

# Tonsil T4 Skuamöz Hücreli Karsinomu Nedeniyle Tedavi Gören Hastalarda Tedavi Sonuçları

*Outcomes of Patients After Treatment for T4 Squamous Cell Carcinoma of the Tonsil*

Ela Cömert<sup>1</sup>, Ümit Tunçel<sup>2</sup>, Caner Kılıç<sup>3</sup>, Buğra Cengiz<sup>1</sup>, Yıldız Güney<sup>4</sup>, Bektaş Kaya<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği  
<sup>2</sup> KBB Uzmanı, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği  
<sup>3</sup> Ordu Üniversitesi KBB Anabilim Dalı  
<sup>4</sup> Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği  
<sup>5</sup> Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği

**Amaç:** Çalışmanın amacı cerrahi ile beraber radyoterapi ve kemoterapi veya primer radyoterapi ile beraber kemoterapi gören T4 tonsil karsinomlu olgularda tedavi sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** T4a evreli, tonsil karsinomu nedeniyle küratif tedavi gören 21 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 9'una cerrahi ve adjuvan radyoterapi ve kemoterapi uygulandı, 12'si primer radyoterapi ile kombine kemoterapi gördü.

**Bulgular:** Cerrahi sonrasında postoperatif radyoterapi ve kemoterapi gören ve primer radyoterapi ile kombine kemoterapi gören hastaların lokoregional rekürrens oranları sırası ile %77 ve %75 olarak saptandı. Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak cerrahi uygulanan hastaların hastalık spesifik 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları sırası ile %73 ve %45 olarak hesaplandı. Primer radyoterapi ve kemoterapi gören hastaların 2 ve 3 yıllık hastalık spesifik sağkalım oranları ise %67 ve %42 olarak saptandı.

**Sonuç:** İleri evre orofarenks tümörlerinde radikal cerrahi ve cerrahi sonrası radyoterapi ve kemoterapi tedavisinin yerini yavaş yavaş primer radyoterapi ile kombine kemoterapi tedavisi almaktadır. Bulgularımız T4 evreli tonsil tümörlerinde kliniğimizin mevcut yaklaşımı olan radikal cerrahi tedavinin yerini primer radyoterapi ile kombine kemoterapinin alabileceği fikrini ortaya koymuştur.

**Anahtar Sözcükler:** *Total larenjektomi, trakeoözefageal fistül, ses rehabilitasyonu*

**Aim:** The aim of this study was to compare the treatment results of patients with T4 staged tonsillar carcinoma who underwent either surgery combined with radiotherapy and chemotherapy or primary radiotherapy combined with chemotherapy.

**Material:** Twenty-one patients included in the study who treated for T4a tonsillar carcinoma in curative intend. Nine of these patients underwent surgery and adjuvant radiotherapy and chemotherapy and 12 of these patients received primary radiotherapy combined with chemotherapy.

**Results:** The locoregional recurrence rates of patients who underwent surgery and who received primary radiotherapy were 77% and 75% respectively. By using Kaplan-Meier survival analysis, 2 and 3 years disease-specific survival rates of patients who underwent surgery were 73% and 45% respectively. Two and 3 years disease-specific survival rates of patients who received primary radiotherapy combined with chemotherapy were 67% and 42% respectively.

**Conclusion:** Radical surgery with postoperative radiotherapy and chemotherapy has been slowly replaced by primary radiotherapy with concurrent chemotherapy for advanced oropharyngeal carcinoma. Our results confirm that our clinical approach should also change towards primary radiotherapy and chemotherapy instead of radical surgery.

**Key Words:** *Total Laryngectomy, Tracheoesophageal Puncture, Voice Rehabilitation*

İleri evre tonsil karsinomlarında tedavi, yüksek rekürrens riski nedeniyle zordur. Cerrahi sırasında sağlam cerrahi sınır elde edebilmek amacıyla geniş rezeksiyon yapılması konuşma ve yutma fonksiyonlarında kalıcı bozulmalara neden olabilir. Bu

fonksiyonların korunması amacıyla tüm evrelerdeki tonsil karsinomlarında primer kemoradyoterapi önerilmektedir (1, 2). Fakat özellikle ileri evre oral kavite ve orofarenks tümörlerinde cerrahi ile kombine uygulanacak olan radyoterapi (RT) tedavisinin

Başvuru tarihi: 27.09.2012 • Kabul tarihi: 12.09.2013

İletişim

Op. Dr. Ela Cömert  
Tel: 0312 336 09 09-5502  
E-posta: elacomert@yahoo.com  
Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi 12. Cadde 5.  
Kat KBB servisi Demetevler Ankara

hastaliksız sağkalımı uzattığı savunulmaktadır (3, 4). Bu kombine tedavinin morbidite ve mortalite riski yüksektir. Hem cerrahi sonrası alınan fonksiyonel yapılar ve oluşan defekt, hem de RT sonrası oluşan fibrozis solunum ve yutma fonksiyonları üzerine kalıcı disfonksiyona neden olabilir (5).

Bu çalışmanın amacı T4 tonsil karsinomlu olgularda uygulanan radikal cerrahi ile kombine RT ve kemoterapi (KT) tedavisinin primer RT ve KT tedavisi ile karşılaştırılmasıdır.

## Hastalar ve Yöntem

Aralık 2005 ile Eylül 2011 tarihleri arasında küratif amaçlı tedavi uygulanan 21 T4a tonsil yassı hücreli karsinom olgusu çalışmaya dahil edildi. Küratif amaçlı tedavi uygulanamayan ve lateral pterigoid kas, kafa tabanı ve internal karotid arter tutulumu nedeniyle T4b olarak evrelenen hastalar çalışmaya alınmadı. Tanı anında metastaz şüphesi bulunan, senkron ikinci primer tümörü olan, geçmişte başka bir tümör tanısı olan veya tedaviyi tamamlayamayan hastalar çalışmaya alınmadı.

Tanı aşamasında hastalara klinik muayene, endoskopik muayene, patolojik inceleme ve yüksek rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (BT) tetkiki yapıldı. Cerrahi uygulanan hastalar patolojik, cerrahi uygulanmayan hastalar ise radyolojik olarak evrelendi. Evrelemede 2002 TNM evrelemesi kullanıldı (6).

Yirmi bir hastanın dokuzuna cerrahi sonrası adjuvan RT ile kombine KT, 12'sine primer RT ile kombine KT uygulandı. Cerrahi uygulanan hastalarda boyun diseksiyonu insizyonu alt dudak

orta hattan ikiye ayrılacak şekilde uzatılarak ve segmenter mandibulektomi yapılarak transservikal yolla tonsiller bölgeye müdahale edildi. Primer tümör eksizyonu sırasında tonsil, tonsiller plikalar, komşu yumuşak damak kesimi, komşu superior konstrüktör kas, lateral bukkofarengial fasiya ve pterigoid kaslar alındı. İnternal karotid arter ile lateral bukkofarengial fasiya arasında kalan dokular eksize edilerek lateral cerrahi sınır olarak kabul edildi. Oluşan defekt pektoralis major miyokutan fleb ile rekonstrükte edildi.

Klinik veya radyolojik olarak boyun metastazı şüphesi olan cerrahi uygulanan hastalara modifiye radikal boyun diseksiyonu yapıldı. Karşı boyunda klinik veya radyolojik metastaz şüphesi varlığında bilateral boyun diseksiyonu uygulandı. Aksi durumda karşı boyuna postoperatif RT verildi.

Tüm hastalara operasyon sonrası cerrahi sınırdaki tümör mevcudiyeti, birden çok lenf noduna yayılım veya ekstrakapsüler yayılım nedenleri ile primer sahaya ve bilateral boyuna RT ve kombine KT uygulandı. Fakat bu tedaviye postoperatif iyileşme döneminin uzun olması nedeniyle tüm hastalarda postoperatif 6. haftadan sonra başlanabildi. RT tedavisi primer sahaya 60-66 Gy toplam dozda ve tümörsüz sahalara ve boyuna 50 Gy toplam dozda uygulandı. Tedavi 2 Gy fraksiyonlarda, haftada 5 fraksiyon olarak verildi.

Cerrahi dışı tedavi gören hastalara küratif RT primer saha ve bilateral boyuna ortalama 70 Gy dozda 2 Gy fraksiyonlarda haftada 5 fraksiyon olarak, toplam 35 fraksiyon olarak verildi. Tüm

hastalara RT beraberinde KT de verildi. Sisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> 1., 4., 7. haftalarda) en sık kullanılan ajandı. Her iki gruptaki hastalara nüks durumunda cerrahi tedavi önerilmedi.

Tedavi sonrası kontroller ilk yıl iki ay, ikinci ve üçüncü yıl üç ay ara ile yapıldı. Ortalama ve hastalık spesifik sağkalım analizleri Kaplan-Meier sağkalım analizi ile yapıldı. Çalışma hastanemiz Eğitim Planlama Komisyonu onayı sonrası düzenlendi.

## Bulgular

Tüm hastalar için ortalama yaş 56 (52-70), erkek/kadın oranı 16/5 idi. Yirmibir hastanın dokuzuna cerrahi uygulandı. Sekiz hastaya ipsilateral, bir hastaya bilateral modifiye radikal boyun diseksiyonu yapıldı. Tüm hastaların en az bir lenf nodunda patolojik tutulum saptandı. İki hastada ekstrakapsüler yayılım saptandı. Hastaların N evreleri ve tedavi sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Cerrahi sonrasında hastaların hastanede ortalama kalış süresi 46 gün (34-72) idi. Tüm hastalara cerrahi sırasında trakeotomi açıldı ve nazogastrik sonda takıldı. Trakeotomi kanülünün ortalama kalış süresi 24 gün (18-34 gün), nazogastrik sonda kalış süresi 28 gün (21-40 gün) idi. Beş hasta normal diyetle dönebildi, dört hasta sıvı yumuşak diyet alabilir duruma geldi. Altı hastada cerrahi sonrası boyuna tükürük kaçağı gözlemlendi. Tüm bu hastalarda fistül, pansuman ile ve ikinci cerrahi girişime gerek kalmadan düzeldi. Hiçbir hasta cerrahi sırasında veya postoperatif cerrahi komplikasyon nedeniyle kaybedilmedi.

**Tablo 1:** Hastaların tedavi sonuçları ve N evreleri

	Cerrahi+ KT* (n=9)	Primer RT**+ Kombine KT (n=12)
Nüks	7 (%77)	9 (%75)
Lokal	2	-
Regional	3	-
Lokal+regional	2	9
N evresi		
N1	4	3
N2a	2	4
N2b	2	3
N2c	1	1
N3	-	1
Sağkalım		
2-3 yıllık hastalısız sağkalım	%45-%33	%50-%25
2-3 yıllık hastalık spesifik sağkalım	%73-%45	%67-%42

KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi

**Şekil 1:** Cerrahi sonrası ipsilateral boyunda nüks**Şekil 2:** Cerrahi sonrası tonsil lojunda nüks

Tüm hastalar cerrahi sınırdaki tümör mevcudiyeti, birden fazla lenf nodunda metastaz mevcudiyeti veya ekstrakapsüler yayılım nedenleri ile adjuvan RT ve konkomitan KT tedavisi gördü. Bu tedavinin başlama süresi 47-72 gün olup ortalama 57 gün idi. Ortalama takip süresi 18 ay (12-38 ay) idi. Yedi hastada (%77) nüks gelişti. En

sık lokal rekürrens görülen yerler ipsilateral (cerrahi uygulanan tarafta) üst servikal bölge (3 hasta) ve tonsil loju (2 hasta) idi (Şekil 1-2). İki hastada her iki bölgede de nüks gelişti. Rekürrens görülme süresi ortalama 12,7 ay (8-25 ay) idi. Bu grup için Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplanan 2 ve 3 yıllık hastalısız

yaşam yüzdeleri %45 ve %33 olarak saptandı. Yine aynı grup hastaların hastalık spesifik 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları ise %73 ve %45 olarak saptandı (Tablo 1).

Primer RT ve KT tedavisi 12 hastaya uygulandı. Bu hastaların sekizi RT ve üç kür KT tedavisini tamamlayabildi. İki hastaya tam doz RT verilmesine karşın sistemik nedenlerle üçüncü kür KT verilemedi. İki hastada ise RT tedavisine 5-8 gün arasında ara verilmek zorunda kaldı ve üçüncü kür KT verilemedi. En sık görülen komplikasyon olan mukozit gelişimi dokuz hastada gastrotomi açılmasına neden oldu. Ortalama gastrotomi kalış süresi 62 gün (28-112 gün) idi. Tedavi sonrası hastaların ikisi normal gıda, 10'u sıvı yumuşak gıda alabilir duruma geldi. Ortalama takip süresi 15 ay (11-42 ay) idi. Dokuz hastada (%75) lokoregional nüks gelişti. Rekürrens görülme süresi ortalama 21 ay (10-26 ay) idi. Hastaların ortalama hastanede kalış süresi 58 gündü (52-64 gün).

Primer RT ve KT gören hastaların dokuzunda (%75) tonsil lojunda ve ipsilateral boyunda nüks saptandı. Bu grup hasta için Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplanan 2 ve 3 yıllık hastalısız yaşam yüzdeleri %50 ve %25 olup 2 ve 3 yıllık hastalık spesifik sağkalım oranları %67 ve %42 olarak saptandı (Tablo 1).

## Tartışma

Lokal ileri evre tonsil tümörlerinde cerrahi sonrası RT tedavisi önerilmektedir (7-10). KT ile kombine veya tek başına RT ise cerrahi kabul etmeyen veya medikal nedenlerle cerrahi uygulanamayan hastalar için önerilmektedir. Cerrahi sonrasında RT uygulanan hastalarda 5 yıllık hastalık spesifik sağkalım oranı

%75 iken primer RT gören grupta bu oran %56 olarak saptanmıştır. Fakat iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (11). Tüm ileri evre tonsil tümörlü hastalar için öngörülen 5 yıllık genel sağkalım %50'nin altındadır. Tüm evrelerdeki tonsil karsinomlarında RT ile kombine veya tek başına cerrahi uygulanan hastalarla primer RT gören hastalar arasında lokal kontrol ve 5 yıllık sağkalım açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (10). Cerrahi sonrası hayatı tehdit edebilecek komplikasyon oranı %23 iken bu oran RT sonrası %6 olarak bulunmuştur. Bu nedenlerle birçok araştırmacı hem erken evre hem de ileri evre tonsil karsinomlarında primer RT veya kemoradyoterapiyi önermektedir (1, 2, 12, 13). En uygun tedavi yöntemi ile ilgili tam fikir birliği yoktur.

Cerrahi ve postoperatif RT sonrası uzun süreli fonksiyonel sonuçlar tümörün evresi ve anatomik lokalizasyonu gibi birçok faktöre bağlıdır. T evresinin artması ile toplum içinde yemek yeme, anlaşılabilir konuşma ve normal diyet tüketebilme gibi fonksiyonlarda azalma saptanmıştır (14).

Birçok ileri evre tonsil tümörlü hastada tümör rezeksiyonu mandibulotomi veya parsiyel mandibulektomi ile transservikal yolla yapılabilir. Mandibula rezeksiyonu veya mandibulotomi yapılmadan transoral yolla tümör rezeksiyonu az sayıdaki vaka için uygulanabilmektedir. Cerrahi uygulanan ileri evre hastalarda ipsilateral orofarenksin büyük kısmının rezeksiyonu da morbiditeyi ve komplikasyon riskini artırmaktadır. RT tedavisinin neden olduğu disfeksiyonların çoğunun nedeni indüklediği ilerleyici fibrozistir.

Konuşma ve yutma disfonksiyonu, kalıcı kserostomi ve ikinci tümör gelişimi riski bu etkiler arasında yer alır. KT, RT'nin akut toksik yan etkilerini artırır ve gastrostomi ihtiyacı, nefrotoksisite, nörotoksisite ile kemik iliği süpresyonuna neden olabilir (15).

Orofarenks tümörlerinde sağkalımı etkileyen faktörlerden biri de boyun metastazıdır. Beş yıllık hastalık spesifik sağkalımın sadece cerrahi uygulanan, sadece RT gören ve cerrahi sonrası RT gören hastalarda N evresi arttıkça azaldığı istatistiksel olarak gösterilmiştir. Bu farkın özellikle N0-1 evresi ile N2-3 evreleri arasında anlamlı fark gösterdiği vurgulanmıştır. Kullanılan tedavi hangi seçenek olursa olsun N2-3 hastaların sağkalım oranları ve lokoregional nüks oranları yüksektir. Bu hastalarda T evresine göre değişimle beraber ortalama boyuna metastaz oranı %76'dır (16). Çalışmamızda T4 vakaların boyuna metastaz oranı %100 olup vaka azlığı nedeniyle N evresine göre sağkalım analizi yapılamamıştır.

Literatürde mevcut serilerde T4 tümörlerin tedavisinde çoğunlukla primer RT tercih edilmesi nedeniyle iki tedavi modalitesi arasında karşılaştırma yapılması özellikle T4 tümörler için zordur. Bu tümörlerin çoğu cerrahi uygulanamaz olarak kabul edilmektedir veya fonksiyon koruma amaçlı direk kemoradyoterapiye yönlendirilmektedir. Son beş yıl içinde hastanemiz Baş Boyun Onkoloji Konseyinden cerrahi amaçlı kliniğimize yönlendirilen T4 tonsil karsinomlu hasta sayısı dokuzdur. Sayının az olması nedeniyle bu çalışma kesin sonuçlar verememektedir. Tüm hastalarda ciddi yutma bozuklukları gelişmiş olup hastaların üçte biri normal diyete dönememiştir. Tüm

hastalarda peroperatif trakeotomi açılıp nazogastrik sonda tatbik edilmiştir. Uygulanan cerrahinin beklenen bir komplikasyonu olarak boyuna tükürük kaçağı gelişmiş, bu nedenle hastalarda boyun enfeksiyonu ve büyük vasküler yapılara ait komplikasyon riski gelişmiştir. Primer RT uygulanan hastalarda ise en sık komplikasyon mukozit ve oral alım bozukluğu olup hastaların çoğunda gastrostomi açılarak beslenme sağlanmış, çoğu hastada ise tedavi sonrası birinci ayda oral alıma başlanabilmektedir. Hastanede kalış süresine göre iki grup kıyaslandığında cerrahi uygulanan hastalar cerrahi sırasında iki ay, cerrahi sonrası adjuvan RT ve KT için iki ay olmak üzere toplam dört ay kadar bir süreyi hastanede geçirmiştir. Ortalama nüks süresinin 12 ay olduğu göz önüne alındığında bu süre uzun bir süredir. Primer RT ve KT gören hastalar yaklaşık iki ay kadar hastanede yatmaktadır. Her iki grupta da radyolojik nüks şüphesi olmasına rağmen patolojik nüks tanısı geç konabilmektedir. Vaka sayısının az olması nedeniyle iki grup arasında istatistiksel analiz yapılamamıştır. Genel olarak iki grup kıyaslandığında lokoregional kontrol, hastaliksız yaşam ve hastalık spesifik sağkalım oranları birbirine benzer bulunmuştur.

T4 tonsil karsinomlarının tedavisinde cerrahi sonrası RT ve KT tedavisi ile primer RT ve KT tedavilerinin onkolojik sonuçları benzer bulunmuştur. Fonksiyon korumadaki üstünlüğü de ön plana çıkartılarak radikal cerrahi ve postoperatif RT tedavisinin yerini birçok merkezde primer kemoradyoterapi almaktadır (15-18). Bulgularımız T4 tonsil tümörlerinde kliniğimizin mevcut yaklaşımı olan öncelikli cerrahi tedavinin yerini primer kemoradyoterapinin alabileceği fikrini ortaya koymuştur.

## KAYNAKLAR

1. Fein DA, Lee WR, Amos WR et al. Oropharyngeal carcinoma treated with radiotherapy: a 30-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:289-296.
2. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ et al. Definitive radiotherapy for tonsillar squamous cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2006;29:290-297.
3. Zelefsky MJ, Harrison LB, Fass DE et al. Post-operative radiotherapy for oral cavity cancers: impact of anatomic subsite on treatment outcome. *Head Neck Surg* 1990;12:470-475.
4. Zelefsky MJ, Harrison LB, Armstrong JG. Long-term treatment results of post-operative radiation therapy for advanced stage oropharyngeal carcinoma. *Cancer* 1992;70:2388-2395.
5. Shirazi HA, Sivaandan R, Goode Ret al. Advanced-staged tonsillar squamous carcinoma: organ preservation versus surgical management of the primary site. *Head Neck* 2006;28:587-594.
6. Wittekind C, Compton CC, Greene FL et al. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002;94:2511-2516.
7. Perez CA, Patel MM, Chao KS et al. Carcinoma of the tonsillar fossa: prognostic factors and long-term therapy outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1077-1084.
8. Hicks WL Jr, Kuriakose MA, Loree TR et al. Surgery versus radiation therapy as single-modality treatment of tonsillar fossa carcinoma: the Roswell Park Cancer Institute experience (1971-1991). *Laryngoscope* 1998;108:1014-1019.
9. Mizono GS, Diaz RF, Fu KK et al. Carcinoma of the tonsillar region. *Laryngoscope* 1986;96:240-244.
10. Parsons JT, Mendenhall WM, Million RR et al. The Management of Primary Cancers of the Oropharynx: Combined Treatment or Irradiation Alone? *Semin Radiat Oncol* 1992;2:142-148.
11. Poulsen M, Porceddu SV, Kingsley PA et al. Locally advanced tonsillar squamous cell carcinoma: Treatment approach revisited. *Laryngoscope* 2007;117:45-50.
12. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: surgery, radiation therapy, or both. *Cancer* 2002;94:2967-2980.
13. Chang AR, Wu HG, Park CI et al. Retrospective analysis of the treatment results for patients with squamous cell carcinoma of tonsil. *Cancer Res Treat* 2005;37:92-97.
14. Zelefsky MJ, Gaynor J, Kraus D et al. Long-term subjective functional outcome of surgery plus postoperative radiotherapy for advanced stage oral cavity and oropharyngeal carcinoma. *Am J Surg* 1996;171:258-261.
15. Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP et al. Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: a preferred alternative to surgery? *J Clin Oncol* 2000;18:2219-2225.
16. Rösli C, Tschudi DC, Studer G et al. Outcome of patients after treatment for a squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Laryngoscope* 2009;119:534-540.
17. Machtay M, Rosenthal DI, Hershock D et al. Penn Cancer Center Clinical Trials Group. Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal carcinoma: a University of Pennsylvania Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3964-3971.
18. Chen AY, Schrag N, Hao Y et al. Changes in treatment of advanced oropharyngeal cancer, 1985-2001. *Laryngoscope* 2007;117:16-21.

