

Derleme:

Baş-boyun tümörlerinde reirradiyasyondaki güncel gelişmeler

Güler Yavaş¹, Çağdaş Yavaş²

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Konya

²Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü, Konya

Baş-boyun kanserlerinin tedavisindeki ilerlemelere rağmen %15-50 hastada nüks hastalık gelişmektedir. Tedavi sonrasında takiplerde bu hastalarda ikinci primer hastalık geliştirme riski de yüksektir. Bu risk hayat boyu %14-20'dir. Daha önce radyoterapi uygulanmış bölgede lokal nüksü gelişen ya da radyoterapi alanı içerisinde ikinci primer tümörü gelişen hastalarda tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Sınırlı hacimde tümörü olan hastalarda tercih edilen tedavi şekli kurtarma cerrahisidir. Ancak kurtarma cerrahisi için uygun olmayan ya da cerrahi sonu kötü prognostik faktörleri bulunan hastalarda reirradiasyon alternatif bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar kelimeler: Baş-boyun tümörleri, reirradiasyon, radyoterapi

Current status of reirradiation for head and neck tumors

Despite advances in the treatment of head and neck cancer, 15-50% of patients will develop recurrent disease. Survivors also are at risk to develop second primary tumors. The incidence of developing a second primary tumor is approximately 14-20% during lifetime. Therapeutic options are limited for patients who present with locally advanced disease or a second primary disease within the previously irradiated region. Salvage surgery is the preferred option for those with limited-volume disease. However for the patients who are not appropriate for surgery or for those with postoperative poor prognostic factors, reirradiation is an alternative treatment option.

Key words: head and neck tumor, reirradiation, radiotherapy

Giriş

Günümüzde hızla ilerleyen teknolojik gelişmeler doğrultusunda baş-boyun kanserlerinin tedavisinde başarı oranları gittikçe artmaktadır. Ancak tüm bu gelişmelere rağmen hastaların %15-50'sinde nüks hastalık gelişmektedir (1-6). Daha önce baş-boyun kanseri nedeni ile radyoterapi (RT) uygulanmış hastalarda ikinci primer hastalık gelişme riski de göz ardı edilemeyecek kadar yüksektir. Çünkü bu hastaların özgeçmişinde sigara, alkol ve viral enfeksiyonlar gibi baş-boyun tümörü gelişme riskini arttıran faktörler çoğunlukla mevcuttur. Bu hastalarda hayat boyu ikinci primer kanser gelişme oranı %14-20 arasındadır (7). Tedaviden sonraki ilk 8 yıl içerisinde bu risk

%4-6'dır (7). İkinci primer tümör gelişen hastalarda en sık ölüm nedeni ikinci primer tümördeki kontrol edilemeyen progresif hastalıktır. Bu nedenle her ne kadar daha önce RT uygulanmış bölgede cerrahi işlem ya da ikinci kez RT (reirradiasyon) zor olsa da lokal tedavi mutlaka uygulanmalıdır. Bu hastalarda en sık ölüm nedeni primer tümörde kontrol edilemeyen büyümelerdir (8). Eğer bu hastalar tedavi edilmezlerse sağkalımları birkaç ayla sınırlıdır (9). Lokal nüks gelişen hastalarda uzak metastaz riski artarken, bu hastalarda hayat kalitesini de azaltmaktadır. Hastaların gastrostomi tüp bağımlılığı, kalıcı trakeostomi, boyunda kapanmayan yaralar gibi fonksiyonel hasarları, yutkunma bozuklukları, konuşma bozuklukları, görünürde nekrotik kötü kokulu açık yaraları sosyal aktivitelerini anlamlı düzeylerde azaltmaktadır (10).

Daha önce RT uygulanmış bölgede lokal nüksü olan ya da ikinci primer tümörü gelişen hastalarda tedavi seçenekleri sınırlıdır. Tercih edilen ilk tedavi seçeneği kurtarma cerrahisidir (11-13). Ancak daha önceden RT uygulanmış bölgede cerrahi işlemin zorluğu, anatomik nedenler,

Genel Tıp Derg 2012;22(4):141-50

Yazışma adresi: Dr. Güler Yavaş, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Konya

E-posta:guler.aydinyavas@gmail.com

perioperatif komplikasyonlar ve medikal nedenler gibi bazı durumlar göz önüne alındığında kurtarma cerrahisi sadece %20 hastada yapılabilir (11–14). Daha önce RT uygulanmış olan baş-boyun gibi kritik organların yer aldığı bir alanda cerrahinin morbiditesi de çok yüksektir. Bu nedenle etkinlik-morbidite analizi yapılmalıdır. Postoperatif riskli prognostik faktörleri bulunan hastalarda sağkalım ve lokal kontrol oranları düşüktür. Bu nedenle riskli prognostik faktörleri olan hastalarda adjuvan tedavi gereksinimi de bulunmaktadır. Goodwin ve arkadaşları 32 çalışmayı kapsayan 1633 hastadan oluşan derlemelerinde kurtarma cerrahisi ile 5 yıllık genel sağkalım oranlarının %40'lara kadar ulaştığını bildirmişlerdir (14).

Kemoterapi, önceleri cerrahiye bir alternatif olarak düşünülse de tek başına kemoterapi ile yanıt oranları oldukça düşüktür (15–16). Sadece kemoterapi uygulanan hastalarda yanıt oranları farklı serilerde %50–60 arasında iken medyan sağkalım süreleri de 5–6 ay ile sınırlıdır (Tablo 1). Pekçok hasta aylar içerisinde progresif hastalık nedeni ile kaybedilmektedir. Günümüzde kemoterapi ile birlikte hedefe yönelik tedaviler kullanılmaktadır ve bu sayede sağkalım oranlarında artışlar saptanmaktadır. Vermorke ve arkadaşları eş zamanlı sisplatin, fluorourasil (5-FU) ve setüksimab kombinasyonu ile medyan sağkalımın 10.1 aya kadar yükseldiğini bildirmişlerdir (16).

Baş-boyun tümörlerinde reirradiyasyon eskiden toksisite nedeni ile tercih edilmeyen bir tedavi modalitesi idi. Gustave–Roussy Enstitüsünden yayınlanan de Crevoisier ve arkadaşlarının çalışmasında nüks baş-boyun tümörü tanısı bulunan 169 hastaya kurtarma amaçlı reirradiyasyon uygulanmıştır (22). Bu çalışmanın sonucunda %52

Tablo 1: Kurtarma amaçlı kemoterapi uygulanan hastalarda sağkalım süreleri ve yanıt oranları (21)

Yazarlar	N	KT protokolü	Yanıt oranı (%)	MS (ay)
Forastiere (17)	87	Sisp+ 5-FU	87	6.6
Forastiere (17)	86	Karbo+ 5-FU	86	5.0
Forastiere (17)	88	Metotreksat	10	5.6
Burtness (18)	57	Sisp+ Setük	35	9.2
Souliers (19)	115	Erlotinib	4	6.0
Bentzen (20)	32	Pakli+Kapest	42	8.0
Vermorke (16)	222	Platin+FU+Setük	36	10.1

FU: fluorourasil, MS: medyan sağkalım, N: hasta sayısı, Karbo: karboplatin, Kapest: kapestabin, KT: kemoterapi, Pakli: paklitaksel, Sisp: sisplatin, Setük: setüksimab

hastada servikal fibrozis, %35 hastada mukozal nekroz ve %41 hastada trismus saptanmıştır (22). Bu çalışmada konvansiyonel RT teknikleri kullanılmıştır. Son on beş yıldır RT teknolojisinde ilerlemelere paralel olarak artık 3-boyutlu konformal RT (3B-KRT), yoğunluk ayarlı RT (YART) ve stereotaktik vücut RT (SBRT) gibi yöntemlerde hem hedef hacimler azaltılmış, hem hedef hacme yüksel doz uygulama olanağı elde edilmiş hem de toksisite oranları anlamlı düzeylerde azalmıştır (21–24). Bu nedenle baş-boyun tümörlerinde seçilmiş hasta grubunda reirradiyasyon etkin ve kabul edilebilir toksisite ile uygulanması mümkün bir tedavi seçeneğidir (21–24). Son dönemdeki çalışmalarda da baş-boyun kanseri nedeni ile reirradiyasyon uygulanmış olan hastalarda sağ kalım sürelerinin arttığı görülmektedir (Tablo 2).

Hangi hastalar reirradiyasyon için uygundur?

Baş-boyun tümörlerinde reirradiyasyonun toksisitesi göz önüne alındığında tedaviden en fazla faydalanabilecek hastaların seçilmesi gerekmektedir. Ancak literatüre bakıldığında çalışmaların çoğunda kullanılan dozlar, teknikler ve tedavi yöntemleri farklıdır. Her merkez kendi hasta seçim kriterlerini belirlemekte ve bu protokoller birbiri ile tam olarak örtüşmemektedir. Çalışmaların çoğu retrospektif ve tek merkezlidir. Dolayısı ile hasta seçimi konusunda kesin kriterleri söyleyebilmek mümkün değildir. Ancak hasta seçiminde hasta ile ilgili ve hastalıkla ilgili

Tablo 2: Baş-boyun tümörü nedeni ile reirradiyasyon uygulanmış olan hastalarda süreleri ve yanıt oranları

Yazarlar	N	KT	Medyan doz (Gy)	Medyan takip (ay)	LK%	MS (ay)
deCrevoisier (22)	169	+/-	60	70	-	10
Haraf (25)	45	+	50	41	20	8.5
Spencer (9)	81	+	60	23	-	8.5
Langer (26)	105	+	60	24	-	12.1
Salama (27)	115	+	65	67	51	11
Lee (23)	105	+/-	59	35	42	15
Dawson (28)	60	+/-	60	60	29	13
Sulman (29)	78	+/-	60	25	64	28
Watkins (30)	39	+	60	25	31	19
Unger (31)	605	+/-	30	16	30	12
Cengiz (32)	46	+/-	30	38	83.8	11.9
Roh (33)	36	+/-	30	17.3	80	16.2

KT: kemoterapi, LK: lokal kontrol, MS: medyan sağkalım, N: hasta sayısı

bazı faktörler göz önüne alınmalıdır.

Hastaya bağlı özellikler arasında hastanın yaşı, performansı, bazal organ fonksiyonları, ko-morbid hastalıkları, toksisite ile baş etme gücü ve toksisiteyi kabul etme durumu önemlidir. Tedavinin toksisitesinin yüksek olması nedeni ile hastalar mutlaka detaylı olarak bilgilendirilmeli ve hastalardan imzalanmış aydınlatılmış onam formu alınmalıdır. Tanvetyanon ve arkadaşları nüks ya da ikinci primer tümörü olan 103 hastaya baş-boyun bölgesine yönelik reirradiyasyon uygulamışlardır (34). Hastaların 46'sına kurtarma cerrahisi de yapılmıştır. Bazalde %37 hastada kalıcı gastrostomi tüpü, fonksiyonel trakeostomi ve ciltte açık yaralar gibi organ disfonksiyonu bulunmaktadır. Tüm hastalara Charlson ko-morbidite analizi ya da erişkin ko-morbidite değerlendirme-27 (ACE-27) testi ile ko-morbid hastalık değerlendirmesi yapılmıştır. Medyan 24 ay takip sonrasında hastaliksız sağ kalım 12.1 ay ve genel sağ kalım 19.3 ay olarak bulunmuştur. Alt grup analizinde ise medyan genel sağ kalım organ disfonksiyonu olmayan hastalarda 59.6 ay, ko-morbid hastalığı olmayanlarda 44.2 ay; Charlson ko-morbidite analizinde ko-morbid hastalığı ile birlikte bazalde organ disfonksiyonu olan hastalarda 5.5 ay, ACE-27 ile ko-morbid hastalığı ile birlikte bazalde organ disfonksiyonu olan hastalarda ise 4.9 ay olarak bulunmuştur. Sonuçta yazarlar bazal organ disfonksiyonu ve ko-morbid hastalık varlığının önemli prognostik faktörler olduğunu bildirmişlerdir (34).

Hasta seçiminde dikkat edilmesi gereken bir diğer faktör ise tümöre ve bir önceki tedaviye bağlı özelliklerdir. İlk RT'den sonra geçen süre, postoperatif prognostik kriterler, tümörün yerleşim yeri ve yayılımı, tümörün yükü, nüks hastalığın evresi, ilk tedavide uygulanmış olan doz ve ilk tedavide kritik organların almış olduğu doz hasta seçimi konusunda önemli parametrelerdir. Önceki RT'den sonraki süre uzadıkça ciddi komplikasyon riski azalırken lokal kontrol şansı artmaktadır (9, 26, 34). Eğer RT'den sonraki ilk 6 ay içerisinde nüks hastalık gelişirse bu tümörün radyotezistan bir tümör olduğu, bu nedenle reirradiyasyon için uygun bir hasta olmadığı düşünülmektedir (9, 26). Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 96-10 çalışmasında nüks baş-boyun kanserli ya da ikinci primer tümörü olan 86 hastaya reirradiyasyon split course RT ile eşzamanlı 5-FU ve hidroksiüre uygulanmıştır (26). Çok değişkenli analizde hastalar ilk RT'den sonraki geçen süreye göre ≥ 3 yıl ile < 3 yıl olarak ayrılmışlardır. Sonuçta ilk

RT'den sonra ≥ 3 yıl geçen hastalarda genel sağ kalım %48 iken, < 3 yıl geçen hastalarda genel sağ kalım %35 olarak bulunmuştur. Ancak toksisite açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Çalışma detaylı olarak incelendiğinde bu sonucun kullanılan RT tekniğine bağlı olabileceği akla gelmektedir. Çünkü RTOG 96-10 çalışmasında standart karşılıklı paralel alanlardan, wedge ya da oblik alanlar kullanılarak ve gros tümör hacmine (GTV) geniş emniyet marjı verilerek konvansiyonel tekniklerle RT uygulanmıştır.

Baş-boyun kanseri nedeni ile reirradiyasyon uygulanan hastaların değerlendirildiği çalışmalar incelenecek olursa tümör yerleşimi ile sağ kalımın ilişkili olduğu göze çarpmaktadır. Nüks nazofarenks kanserinde uygun seçilmiş hastalarda reirradiyasyon ile lokal kontrol ve genel sağ kalım anlamlı olarak artmaktadır (23, 35, 36). Sonuçlar tümör büyüklüğü, yayılımı, RT tekniği ve dozu ile ilişkilidir (23, 35). Lee ve arkadaşlarının çalışmasında 105 hastaya baş-boyun bölgesine yönelik reirradiyasyon uygulanmış ve sonuçta nazofarenks yerleşimli tümörü olan hastalarda sağ kalımın diğer bölgelere oranla anlamlı olarak daha iyi olduğu bildirilmiştir (23). Bu çalışmada kullanılan RT teknikleri 3B-KRT ya da YART şeklindedir. Alt grup analizinde YART uygulanan hastalarda genel sağ kalımın 3B-KRT uygulanan hastalara göre anlamlı olarak daha iyi olduğu saptanmıştır (%52 vs %20).

Reirradiyasyon uygulanacak olan tümörün büyüklüğünün de prognostik önemi vardır. Gustave-Roussy Enstitüsünden yayınlanan de Crevoisier ve arkadaşlarının çalışmasında tümör yüzey alanı $< 125 \text{ cm}^3$ ve tümör hacmi $< 650 \text{ cm}^3$ olan hastalarda sağ kalım daha iyi bulunmuştur (22). Chen ve arkadaşlarının çalışmasında ise planlanan hedef hacim (PTV) ile sağ kalımın ilişkili olduğu, PTV $< 27 \text{ cm}^3$ olan hastalarda 2 yıllık lokal kontrolün %80'lere kadar yükseldiği bildirilmiştir (21).

Sonuçta baş-boyun kanseri tanısı ile reirradiyasyon uygulanabilecek hastalar şöyle özetlenebilir:

1. Kurtarma cerrahisi sonrasında cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu pozitifliği, lenf nodlarında ekstra kapsüller yayılım (ECE) olan hastalar gibi yüksek risk faktörleri bulunan hastalar
2. Medikal olarak küratif tedaviye uygun olan; ancak cerrahiye uygun olmayan hastalar

3. Medikal olarak küratif tedaviye uygun olmayan; ancak palyatif tedaviden fayda görebilecek olan hastalardır.

Primer reirradasyon

Nüks baş-boyun kanseri nedeni ile reirradasyon uygulanacak olan hastalarda daha önce küratif dozlarda RT uygulanmış olduğu halde nüks tümör gelişmesi radyorezistan bir tümör klonojeni ile karşı karşıya kaldığımızın önemli bir göstergesidir. Bu nedenle düşük doz RT'nin hastalığı kontrol altına almak için yeterli olmadığı akla gelmektedir. Radyorezistan tümörü daha radyosensitif hale getirmek için doz artışı yapılabilir ya da eş zamanlı radyosensitizörler uygulanabilir.

Baş-boyun tümörlerinde doz-cevap ilişkisini inceleyen Faz III çalışma bulunmamakla birlikte retrospektif serilerden elde edilen bilgiye göre doz artışının sonuçlar üzerine olumlu etkisi olduğu bilinmektedir. Datta ve arkadaşlarının çalışmasında nüks baş-boyun kanserli 124 hastaya reirradasyon uygulanmış ve hastalar almış oldukları toplam RT dozuna göre ≥ 40 Gy ile < 40 Gy olarak ikiye ayrılmıştır (37). Sonuçta ≥ 40 Gy RT uygulanan hastalarda tedaviye yanıt oranları ve genel sağ kalımın anlamlı olarak daha iyi olduğu vurgulanmıştır. Yine Salama ve arkadaşlarının çalışmasında ikinci primer tümör ya da nüks tümör nedeni ile baş-boyun bölgesine reirradasyon uygulanmış olan hastalarda ≥ 58 Gy ile < 58 Gy dozlar karşılaştırılmış ve hem lokal kontrol hem de genel sağ kalım açısından ≥ 58 Gy RT uygulanan hastaların anlamlı olarak daha avantajlı olduğu saptanmıştır (lokal kontrol %56'a %33; Genel sağ kalım %30'a %6) (27).

Brakiterapi (BRT) baş-boyun kanserlerinde reirradasyonda tek başına ya da eksternal RT (ERT) ile birlikte uygulanabilmektedir. BRT'ye uygun hastalar tümörün kafa tabanına invaze olmadığı yüzeysel yerleşimli tümörü olan oral kavite, orofarenks ya da nazofarenks yerleşimli tümörü olan hastalardır. Ancak lokal yinelemelerin 2/3'ü bu kriterleri sağlamamaktadır. BRT mutlaka deneyimli merkezlerde küçük veya yüzeysel tümörlerde uygulanmalıdır. Uygun koşullarda ve deneyimli merkezlerde uygulandığında 5 yıllık %50–70 lokal kontrol şansı elde edilebilmektedir (38–40).

Sonuç olarak eğer reirradasyon uygulamadaki amaç küratif bir tedavi ise standart fraksinizasyon şeması ile ≥ 60

Gy, eğer mümkün ise YART ya da görüntü kılavuzluğunda RT (GKRT) ile 60–70 Gy'dir.

Postoperatif reirradasyon

Nüks baş-boyun tümörü bulunan hastalardan uzak metastazi olmayan seçilmiş hasta grubunda kurtarma cerrahisi etkin bir tedavi seçeneğidir. Ancak lokal ileri evre tümörü olan hastalarda sonuçlar yüz güldürücü değildir (27, 41–46). Çünkü postoperatif risk kriterleri bulunan hastalarda adjuvan tedavi gereksinimi duyulmaktadır. Bu kriterler arasında; cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu varlığı, ECE, makroskopik hastalık, perinöral invazyon (PNI) ve lenfovasküler alan invazyonu (LVI) sayılabilir (45–47). Fransız GETTEC/GORTEC çalışmasında nüks baş-boyun kanseri tanısı olan 130 hastaya kurtarma amaçlı cerrahi uygulanmış ve ardından hastalar adjuvan tedavi kolu ve izlem kolu olmak üzere iki gruba randomize edilmiştir (48). Adjuvan tedavi grubundaki hastalara konvansiyonel ya da 3-BKRT teknikleri ile toplam 60 Gy RT ve eş zamanlı olarak 5-FU ve hidroksiüre uygulanmıştır. Adjuvan tedavi uygulanmış hastalarda lokal-bölgesel kontrol oranları anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($P < 0.001$). İki gruptaki hastalar toksisite açısından karşılaştırıldığında ilk 2 yıldaki gard 3–4 toksisite oranı adjuvan tedavi alan grupta %39, izlem kolunda ise %10 olarak bulunmuştur. Bu far istatistiksel anlamlı düzeyde değildir.

Postoperatif patoloji sonucuna göre yüksek risk kriterleri bulunan hastalara adjuvan tedavi önermek gerekmektedir. Ancak toplam RT dozu, fraksinizasyon şeması ve RT tekniği konusunda henüz bir kılavuz bulunmamaktadır. Yürüyen RTGO 04–21 çalışması ile bu sorulara cevap aranmaktadır.

Primer reirradasyon ile eş zamanlı kemoterapi kullanımı

Primer reirradasyonla birlikte eş zamanlı kemoterapi kullanımı konusunda prospektif faz III çalışma mevcut değildir. Bilinen faz II çalışmalarda daha çok 5-FU ve hidroksiüre kullanılmış ve seçilmiş hasta grubunda yüz güldürücü sonuçlar elde edilebilmiştir. Hasta seçiminde hastaya bağlı özelliklere, prognostik faktörlere, tümörün biyolojik özelliklerine, bir önceki kemoterapideki yanıt ve toksisiteye dikkat edilmelidir.

Baş-boyun kanseri nedeni ile reirradisyona ek olarak eş

zamanlı kemoterapi kullanımını inceleyen ilk prospektif çalışma RTOG 96-10 çalışmasıdır. Bu çalışmada ilk RT' sinden en az 6 ay sonra lokal nüksü ya da ikinci primer baş-boyun kanseri gelişen hastalara konvansiyonel tek-nikle split course 1.5 Gy/fr ve günde iki fraksiyon RT ile eş zamanlı 5-FU ve hidroksiüre uygulanmıştır (9). Medyan sağ kalım 8.2 aydır. Grad 3-4 mukozit oranı %19, grad 3-5 hematolojik toksisite oranı %41.7 olarak bulunmuş ve %7.6 hasta hematolojik toksisite nedeni ile kaybedilmiştir. Sonuçta yazarlar seçilmiş hasta grubunda kemo-reirrad-yasyonun etkin bir tedavi seçeneği olduğunu bildirmişler-dir (9).

Milano ve arkadaşlarının çalışmasında nüks baş-boyun tümörü bulunan 29 hastanın 14'üne kurtarma cerrahisi uygulamış ve ardından makroskopik tümörü olan has-talara medyan 72 Gy RT, makroskopik tümörü olmayan hastalara ise medyan 61 Gy RT ile birlikte gemsitabin, 5-FU ve paklitaksel uygulanmıştır (42). Medyan 19.1 ay takip sonrasında makroskopik tümörü olan hastalarda 5 yıllık lokal-bölgesel kontrol %26.3 ve genel sağ kalım %45.1 iken, makroskopik tümörü olmayan hastalarda ise lokal-bölgesel kontrol %50 ve genel sağ kalım %70 olarak bulunmuştur. On dört hastada geç dönem toksisite görül-müştür. Grad 4-5 toksisite 3 hastada, grad 2-3 toksisite 8 hastada ve grad 1 toksisite ise 3 hastada saptanmıştır. Bir diğer RTOG çalışmasında (RTOG 99-11) 105 hastaya split course RT ile eş zamanlı sisplatin ve paklitaksel uy-gulanmış ve ≥grad 4 toksisite %28 hastada gözlemlenmiş-tir (50). Bir ve 2 yıllık genel sağ kalım sırası ile %50.2 ve %25.9 olarak bulunmuştur. Sonuçta yazarlar her ne kadar ≥grad 4 toksisite görülse de splitcourse RT ile eş zamanlı sisplatin ve paklitaksel kombinasyonunun tek başına ke-moterapiye göre daha iyi sonuçlar verdiğini bildirmişler-dir.

Sonuç olarak faz II çalışmalardan elde edilen bilgilere göre kemo-reirrad-yasyon tek başına kemoterapi veya RT'ye göre daha iyi sonuçlar vermektedir. Ancak hangi kemo-terapi protokolünün seçileceği konusunda henüz net bir yorum yapmak mümkün değildir. Daha önce uygulanmış olan protokollerin tekrar uygulanmaması önerilmektedir. Sisplatin bazlı kemoterapi rejimleri etkin gibi görünmekle birlikte taksan bazlı kemoterapilerle sonuçlar daha iyidir.

Primer reirrad-yasyon ile eş zamanlı hedefe yönelik te-davi kullanımı

Baş-boyun tümörlerinde reirrad-yasyonda hedefe yönelik tedaviler yeni ajan kemoterapilerle birlikte ya da tek başı-na kullanılabilir. Temel amaç toksisiteyi azaltmak-tır (53, 58). Hedef yönelik tedavilerden en sık kullanılan ajan setüksimabtır (Tablo 3). Ancak çalışmaların çoğu faz I ve faz II'dir.

Heron ve arkadaşlarının çalışmasında 35 hastaya SBRT tek başına uygulanmış diğer 35 hastaya ise SBRT ile eş za-manlı olarak setüksimab uygulanmıştır (53). Medyan 24.8 ay takip sonrasında genel sağ kalım setüksimab uygulanan hastalarda 24.5 ay, tek başına SBRT uygulanan hastalarda ise 14.8 ay olarak bulunmuştur (P=0.03). Toksisite anali-zinde grad 3-4 toksisitelerde eş zamanlı setüksimab uygu-lanan hastalarda anlamlı artış saptanmamıştır. Hastalarda tedavi toksisitesinin nedeni ile tedaviye ara verme gözlem-lenmemiştir.

Zwicker ve arkadaşların nüks baş-boyun tümörü tanısı bulunan 10 hastaya 50.4 Gy reirrad-yasyon ile eş zamanlı setüksimab uygulamışlardır (54). Bir yıllık lokal-bölgesel kontrol ve genel sağ kalım sırası ile %61 ve %40 olarak bulunmuştur. Gözlemlenen toksisiteler arasında arteriyal kanama, fleb nekrozu ve servikal özefagus stenozu vardır. Ancak bu çalışmada hem RT dozu hem de hasta sayısı az-dır bu nedenle kesin bir sonuca varmak mümkün değildir.

Bortezomib bir proteozom inhibitörüdür. RT ve kemo-

Tablo 3: Baş-boyun tümörlerinde reirrad-yasyon ile birlikte hedefe yönelik tedavilerin kullanımı

Ajan	KT	reRT doz/şema	N	1 yıl GS	Yorum
Erlotinib (51)	-	70.4 Gy 2.2Gy/fr	14	%55	Faz II+
Erlotinib (52)	-	61,6 Gy 2.2 Gy/fr	14	%58	Faz II+
Setüksimab (53)	-	20-44 SBRT	35	%66	-
Setüksimab (54)	-	66 Gy 1.8-2.2 Gy/fr	10	%40	-
Setuksimab (55)	-	50.4 Gy1.8 Gy/fr	7	-	2TY
Bevacizumab (56)	FU+H	50.4-70 Gy splitcourse	43	%49	10mg/kg
Tirapazamin (57)	Sisp	72 Gy1.8Gy/frakselere	25	%56	Faz I
Bortezomib (58)	-	50-70 Gy1.8-2 Gy/fr	9	-	Faz I

Fr: fraksiyon, FU: fluorourasil, GS: Genel sağ kalım, H: hidroksiüre, N: Hasta sayısı, KT: kemoterapi, RT: radyoterapi, Sisp: sisplatin, TY: tam yanıt.

terapiye bağlı nükleer faktör kappa-B aktivasyonunu engelleyerek radyosensitizör görevi yapar. Van Waesve arkadaşlarının çalışmasında nüks baş-boyun tümörü bulunan hastalara 50-70 Gy reirradiasyon ile eş zamanlı haftada iki kez 0.6 mg/m² ve 0.9 mg/m² dozlarda Bortezomib kullanımının etkinliği araştırılmıştır (58). Bu faz I çalışmanın sonuçlarına göre RT ile eş zamanlı Bortezomib kullanımının ciddi hiponatremi ve hipotansiyon yan etkisi olduğu saptanmıştır (58). Bu iki yan etkinin ana doz kısıtlayıcı faktörler olduğu ve Bortezomib'in klinikte kullanımı konusunda yeni araştırmalara gereksinim duyulduğu bildirilmiştir.

Toksosite

Chen ve arkadaşları baş-boyun kanseri nedeni ile reirradiasyon uygulanan hastaları mevcut prognostik faktörlerine göre düşük, orta ve yüksek riskli hastalar olmak üzere üç gruba ayırmışlardır (Tablo 4) (21). Bu tanıma göre ilk RT'den sonra 3 yıldan daha fazla süre geçen, Karnofsky Performans Skalasına (KPS) göre performansı 90-100 olan, gastrostomi tüp bağımlılığı olmayan, tümör hacmi <30 cm³ ve ilk RT dozu < 50 Gy olan hastalar düşük risk grubundadır. İlk RT'den sonra 1 yıldan daha az süre geçmiş olan, KPS <70, tümör hacmi >60 cm³ olan, tamamen gastrostomi tüpüne bağımlı ve ilk RT dozu >60 Gy olan hastalar yüksek risk grubundadır. Bunların dışındakiler ise orta risk grubundadır (21).

Baş-boyun tümörlerinde reirradiasyonda belirlenmiş olan normal doku tolerans dozları mevcut değildir. Bu konuda klinik çalışmaların yetersiz olması nedeni ile veriler prelinik çalışmalardan sağlanmıştır. Buna göre kümülatif biyolojik eşdeğer doz (BED) 130 Gy ve altında olduğu durumlarda tedavi uygundur. Ancak bu bölgede en çok doz kısıtlayıcı organ olan spinal kordun da reirradiasyonda tolerans dozu tam olarak tanımlanmamıştır. Spinal kord

Tablo 4: Baş-boyun tümörü nedeni ile reirradiasyon uygulanan hastalarda risk grupları (21)

Değişken	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk
İlk RT zamanı (yıl)	>3	1-3	<1
KPS	90-100	70-80	<70
Tümör hacmi	<30 cm ³	30-60 cm ³	>60 cm ³
GT bağımlılığı	Yok	Biraz	Tamamen
İlk RT dozu (Gy)	<50	50-60	>60

GT: gastrostomi tüp, KPS: karnofsky performans skalası, RT: radyoterapi

dozu için önerilen <50 Gy'dir. Bu hastalarda ilk RT dozu 2 Gy/fr ile toplam 46 Gy ise 1-2 yıl sonra tolerans dozun %50'si olan 23-24 Gy'in yine 2 Gy/fr'dan uygulanabileceği düşünülmektedir (59).

Baş-boyun tümörlerinde reirradiasyonda fatal kanama ile seyreden karotis arter rüptürü için de bir doz tanımı bulunmamaktadır. Karotis arter rüptürü ile ilgili 2012 yılında iki önemli çalışma yayınlanmıştır. McDonald ve arkadaşlarının çalışmasında 27 makaleden 1554 hastalık bir meta-analiz oluşturulmuş ve toplamda karotis arter rüptürü %2.6 hastada gözlemlenmiştir (60). Bu çalışma akselere hiperfraksiyone RT uygulanan hastalarda rüptür riskinin en fazla olduğu bildirilmiştir (60). Cengiz ve arkadaşlarının çalışmasında ise 46 nüks baş-boyun tümörlü hastaya reirradiasyon SBRT ile uygulanmış ve sonuçta rüptür riskini belirleyen ana unsurun tümör ile karotis arterin komşuluğu olduğu saptanmıştır (32). Eğer tümör

Tablo 5: Baş-boyun tümörlerinde reirradiasyonda hedef hacim tanımları

Yazar	Medyan Doz (Gy)	Hacim tanımı
3-boyutlu konformal radyoterapi		
Milano (42)	61	PTV=GTV+1 cm
Popovtzer (61)	64	PTV=GTV+5 mm
Ozyigit (62)	60	PTV=GTV+5 mm
Rusthoven (52)	61.6	CTV=GTV+1-2 cm PTV=CTV+5 mm
Yoğunluk ayarlı radyoterapi		
Lee (21)	59.4	PTV=GTV/CTV+1-2 cm
Sulman (29)	60	CTV=GTV+1-2 cm; PTV=CTV+3-5 mm
Popovtzer (61)	68	GTV=CTV; PTV=GTV+5 mm
Chen (64)	66	CTV=GTV+1-5 mm; PTV: CTV+3 mm
Langendijk (63)	60	CTV=GTV+5 mm; PTV=CTV+5 mm
Watkins (30)	60	GTV=CTV; PTV=GTV+5 mm
Stereotaktik vücut radyoterapisi		
Roh (33)	30	PTV=GTV+2-3 mm
Cengiz (32)	30	GTV=CTV=PTV
Unger (31)	36	CTV=GTV+2-10 mm PTV=CTV
Ozyigit (62)	30	GTV=CTV=PTV

CTV: klinik tümör hacmi, GTV: gros tümör hacmi, PTV: planlanan hedef hacmi

karotis arteri 180°den daha fazla sarıyor ya da karotis artere invaze ise rüptür riski daha yüksektir.

Tedaviye bağlı toksisiteyi azaltmak için geç yan etkilerde ana belirleyici olan unsurlara dikkat edilebilir. Geç yan etkileri belirleyen en önemli faktörler: hedef hacim, re-irradiasyonun dozu ve fraksiyon dozudur. Hedef hacim konusunda literatürdeki çalışmaları inceleyecek olursak 3-BKRT' de PTV'yi oluşturmak için GTV'ye verilen emniyet sınırı 5–25 mm arasında değişmektedir (42, 52, 61, 62). YART serilerinde bu değer yine 5-25mm arasındadır (21, 29, 30, 61, 63, 64). SBRT serilerinde ise GTV'nin PTV'ye eşit olduğu çalışmalar vardır (31–33, 62) (Tablo 5). Yani SBRT hedef hacmi küçültme olanağı sağlamaktadır. Baş-boyun tümörlerinde reirradiasyonda elektif nodal alanın hedef hacime katılması önerilmemektedir. Çünkü lokal nükslerin %96'sı yine GTV içerisinde olmaktadır (61).

Hedef hacimdeki azalmalara paralel olarak yine SBRT serilerinde toksisitede de azalma olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Tablo 6). Rwigema ve arkadaşlarının çalışmasında SBRT ile eş zamanlı setüksimab uygulanmış olan hastalarda geç dönem toksisitenin %3.1'e kadar azaldığı ve hiçbir hastada toksisite nedeni ile tedaviye ara verilmediği bildirilmiştir (65). Unger ve arkadaşlarının çalışmasında ise SBRT'nin kurtarma amaçlı kullanıldığı 65 hastanın 11'ine eş zamanlı setüksimab, 8'ine ise eş zamanlı karboplatin uygulanmış ve geç dönem toksisite oranı %11 olarak bulunmuştur (31). Ozyigit ve arkadaşlarının çalışmasında 51 lokal nüksü olan nazofarenks kanseri tanılı hastaya reirradiasyon 3-BKRT ya da SBRT ile uygulanmış ve hastalar toksisite ve lokal kontrol açısından karşılaştırılmıştır (62). Sonuçta iki grup arasında lokal kontrol açısından anlamlı bir fark saptanmamış; ancak \geq grad 3 toksisite SBRT grubunda anlamlı olarak daha az bulunmuştur (%21'e %48).

Tüm bu çalışmaların sonucunda SBRT'nin, yüksek fraksiyon dozu ve toplam doz sağlayarak radyorezistansla mücadele etmemize yardımcı olduğu görülmektedir. Hedef hacim etrafında hızlı doz düşmesi, tedavi hacminin küçüklüğü, tedavi süresi kısa olması diğer avantajlarıdır. Tedavi süresinin kısalığı hasta uyumunu arttırmaktadır. SBRT, stereotaktik radyo cerrahinin (SRS) mekanik doğruluk avantajı ile fraksiyone tedavinin radyobiyolojik avantajını birlikte sunmaktadır.

Tablo 6: Baş-boyun tümörlerinde reirradiasyonda geç dönem toksisite oranları

Yazar	N	Medyan doz (Gy)	LBK (%)	GS (%)	Geç toks (%)
Yoğunluk ayarlı radyoterapi					
Lee (21)	105	59.4	52	56	11
Sulman (29)	78	60	64	75	20
Chen (64)	21	66	65	65	57
Zwicker (54)	10	50.4	61	63	20
Popovzter (61)	66	64	62	40	43.9
Stereotaktik vücut radyoterapisi					
Unger (31)	65	30	30	12	11
Roh (33)	36	30	61	16.2	8.3
Cengiz (32)	46	30	83.8	11.93	13.3
Ozyigit (62)	24	30	82		21
Rwigema (65)	96	35	69	15	3.1

GS: genel sağ kalım, LBK: lokal-bölgesel kontrol

Sonuçlar

Tüm bu literatür bilgilerinin ışığında baş-boyun tümörlerinde reirradiasyon ile ilgili olarak şu sonuçlara varabiliriz:

- Toksikite riskinin yüksek olması nedeni ile hasta seçimi dikkatli yapılmalıdır.
- Hasta seçiminde ilk RT dozu, nükse kadar geçen zaman, tümörün yayılımı ve yerleşim yeri ve ko-morbid hastalıklar göz önünde tutulmalıdır.
- Hedef hacimlerin küçültülmesine olanak sağladığı ve lokal-bölgesel kontrol/genel sağ kalım sonuçlarının iyi olduğu için SBRT, YART tercih edilebilir.
- Postoperatif riskli patolojik özellikleri olan seçilmiş postoperatif reirradiasyon önerilmelidir.
- Yüksek risk kriterleri yok ise re-irradiasyon uygulanması önerilmez.
- Rezeksiyon için uygun olmayan hastalara eş zamanlı kemoterapi önerilmektedir.
- Mümkünse re-irradiasyon öncesi komplet cerrahi rezeksiyon / debulking yapılmalıdır.
- Standart eş zamanlı kemoterapi rejimi henüz belirlenmemiştir.

- Semptomatik hastalığı olup küratif tedavinin uygun olmadığı hastalara palyatif reirradiasyon önerilebilir.

Kaynaklar

1. Bourhis J, Le Maitre A, Baujat B, et al. Individual patients' data meta-analyses in head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2007;19:188.
2. 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.
3. Bernier J, Dommene 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.
4. 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.
5. 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.
6. Hall SF, Groome PA, Irish J, O'Sullivan B. The natural history of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Laryngoscope* 2008;118:1362.
7. Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, Harvey J. Metaanalysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:105-112.
8. Nishijima W, Takooda S, Tokita N, Takayama S, Sakura M. Analyses of distant metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck and lesions above the clavicle at autopsy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:65-8.
9. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2008;30:281-8.
10. Sciubba JJ. End of life considerations in the head and neck cancer patient. *Oral Oncol* 2009;45:431-4.
11. Kao J, Garofalo MC, Milano MT, et al. Reirradiation of recurrent and second primary head and neck malignancies: a comprehensive review. *Cancer Treat Rev* 2003;29:21.
12. Chmura SJ, Milano MT, Haraf DJ. Reirradiation of recurrent head and neck cancers with curative intent. *Semin Oncol* 2004;31:816.
13. McDonald MW, Lawson J, Garg MK, et al. ACR appropriateness criteria retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation expert panel on radiation oncology-head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1292.
14. Goodwin WJ Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope* 2000;110:1-18.
15. 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.
16. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27.
17. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1245-51.
18. Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:8646-54.
19. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, et al. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 2004;22:77-85.
20. Bentzen JD, Hansen HS. Phase II analysis of paclitaxel and capecitabine in the treatment of recurrent or disseminated squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Head Neck* 2007;29:47-51.
21. Chen A, Phillips TL, Lee NY. Practical Considerations in the Re-irradiation of Recurrent and Second Primary Head and Neck Cancer: Who, Why, How and How much. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1211-19.
22. de Crevoisier R, Bourhis J, Dommene C, et al. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3556-62.
23. Lee NY, de Arruda FF, Puri DR, et al. A comparison of intensity-modulated radiation therapy and concomitant boost radiotherapy in the setting of concurrent chemotherapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:966-74.
24. Salama JK, Vokes EE. Concurrent chemotherapy and re-irradiation for locoregionally recurrent head and neck cancer. *Semin Oncol* 2008;35:251-4.
25. Haraf DJ, Weischselbaum RR, Vokes EE. Re-irradiation with concomitant chemotherapy of unresectable recurrent head and neck cancer: A potentially curable disease. *Ann Oncol* 1996;7:913-8.
26. Langer CJ, Harris J, Horwitz EM, et al. Phase II study of lowdose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: Results of the Radiation Therapy Oncology Group protocol 9911. *J Clin Oncol* 2007;25:4800-5.
27. Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, et al. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:382-91.

28. Dawson LA, Myers LL, Bradford CR, et al. Conformal re-irradiation of recurrence and new primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:377-85.
29. Sulman EP, Schwartz DL, Le TT, et al. IMRT reirradiation of head and neck cancer- disease control and morbidity outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:399-409.
30. Watkins JM, Shirai KS, Wahlquist AE, et al. Toxicity and survival outcomes of hyperfractionated split-course reirradiation and daily concurrent chemotherapy in locoregionally recurrent, previously irradiated head and neck cancers. *Head Neck* 2009;31:493-502.
31. Unger KR, Lominska CE, Deeken JF, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for reirradiation of head-and-neckcancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1411-9.
32. Cengiz M, Özyiğit G, Yazici G, et al. Salvage reirradiation with stereotactic body radiotherapy for locally recurrent head-and-neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:104-9.
33. Roh KW, Jang JS, Kim MS, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy as reirradiation for locally recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1348-55.
34. Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J, et al. Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1983-91.
35. Koutcher L, Lee N, Zelefsky M, et al. Reirradiation of locally recurrent nasopharyngeal cancer with external beam radiotherapy with or without brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:130-7.
36. Yu KH, Leung SF, Tung SY, et al. Survival outcome of patients with nasopharyngeal carcinoma with first local failure: A study by the Hong Kong nasopharyngeal carcinoma study group. *Head Neck* 2005;27:397-405.
37. Datta NR, Nagar YS, Singh S, Naryan L. Loco-regional failures in head and neck cancer: can they be effectively salvaged by nonsurgical therapeutic modalities? *Int J Clin Oncol* 2003;8:31-9.
38. Puthawala A, Nisar Syed AM, Gamie S, et al. Interstitial lowdose-rate brachytherapy as a salvage treatment for recurrent head-and-neck cancers: Long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:354-62.
39. Kupferman ME, Morrison WH, Santillan AA, et al. The role of interstitial brachytherapy with salvage surgery for the management of recurrent head and neck cancers. *Cancer* 2007;109:2052.
40. Cornes PG, Cox HJ, Rhys-Evans PR, et al. Salvage treatment for inoperable neck nodes in head and neck cancer using combined iridium-192 brachytherapy and surgical reconstruction. *Br J Surg* 1996;83:1620.
41. McLaughlin MP, Parsons JT, Fein DA, et al. Salvage surgery after radiotherapy failure in T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Head Neck* 1996;18:229-35.
42. Milano MT, Vokes EE, Salama JK, et al. Twice-daily reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck cancer with gemcitabine, paclitaxel, and 5-fluorouracil chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1096.
43. Biagioli MC, Harvey M, Roman E, et al. Intensity-modulated radiotherapy with concurrent chemotherapy for previously irradiated, recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1067.
44. Villafior VM, Haraf D, Salama JK, et al. Phase II trial of pemetrexed-based induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in previously irradiated patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2011;22:2501.
45. Ganly I, Patel S, Matsuo J, et al. Postoperative complications of salvage total laryngectomy. *Cancer* 2005;103:2073-81.
46. Agra IM, Carvalho AL, Ulbrich FS, et al. Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer. *Head Neck* 2006;28:107-13.
47. Agra IM, Carvalho AL, Pinto CA, et al. Biological markers and prognosis in recurrent oral cancer after salvage surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:743-9.
48. Kasperts N, Slotman BJ, Leemans CR, de Bree R, Doornaert P, Langendijk JA. Results of postoperative reirradiation for recurrent or second primary head and neck carcinoma. *Cancer* 2006;106:1536-47.
49. Janot F, De Raucourt D, Benhamou E, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5518-23.
50. Langer CJ, Harris J, Horwitz EM, et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. *J Clin Oncol* 2007;25:4800.
51. Kao J, Genden EM, Chen CT, et al. Phase I trial of concurrent erlotinib, celecoxib, and reirradiation for recurrent head and neck cancer. *Cancer* 2011;117:3173-81.
52. Rusthoven KE, Feigenberg SJ, Raben D, et al. Initial results of a phase I dose-escalation trial of concurrent and maintenance erlotinib and reirradiation for recurrent and new primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1020-5.
53. Heron DE, Rwigema JC, Gibson MK, et al. Concurrent cetuximab with stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: A single institution matched case-control study. *Am J Clin Oncol* 2011;34:165-72.
54. Zwicker F, Roeder F, Thieke C, et al. IMRT reirradiation with concurrent cetuximab immunotherapy in recurrent head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 2011;187:32-8.
55. Balermipas P, Hambek M, Seitz O, et al. Combined cetuximab and reirradiation for locoregional recurrent and inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Strahlenther Onkol* 2009;185:775-81.
56. Seiwert TY, Haraf DJ, Cohen EE, et al. Phase I study of bevacizumab added to fluorouracil- and hydroxyurea-based concomitant chemoradiotherapy for poor-prognosis head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1732-41.
57. Cohen EE, Rosine D, Haraf DJ, et al. Phase I trial of tirapazamine,

- cisplatin, and concurrent accelerated boost reirradiation in patients with recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:678-84.
58. Van Waes C, Chang AA, Lebowitz PF, et al. Inhibition of nuclear factor-kappa B and target genes during combined therapy with proteasome inhibitor bortezomib and reirradiation in patients with recurrent head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1400-12.
59. Neider C, Langendijk JA. Normal tissue tolerance to reirradiation. In: Neider C and Langendijk JA ed, *Re-irradiation: New Frontiers*. Berlin Heidelberg Springer-Verlag 2011;4-7.
60. McDonald MW, Moore MG, Johnstone PA. Risk of Carotid Blowout after reirradiation of the head and neck: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1083-9.
61. Popovtzer A, Gluck I, Chepeha DB, et al. The pattern of failure after reirradiation of recurrence squamous cell head and neck cancer: Implications for defining the targets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1342-7.
62. Ozyigit G, Cengiz M, Yazici G, et al. A retrospective comparison of robotic stereotactic body radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for the reirradiation of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:263-8.
63. Langendijk JA, Kasperts N, Leemans CR, et al. A phase II study of primary reirradiation in squamous cell carcinoma of head and neck. *Radiother Oncol* 2006;78:306-12.
64. Chen AM, Farwell DG, Luu Q, et al. Prospective trial of high dose reirradiation using daily image guidance with intensity modulated radiotherapy for recurrent and second primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:669-76.
65. Rwigyema JC, Heron DE, Ferris RL, et al. The impact of tumor-volume and radiotherapy-dose in previously-irradiated recurrent-squamous cell-carcinoma of the head-and-neck treated with SBRT. *AJCO* 2011;34:372-9.