her üç kürü de alan hasta oranı bizde düşük olmakla beraber ilk 2 kürü alan hasta sayısına bakıldığında lite-

ratürle benzer olduğu söylenebilir. INT 0099 çalışmasında tedaviye ara verme nedeni olarak yan etki ve hasta reddi oranları bizdekinden yüksektir.<sup>[14]</sup>

Çalışmamızda ayrıca, derece 3 yan etki görülmesizin eş zamanlı tedavisi durdurulan 12 hastanın analizi yapılmıştır (Tablo 3). Buna göre, halsizlik, kilo kaybı, oral mukozit, farengial disfaji ve bulantı/kusmadan herhangi üçünün derece 2 olması durumunda KT dozunda azaltmaya gidilmeksizin tedavinin durdurulduğu görülmüştür. Bu hastalarda ayrıca tedaviyi almadaki isteksizlik de dikkat çekicidir.

Sonuç olarak, çalışmamızdaki KRT yan etki profili literatürle benzer oran ve şiddettedir. Etkinlikleri nedeniyle tercih nedeni olan eş zamanlı KRT'nin yan etkileri nedeniyle dikkatli takip gerektiren tedaviler olduğu unutulmamalıdır. Bu yan etkilerle baş etmeye yönelik hazırlıkları merkezlerin kendi şartlarına göre planlamaları gerekmektedir.

**KAYNAKLAR**

1. 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.
2. Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, Bestic N, Zuraw L; Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative Head and Neck Cancer Disease Site Group. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head Neck* 2001;23(7):579-89.
3. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006;368(9538):843-54.
4. 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(9208):949-55.
5. Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan AT, Onat H, Chua DT, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(1):47-56.
6. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1310-7.
7. 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.
8. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D. Chemoradiation schedules-what radiotherapy? *Eur J Cancer* 2002;38(2):258-69.
9. Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(1):1-12.
10. Available from: [http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20\\_4-30-992.pdf](http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf)
11. LENT SOMA tables. *Radiat Oncol* 1995;35(1):17-60.
12. Corvo R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol* 2007, in press.
13. Marcu L, van Doorn T, Olver I. Cisplatin and radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer--a review of their cooperation. *Acta Oncol* 2003;42(4):315-25.
14. Al-Sarraf M. Treatment of locally advanced head and neck cancer: historical and critical review. *Cancer Control* 2002;9(5):387-99.
15. Bourhis J. New approaches to enhance chemotherapy in SCCHN. *Ann Oncol*. 2005;16 Suppl 6:vi20-vi24.
16. Cooper JS, Farnan NC, Asbell SO, Rotman M, Marcial V, Fu KK, et al. Recursive partitioning analysis of 2105 patients treated in Radiation Therapy Oncology Group studies of head and neck cancer. *Cancer* 1996;77(9):1905-11.
17. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988;27(2):131-46.
18. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiat Oncol* 2003;66(3):253-62.
19. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, 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(1):92-8.
20. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349(22):2091-8.
21. Serin M, Erkal HS, Cakmak A. Radiation therapy and concurrent cisplatin in management of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinomas. *Acta Oncol* 1999;38(8):1031-5.
22. Jeremic B, Milicic B, Dagovic A, Vaskovic Z, Tadic L. Radiation therapy with or without concurrent low-dose daily chemotherapy in locally advanced, non-metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2004;22(17):3540-8.
23. Lee AW, Lau WH, Tung SY, Chua DT, Chappell R, Xu L, et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23(28):6966-75.
24. Chan AT, Teo PM, Ngan RK, Leung TW, Lau WH,

- Zee B, et al. Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20(8):2038-44.
25. Wee J, Tan EH, Tai BC, Wong HB, Leong SS, Tan T, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6730-8.
26. Cheng SH, Tsai SY, Yen KL, Jian JJ, Chu NM, Chan KY, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18(10):2040-5.
27. Mangar S, Slevin N, Mais K, Sykes A. Evaluating predictive factors for determining enteral nutrition in patients receiving radical radiotherapy for head and neck cancer: a retrospective review. *Radiother Oncol* 2006;78(2):152-8.
28. Bernier J, Domette C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre 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.